



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 373 977**

⑯ Int. Cl.:
C07D 209/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)



TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **06836773 .9**
⑯ Fecha de presentación: **30.10.2006**
⑯ Número de publicación de la solicitud: **1943219**
⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2008**



⑮ Título: **INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA DE ACTIVACIÓN DE LA 5-LIPOXIGENASA (FLAP).**

⑯ Prioridad:
04.11.2005 US 734030 P
12.05.2006 US 747174 P
23.08.2006 US 823344 P
27.10.2006 US 553946

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.02.2012

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.02.2012

⑯ Titular/es:
Panmira Pharmaceuticals, LLC
9535 Waples Street, Suite 100
San Diego, CA 92121, US

⑯ Inventor/es:
HUTCHINSON, John, H.;
PRASIT, Petpiboon, Peppi;
MORAN, Mark;
EVANS, Jillian, F.;
STEARNS, Brian, Andrew;
ROPPE, Jeffrey, Roger;
LI, Yiwei;
ZUNIC, Jasmine, Eleanor;
ARRUDA, Jeannie, M.;
STOCK, Nicholas, Simon y
HADDACH, Mustapha

⑯ Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP)

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud revindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/734.030, titulada "inhibidores de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP)" presentada el 4 de noviembre del 2005; Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/747,174, titulada "inhibidores de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP)", presentada el 12 de mayo del 2006; y Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 60/823.344, titulada "inhibidores de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP)", presentada el 23 de agosto del 2006.

Campo de la invención

10 En el presente documento se describen compuestos, procedimientos para fabricar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden dichos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos para tratar o prevenir enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP).

Antecedentes de la invención

15 La proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP) está asociada con la ruta de la síntesis de leucotrienos. En particular, la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP) es responsable de la unión del ácido araquidónico y de su transferencia a la 5-lipoxigenasa. Véase, por ejemplo, Abramovitz, M. y col., Eur. J. Biochem. 215:105-111 (1993). Después, la 5-lipoxigenasa puede catalizar la oxigenación y deshidratación en dos etapas del ácido araquidónico, transformándole en el compuesto intermedio 5-HPETE (ácido 5-hidroperoxiecosatetraenoico) y en presencia de FLAP transformar el 5-HPETE en Leucotrieno A₄ (LTA₄).

20 Los leucotrienos son compuestos biológicos formados a partir del ácido araquidónico en la ruta de síntesis de leucotrienos (Samuelsson y col, Science, 220, 568-575, 1983; Cooper, The Cell, A Molecular Approach, 2^a Ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland (MA), 2000). Principalmente, estos se sintetizan por eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, basófilos, células dendríticas, macrófagos y monocitos. Los leucotrienos se han implicado en acciones biológicas incluyendo, solo como de ejemplo, contracción del músculo liso, activación de leucocitos, secreción de citocinas, secreción mucosa y función vascular.

Sumario de la invención

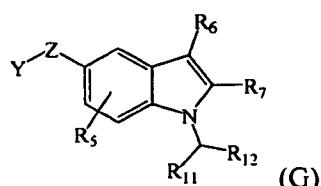
30 En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto que es el ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxypiridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

35 En el presente documento se presentan procedimientos compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para (a) diagnosticar, prevenir o tratar inflamación alérgica y no alérgica, (b) controlar indicios y síntomas que están asociados con la inflamación, y/o (c) controlar trastornos proliferativos o metabólicos. Estos trastornos pueden proceder de etiología genética, iatrogénica, inmunológica, infecciosa, metabólica, oncológica, tóxica y/o traumática.

40 35 En un aspecto, los procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento comprenden inhibidores de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP) descritos en el presente documento.

45 En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula (G), sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, profármacos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, que antagonizan o inhiben a la FLAP y que pueden usarse para tratar pacientes que padecen afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos, incluyendo, pero sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, rinitis, artritis, alergia, soriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de distrés respiratorio en adultos, infarto de miocardio, aneurisma, ictus, cáncer, choque endotóxico, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias.

La fórmula (G) es la siguiente:



en la que,

Z se selecciona entre $[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_n[C(R_1)_2]_mO$, $O[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_n$ o $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$, en la que cada R_1 es independientemente H, CF_3 , o un alquilo inferior opcionalmente sustituido y dos R_1 en el mismo carbono pueden unirse para formar un carbonilo ($=O$); y cada R_2 es independientemente H, OH, OMe , CF_3 , o un alquilo inferior opcionalmente sustituido y dos R_2 en el mismo carbono pueden unirse para formar un carbonilo ($=O$); m es 0, 1 ó 2; cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

5 Y es H o -(arilo sustituido o sin sustituir); o -(heteroarilo sustituido o sin sustituir); en la que cada sustituyente en Y o Z es (L_sR_s) , en la que cada L_s se selecciona independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)NH-$, $NHS(=O)_2$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_6 , -fluoroalquilo C_1-C_6 , heteroarilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heterociclo sustituido o sin sustituir; y cada R_s se selecciona independientemente entre H, halógeno, $-N(R_4)_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3 , $-S(=O)_2NH_2$, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, -fluoroalquilo C_1-C_6 , arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o heteroalquilo sustituido o sin sustituir; en la que j es 0, 1, 2, 3 ó 4;

10 15 R₆ es H, L_2 -(alquilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(alquenilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(heterociclo sustituido o sin sustituir), L_2 -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), o L_2 -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_2 es un enlace, O, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $C(O)$, $-CH(OH)$, -(alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir), o -(alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir);

15 R₇ es $L_3-X-L_4-G_1$, en la que,

20 L_3 es un alquilo sustituido o sin sustituir;

X es un enlace, O, $-C(=O)$, $-CR_9(OR_9)$, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$, $-NR_9C(O)NR_9-$;

L_4 es un enlace, o un alquilo sustituido o sin sustituir;

G₁ es H, tetrazolilo, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN,

25 N(R_9)₂, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(-NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(alquilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(alquenilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o $-L_5$ -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_5 es $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O$, $-O(O)CNH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$, u - $OC(O)$;

30 o G₁ es W-G₅, en la que W es un arilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y G₅ es H, tetrazolilo, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, N(R_9)₂, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)_2R_8$;

35 cada R_8 se selecciona independientemente entre alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir o bencilo sustituido o sin sustituir; cada R_9 se selecciona independientemente entre H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir o bencilo sustituido o sin sustituir; o dos grupos R_9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; o R_8 y R_9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros y

40 40 cada R_{10} se selecciona independientemente entre H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, heteroarilo o heteroalquilo;

45 R⁵ es H, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, O-alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir;

R₁₁ es $L_7-L_{10}-G_6$ en la que L_7 es un enlace, $-C(O)$, $-C(O)NH$, $-NHC(O)$, o (alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir); L_{10} es un enlace, (alquilo sustituido o sin sustituir), (cicloalquilo sustituido o sin sustituir), (heteroarilo sustituido o sin sustituir), (arilo sustituido o sin sustituir), o (heterociclo sustituido o sin sustituir); G₆ es OR_9 , $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_8$, $-S(=O)_2R_8$, $N(R_9)_2$, tetrazolilo, $-NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2N(R_9)_2$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, $-C(=O)N(R_9)_2$, $NR_9C(O)R_9$, $C(R_9)_2C(=O)N(R_9)_2-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-L_5$ -(alquilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(alquenilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o $-L_5$ -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_5 es $-O-$, $C(=O)$, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $-NH$, $-NHC(O)O$, $-NHC(O)NH-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ u $-OC(O)$ o G₆ es W-G₇, en la que W es (heterociclo sustituido o sin sustituir), (arilo sustituido o sin sustituir) o un (heteroarilo sustituido o sin sustituir) y G₇ es H, halógeno, CN, NO_2 , N_3 , CF_3 , OCF_3 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , -fluoroalquilo C_1-C_6 , tetrazolilo, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, N(R_9)₂, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)_2R_8$ o $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(alquilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(alquenilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(heteroalquilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(heterociclo sustituido o sin sustituir) o $-L_5$ -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_5 es un enlace, $-O-$, $C(=O)$, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $-NH$, $-NHC(O)O$, $-NHC(O)NH-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ u $-OC(O)$; con la condición de que R₁₁ comprenda al menos un resto aromático (sin sustituir o sustituido) y al menos un resto cíclico (sin sustituir o sustituido) o un grupo heteroarilo (sin sustituir o sustituido) y R₁₁ no es un grupo tienil-fenilo;

55 R₁₂ es H, (alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir), (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o sin sustituir);

60 o un metabolito activo, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco farmacéuticamente

aceptable de los mismos.

Para cualquiera y todas las realizaciones (tales como, por ejemplo Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II)), los sustituyentes pueden seleccionarse entre un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Z es $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$.

5 En realizaciones adicionales o alternativas, Y es -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o -(arilo sustituido o sin sustituir) y G₆ es W-G₇.

En realizaciones adicionales o alternativas, Y es -(heteroarilo sustituido o sin sustituir).

10 En realizaciones adicionales o alternativas, Y se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y furopiridinilo, en las que Y está sustituido o sin sustituir.

15 En realizaciones adicionales o alternativas, Y se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo o quinolinilo, en las que Y está sustituido o sin sustituir.

En realizaciones adicionales o alternativas, R₆ es L₂-(alquilo sustituido o sin sustituir), o L₂-(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), L₂-(arilo sustituido o sin sustituir), en las que L₂ es un enlace, O, S, -S(O)₂, -C(O) o alquilo sustituido o sin sustituir.

20 En realizaciones adicionales o alternativas, X es un enlace, O, -C(=O), -CR₉(OR₉), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NR₉, -NR₉C(O), -C(O)NR₉.

En realizaciones adicionales o alternativas, G₁ es tetrazolilo, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)N(R₉)₂, -OR₉, -C(=O)CF₃, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ o -S(=O)₂R₈.

25 En realizaciones adicionales o alternativas, L₃ es alquilo sin sustituir; X es un enlace; L₄ es un enlace; y G₁ es -C(O)OR₉.

En realizaciones adicionales o alternativas, R₉ es H o alquilo sin sustituir.

En realizaciones adicionales o alternativas, L₁₀ es un arilo sustituido o sin sustituir heteroarilo sustituido o sin sustituir y G₆ es W-G₇ en la que W es heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir.

30 En realizaciones adicionales o alternativas, L₁₀ es un arilo sustituido o sin sustituir.

En realizaciones adicionales o alternativas, L₃ es alquilo sin sustituir; X es un enlace; L₄ es un enlace; y G₁ es -OR₉.

En realizaciones adicionales o alternativas, G₁ es W-G₅, en las que W es un heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

35 Cualquier combinación de los grupos que se han descrito anteriormente para las diversas variables se contempla en el presente documento. Se entenderá que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos proporcionados en el presente documento pueden seleccionarse por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse mediante técnicas conocidas en la técnica, así como las expuestas en el presente documento.

40 En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado entre: 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-2-il-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (Compuesto 1-1); éster etílico del ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 1-2); 6-hidroxi-hexil éster del ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 1-3); 1-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-2-il-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propán-2-ol (Compuesto 1-4); 1-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-3-il-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propán-2-ol (Compuesto 1-5); 1-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-il-metoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2-metil-propán-2-ol (Compuesto 1-6); 1-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propán-2-ol (Compuesto 1-7); 3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-2-(2-metil-2-[1,3,4]oxadiazol-2-il-propil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol (Compuesto 1-8); 5-[2-3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-1,1-dimetil-etil}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina (Compuesto 1-9); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-N-pirazin-2-il-propionamida (Compuesto 1-10); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-N-tiazol-2-il-propionamida (Compuesto 1-11); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-N-piridin-3-il-propionamida (Compuesto 1-

12); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-N-(2-dimetilamino-etyl)-2,2-dimetil-propionamida (Compuesto 1-13); 5-[4-[3-terc-butilsulfanil-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-indol-1-ilmetil]-fenil]-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina (Compuesto 1-14); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-N-(2-dimetilamino-etyl)-2,2-dimetil-propanoil guanidina (Compuesto 1-15); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-1); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-pirimidin-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-2); -ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-3-il-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-3); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-pirimidin-5-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-4); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-pirazin-2-il-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-5); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-6); ácido 3-[1-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-bencil]-3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-7); ácido 3-[3-(3,3-dimetilbutiril)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-8); ácido 2,2-dimetil-3-[5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-propiónico (Compuesto 2-9); ácido 3-[3-acetil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-10); ácido 3-[1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-11); ácido 3-[3-acetil-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-12); ácido 3-[3-etyl-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-13); ácido 3-[3-(3,3-dimetil-butil)-5-(piridin-2-il-metoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-14); ácido 3-[3-ciclopropanocarbonil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-15); ácido 3-[3-ciclobutanocarbonil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-16); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-hidroxi-piridazin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-17); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-4-il-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-18); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-19); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metil-piridazin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-20); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metil-tiazol-2-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-21); ácido 3-[3-ciclobutilmetil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-22); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-23); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-24); ácido 2,2-dimetil-3-[5-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-propiónico (Compuesto 2-25); ácido 3-[3-(3,3-dimetil-butiril)-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-26); ácido 3-[1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-27); ácido 3-[3-(3,3-dimetil-butiril)-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-28); ácido 3-[3-etyl-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-29); ácido 3-[5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-30); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-1-(4-pirimidin-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-31); ácido 3-[5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-terc-butilsulfanil-1-(4-pirimidin-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-32); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metil-3-piridin-2-ilmetil-3H-imidazol-4-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-33); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-34); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-tiazol-2-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-35); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-39); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-41); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-43); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-47); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-[1,3,4]tiadiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-55); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-hidroxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-62); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-64); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-65); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-67); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metoxi-tiazol-4-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-68); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-73); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etyl-piridin-2-ilmetoxi)-1-[4-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-76); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-77); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dietil-propónico (Compuesto 2-78); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-82); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etyl-piridin-2-ilmetoxi)-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-84); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto 2-85); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-carbamoil-piridin-2-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propónico (Compuesto

propiónico (Compuesto 2-195); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-196); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-197); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-2-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-198); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-2-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-199); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-200); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-201); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-202); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-203); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-204); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1-(4-tiazol-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-205); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[3-(4-metoxi-tetrahidropiran-4-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-206); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-(4-piridin-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-207); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etyl-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-piridin-3-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-ácido propiónico (Compuesto 2-208); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-3-il-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-209); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-(4-piridin-3-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-210); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-piridin-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-211); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etyl-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-piridin-2-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-212); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-2-il-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-213); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-piridin-3-il-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-214); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-215); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-216); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-217); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etyl-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-218); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-219); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etyl-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-220); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-221); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-222); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etyl-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-223); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-224); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetoxi)-1-(4-(2-metoxipiridin-5-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-225); ácido 3-[3-terc-butil-sulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetoxi)-1-(4-(3-trifluorometilpiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-226); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetoxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-227); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetoxi)-1-(4-(3-fluoropiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-228); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetoxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-229); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetoxi)-1-(4-(4-metoxipiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-230); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetoxi)-1-(4-(4-metoxipiridin-2-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-231); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1-(4-(2-metoxi-piridin-3-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-232); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-ethyl-piridin-2-ilmetoxi)-1H-(4-(2-metoxi-piridin-3-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-233); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1-(4-(2-metoxi-piridin-3-il)-bencil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 2-234); ácido 3-[3-terc-butil-sulfanil-1-(6'-metoxi-[2,3']bipiridinil-5-ilmetil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 3-1); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[6-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-ilmetil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 3-2); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-[6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-ilmetil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 3-3); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[5-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 3-4); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 3-5); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-isopropil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 4-1); y ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto 4-2).

En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar la inflamación en un mamífero que comprende administrar, al mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

En otro aspecto adicional, en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar el asma en un mamífero que comprende administrar, al mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En una realización adicional o alternativa, en el presente documento se proporciona un procedimiento para tratar el asma en un mamífero que comprende administrar, al

5 mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, tal como, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), en la que Z es $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$.

En otro aspecto los compuestos presentados en cualquiera de las Figuras 8, 9, 10 u 11, o sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, profármacos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, son los que antagonizan o inhiben la FLAP y pueden usarse para tratar pacientes que padecen afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos, incluyendo, pero sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, rinitis, artritis, alergia, soriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del distrés respiratorio en adultos, infarto de miocardio, aneurisma, ictus, cáncer, choque endotóxico, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias.

10 En otro aspecto los compuestos presentados en cualquiera de las Tablas 1, 2, 3 ó 4, o sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, profármacos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, son los que antagonizan o inhiben la FLAP y pueden usarse para tratar pacientes que padecen afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos, incluyendo, pero sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, rinitis, artritis, alergia, soriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome 15 del distrés respiratorio en adultos, infarto de miocardio, aneurisma, ictus, cáncer, choque endotóxico, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias.

20 En otro aspecto los compuestos presentados en cualquiera de las Tablas 1, 2, 3 ó 4, o sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, profármacos farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, son los que antagonizan o inhiben la FLAP y pueden usarse para tratar pacientes que padecen afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos, incluyendo, pero sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, rinitis, artritis, alergia, soriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome 25 del distrés respiratorio en adultos, infarto de miocardio, aneurisma, ictus, cáncer, choque endotóxico, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias.

25 En realizaciones adicionales o alternativas, los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), pueden ser inhibidores de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP), mientras que en realizaciones adicionales o alternativas, dichos inhibidores son selectivos de FLAP. Incluso en realizaciones adicionales o alternativas, dichos inhibidores tienen un valor IC_{50} inferior a 50 μM en el ensayo de unión a FLAP.

30 En realizaciones adicionales o alternativas, los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), pueden incluirse en composiciones farmacéuticas o medicamentos usados para tratar a un paciente de una afección o enfermedad mediada o dependiente de leucotrienos.

35 En otro aspecto las afecciones inflamatorias incluyen, pero sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, rinitis, aneurisma aórtico, infarto de miocardio e ictus. En otros aspectos los trastornos proliferativos incluyen, pero sin limitación, cáncer y trastornos no cancerosos, que incluyen, pero sin limitación, los relacionados con la piel o con tejidos linfáticos. En otros aspectos los trastornos metabólicos incluyen, pero sin limitación, remodelación, pérdida o aumento de hueso. En aspectos adicionales, 40 dichas afecciones son iatrogénicas y otras terapias o procedimientos médicos o quirúrgicos pueden inducir aumentos en, o localización anómala de, leucotrienos.

45 En otros aspectos, los procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento pueden usarse para prevenir la activación celular de la 5-lipoxigenasa, mientras que en otros aspectos los procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento pueden usarse para limitar la formación de leucotrienos. En otros aspectos, dichos procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos pueden comprender inhibidores de FLAP descritos en el presente documento para el tratamiento del asma mediante (a) disminución de las concentraciones de leucotrienos en determinado tejido (o tejidos) del cuerpo o en todo el cuerpo de un paciente, (b) modulación de la actividad de enzimas o proteínas en un paciente en el que dichas enzimas o proteínas están implicadas en la ruta de leucotrienos tal como, a modo de ejemplo, la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa o la 5-lipoxigenasa o (c) combinación de los efectos de (a) y (b). En otros aspectos adicionales, los procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con otros tratamientos médicos o modalidades quirúrgicas.

50 En un aspecto existen procedimientos para reducir/inhibir la actividad sintética de leucotrienos de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP) en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

55 En una realización adicional o alternativa, el grupo "G" (por ejemplo G_1, G_5, G_6, G_7) de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), es cualquier grupo que se usa para adaptar las propiedades físicas y biológicas de la molécula. Dichas adaptaciones/modificaciones se consiguen usando grupos que modulen la acidez, basicidad, lipofilia, solubilidad y otras propiedades físicas de la molécula. Las propiedades físicas y biológicas moduladas por dichas modificaciones en (G) incluyen, solo a modo de ejemplo, solubilidad, absorción *in vivo* y metabolismo *in vivo*. Además, el metabolismo *in vivo* puede incluir, solo a modo de ejemplo, el control de las propiedades PK *in vivo*,

actividades apartadas del objetivo, posibles toxicidades asociadas con interacciones cypP450, interacciones fármaco-fármaco y similares. Adicionalmente, las modificaciones en "G" permiten adaptar la eficacia *in vivo* del compuesto mediante la modulación de, a modo de ejemplo, unión específica y no específica de proteínas a proteínas y lípidos en plasma y distribución tisular *in vivo*. Adicionalmente, dichas adaptaciones/modificaciones en "G" permiten el diseño de compuestos selectivos para la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa sobre otras proteínas. En realizaciones adicionales o alternativas, "G" es L₂₀-Q, en la que L₂₀ es un engarce enzimáticamente escindible y Q es un fármaco, o un resto de afinidad. En realizaciones adicionales o alternativas, el fármaco incluye, solo a modo de ejemplo, antagonistas de receptores de leucotrienos y agentes antiinflamatorios. En realizaciones adicionales o alternativas, los antagonistas de receptores de leucotrienos incluyen, pero sin limitación, antagonistas duales de CysLT1/CysLT2 y antagonistas de CysLT1. En realizaciones adicionales o alternativas, el resto de afinidad permite la unión específica de sitio e incluye, pero sin limitación, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ADN, ARN, ARNsi y ligandos.

En otros aspectos existen procedimientos para modular, incluyendo reducir y/o inhibir, directa o indirectamente, la actividad de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa, en un mamífero que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

En otro aspecto existen procedimientos para modular, incluyendo reducir y/o inhibir, directa o indirectamente, la actividad de leucotrienos en un mamífero, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

En otro aspecto existen procedimientos para tratar afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

En otro aspecto existen procedimientos para tratar la inflamación que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

En otro aspecto existen procedimientos para tratar enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria es asma. En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria incluye, pero sin limitación, síndrome de distrés respiratorio en adultos y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en niños, asma de aparición en adultos, asma con tos variante, asma laboral, asma resistente a esteroides, asma estacional.

En otro aspecto existen procedimientos para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero sin limitación, bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística.

En otro aspecto existen procedimientos para prevenir el aumento de secreción mucosa y/o edema en una enfermedad o afección que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

En otro aspecto existen procedimientos para tratar vasoconstricción, ateroesclerosis y sus secuelas, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma óptico, vasculitis e ictus, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

En otro aspecto existen procedimientos para tratar lesión por reperfusión de órganos después de isquemia de órganos y/o choque endotóxico, que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

En otro aspecto existen procedimientos para reducir la constrictión de vasos sanguíneos en un mamífero que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

En otro aspecto existen procedimientos para disminuir o prevenir un aumento de la presión arterial de un mamífero que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

En otro aspecto existen procedimientos para prevenir la incorporación de eosinófilos y/o basófilos y/o células

dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

5 En otro aspecto existen procedimientos para prevenir o tratar la remodelación, pérdida o aumento de hueso anómalo, incluyendo enfermedades o afecciones tales como, a modo de ejemplo, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, cáncer y otras enfermedades que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

10 En otro aspecto existen procedimientos para prevenir inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal y conjuntivitis papilar que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

15 En otro aspecto existen procedimientos para tratar trastornos del SNC que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Los trastornos del SNC incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ictus, isquemia cerebral, isquemia retinal, disfunción cognitiva postquirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesión de médula espinal, edema cerebral y lesión en la cabeza.

20 En otro aspecto existen procedimientos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). El tipo de cáncer puede incluir, pero sin limitación, cáncer pancreático y otros tumores sólidos o hematológicos.

25 En otro aspecto existen procedimientos para el tratamiento de choque endotóxico y choque séptico que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

30 En otro aspecto existen procedimientos para prevenir el aumento de enfermedades GI que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Dichas enfermedades incluyen, solo a modo de ejemplo, gastritis crónica, gastroenteritis eosinofílica y disfunción motora gástrica.

35 Un aspecto adicional son procedimientos para el tratamiento de enfermedades renales que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Dichas enfermedades incluyen, solo a modo de ejemplo, glomerulonefritis, reperfusión por isquemia renal con nefrotoxicidad por ciclosporina.

40 En otro aspecto existen procedimientos para prevenir o tratar insuficiencia renal aguda o crónica que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

45 En otro aspecto existen procedimientos para disminuir los aspectos inflamatorios de infecciones agudas en uno o más órganos o tejidos sólidos, tales como el riñón, con pielonefritis aguda.

50 En otro aspecto existen procedimientos para prevenir o tratar trastornos agudos o crónicos que implican la incorporación o activación de eosinófilos, que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

55 En otro aspecto existen procedimientos para prevenir o tratar enfermedad erosiva aguda o crónica o disfunción motora del tracto gastrointestinal producida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores, selectivos o no selectivos, de la ciclooxigenasa 1 ó 2) que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

60 En otro aspecto existen procedimientos para prevenir o tratar el rechazo o fallo en un órgano o tejido transplantado que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que

tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

En otro aspecto existen procedimientos para tratar respuestas inflamatorias de la piel que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Dichas respuestas inflamatorias de la piel incluyen, a modo de ejemplo,

5 dermatitis, dermatitis por contacto, eczema, urticaria, rosácea y cicatrización. En otro aspecto existen procedimientos para reducir lesiones soriásicas en la piel, articulaciones u otros tejidos u órganos, que comprenden administrar al mamífero una cantidad eficaz de un primer compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

10 Un aspecto adicional son procedimientos para el tratamiento de cistitis, incluyendo, solo a modo de ejemplo, cistitis intersticial, que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

Un aspecto adicional son procedimientos para el tratamiento de síndromes metabólicos, tales como fiebre mediterránea familiar, que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

15 En un aspecto adicional existen procedimientos para tratar el síndrome hepatorrenal que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

Otro aspecto es el uso de un compuesto de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección inflamatoria en un mamífero en el que la actividad de al menos una proteína de leucotrienos contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad o afección. En una realización de este aspecto, la proteína de la ruta de leucotrienos es la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP). En otra realización o en realizaciones adicionales de este aspecto, la enfermedad o afecciones inflamatorias son enfermedades respiratorias, cardiovasculares o proliferativas.

20 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente existen otras realizaciones en las que la administración es enteral, parental o ambas, y en las que (a) la cantidad eficaz del compuesto se administra de manera sistémica al mamífero; y/o (b) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía oral al mamífero; y/o (c) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inhalación; y/o (e) la cantidad eficaz del compuesto se administra por administración nasal; y/o (f) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inyección al mamífero; y/o (g) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía tópica (dérmica) al mamífero; y/o (h) la cantidad eficaz del compuesto se administra por administración oftálmica; y/o (i) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía rectal al mamífero.

25 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente existen otras realizaciones en las que el mamífero es un ser humano, incluyendo realizaciones en las que (a) el ser humano padece una afección asmática o una u más afecciones distintas seleccionadas del grupo que consiste en asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en niños, asma de aparición en adultos, asma con los variante, asma laboral, asma resistente a esteroides o asma estacional o enfermedad pulmonar obstructiva crónica o hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial. En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente existen realizaciones adicionales en las que el mamífero es un modelo animal para inflamación pulmonar, cuyos ejemplos se proporcionan en el presente documento.

30 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente existen otras realizaciones que comprenden administraciones sencillas de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo otras realizaciones en las que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero veces múltiples a lo largo de un día; (iii) continuamente o (iv) sin interrupción.

35 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente existen otras realizaciones que comprenden administraciones múltiples de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo otras realizaciones en las que (i) el compuesto se administra en una sola dosis; (ii) el tiempo entre las administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el procedimiento comprende una interrupción del fármaco, en la que la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto a administrar se reduce temporalmente; al final de la interrupción del fármaco, la dosificación del compuesto se reinicia. La duración de la interrupción del fármaco puede variar de 2 días a 1 año.

40 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos existen realizaciones adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional, pudiendo cada agente administrarse en cualquier orden, incluyendo, a modo de ejemplo, un agente anti-inflamatorio, un compuesto diferente que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), un antagonista de receptores de CysLT₁ o un antagonista dual de receptores de CysLT₁/CysLT₂. En realizaciones adicionales o alternativas, el antagonista de CysLT₁ se selecciona de montelukast (SingulairTM: ácido [1-[[1-[3-[2-[(7-cloro-2-quinolil)vinil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etyl)fenil]-propil]sulfanilmetyl]ciclopropil] acético),

zaflukast (AccolateTM: éster ciclopentílico del ácido 3-[[2-metoxi-4-(o-tolilsulfonilcarbamoil)fenil]metil]-1-metil-1H-indol-5-il]aminofórmico) o pranlukast (OnonTM: 4-oxo-8-[p-(4-fenilbutiloxi)benzoilamino]-2-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopirano)

En realizaciones adicionales o alternativas, el agente antiinflamatorio inflamatorio incluye, pero sin limitación, 5 fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como un inhibidor de ciclooxigenasa (COX-1 y/o COX-2), inhibidores de lipoxigenasa y esteroides tales como prednisona o dexametasona. En realizaciones adicionales o alternativas, el agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en Arthrotec[®], Asacol, Auralgan[®], Azulfidina, Daypro, etodolac, Ponstan, Salofalk, Solu-Medrol, aspirina, indometacina (IndocinTM), rofecoxib (VioxxTM), celecoxib (CelebrexTM), valdecoxib (BextraTM), diclofenaco, etodolac, quetoprofeno, Lodine, Mobic, nabumetona, naproxeno, 10 piroxicam, Celestone, prednisona, deltasona o cualquier equivalente genérico de los mismos.

En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo cáncer, existen otras realizaciones que comprenden administrar al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en alemtuzumab, trióxido arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, 15 cetuximab, compuestos basados en platino, tales como cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorrubicina/idarrubicina, irinotecan, fludarabine, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, PaclitaxelTM, taxol, temozolomida, tioguanina o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como alfa interferón, mostazas nitrogenadas tales como busulfan o melfalan o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecan o topotecan, inhibidores de tirosina quinasa, tales como gefinitinib o 20 imatinib, o agentes para tratar indicios o síntomas inducidos por dicha terapia, que incluyen allopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol).

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican la terapia de órganos o tejidos o células transplantados existen otras realizaciones que comprenden administrar al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en azatioprina, un corticoesteroide, ciclofosfamida, ciclosporina, dacluzimab, mofetil 25 micofenolato, OKT3, rapamicina, tacrolimus o timoglobulina.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican la terapia de cistitis intersticial existen otras realizaciones que comprenden administrar al menos un agente adicional seleccionado de dimetilsulfóxido, omalizumab y polisulfato de pentosas.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican la terapia de trastornos óseos existen otras 30 realizaciones que comprenden administrar al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en minerales, vitaminas, bisfosfonatos, esteroides anabólicos, hormonas o análogos paratiroides e inhibidores de catepsina K, dronabinol.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican la prevención o tratamiento de inflamación existen otras realizaciones que comprenden: (a) controlar la inflamación en un mamífero; (b) medir la 35 broncoconstricción en un mamífero; (c) medir la incorporación de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o linfocitos en un mamífero; (d) controlar la secreción mucosa en un mamífero; (e) medir el edema mucoso en un mamífero; (e) medir niveles de LTB₄ en la sangre de un mamífero expuesta a ionóforos de calcio; (f) medir niveles de LTE4 en la excreción urinaria de un mamífero o (g) identificar a un paciente midiendo 40 biomarcadores inflamatorios estimulados por leucotrienos tales como LTB₄, LTC₄, IL-6, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α sICAM, IL-4, IL-13.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican la prevención o tratamiento de trastornos o 45 afecciones dependientes de leucotrienos o mediados por leucotrienos existen otras realizaciones que comprenden identificar pacientes explorando un haplotipo de genes de leucotrienos. En realizaciones adicionales o alternativas el haplotipo de genes de leucotrienos es un gen de la ruta de leucotrienos, mientras que en otras realizaciones adicionales o alternativas, el haplotipo del gen de leucotrienos es un haplotipo de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP).

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediados por leucotrienos existen otras realizaciones que comprenden identificar pacientes mediante control del paciente para cualquiera de:

50 i) al menos un biomarcador inflamatorio relacionado con leucotrienos; o
 ii) al menos una respuesta marcadora funcional con respecto a un agente modificador de leucotrienos; o
 iii) al menos un biomarcador inflamatorio relacionado con leucotrienos y al menos una respuesta marcadora funcional con respecto a un agente modificador de leucotrienos.

En realizaciones adicionales o alternativas, los biomarcadores inflamatorios relacionados con leucotrienos se 55 seleccionan del grupo que consisten en LTB₄, cisteínil leucotrienos, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 e IL-13, mientras que en otras realizaciones adicionales o alternativas, la respuesta marcadora funcional es el volumen pulmonar significativo (VEF1).

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos existen otras realizaciones que comprenden identificar pacientes mediante cualquiera de:

5 i) explorar al paciente para detectar al menos un SNP y/o haplotipo de genes de leucotrienos que incluyen los SNP en localizaciones intrónicas o exónicas; o
 ii) controlar al paciente para detectar al menos un biomarcador inflamatorio relacionado con leucotrienos; o
 iii) controlar al paciente para detectar al menos una respuesta marcadora funcional con respecto a un agente modificador de leucotrienos.

10 En realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de genes de leucotrienos es un gen de la ruta de leucotrienos. En otras realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de genes de leucotrienos es un SNP o haplotipo de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP). En realizaciones alternativas o adicionales, los biomarcadores inflamatorios relacionados con leucotrienos se seleccionan del grupo que consiste en LTB₄, cisteinil leucotrienos, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 e IL-13, mientras que en otras realizaciones adicionales o alternativas, la respuesta marcadora funcional es el volumen pulmonar significativo (VEF1).

15 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos existen otras realizaciones que comprenden identificar pacientes mediante al menos dos de:

20 i) explorar al paciente para detectar al menos un SNP o haplotipo de genes de leucotrienos;
 ii) controlar al paciente para detectar al menos un biomarcador inflamatorio relacionado con leucotrienos;
 iii) controlar al paciente para detectar al menos una respuesta marcadora funcional con respecto a un agente modificador de leucotrienos.

25 En realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo del gen de leucotrienos es un gen de la ruta de leucotrienos. En otras realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo del gen de leucotrienos es un SNP o haplotipo de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP). En realizaciones adicionales o alternativas, los biomarcadores inflamatorios relacionados con leucotrienos se seleccionan del grupo que consiste en LTB₄, cisteinil leucotrienos, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 e IL-13, mientras que en otras realizaciones adicionales o alternativas, la respuesta marcadora funcional es el volumen pulmonar significativo (VEF1).

30 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente que implican la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos existen otras realizaciones que comprenden identificar pacientes mediante:

35 i) explorar al paciente para detectar al menos un SNP o haplotipo de genes de leucotrienos;
 ii) controlar al paciente para detectar al menos un biomarcador inflamatorio relacionado con leucotrienos; y
 iii) controlar al paciente para detectar al menos una respuesta marcadora funcional con respecto a un agente modificador de leucotrienos.

40 En realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrienos es un gen de la ruta de leucotrienos. En otras realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrienos es un SNP o haplotipo de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP). En realizaciones adicionales o alternativas, los biomarcadores inflamatorios relacionados con leucotrienos se seleccionan del grupo que consiste en LTB₄, cisteinil leucotrienos, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 e IL-13, mientras que en otras realizaciones adicionales o alternativas, la respuesta marcadora funcional es el volumen pulmonar significativo (VEF1).

Otro aspecto es la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un modulador de FLAP, en el que los pacientes se han identificado usando información obtenida por:

45 i) exploración del paciente para detectar al menos un SNP o haplotipo de genes de leucotrienos; y
 ii) controlar al paciente para detectar al menos un biomarcador inflamatorio relacionado con leucotrienos; y
 iii) controlar al paciente para detectar al menos una respuesta marcadora funcional con respecto a un agente modificador de leucotrienos.

50 En realizaciones adicionales o alternativas, el modulador de FLAP es un inhibidor de FLAP. En realizaciones adicionales o alternativas el SNP o haplotipo del gen de leucotrienos es un gen de la ruta de leucotrienos. En otras realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo del gen de leucotrienos es un SNP o haplotipo de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP). En realizaciones adicionales o alternativas, los biomarcadores inflamatorios relacionados con leucotrienos se seleccionan del grupo que consiste en LTB₄, cisteinil leucotrienos, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 e IL-13, mientras que en otras realizaciones adicionales o alternativas, la respuesta marcadora funcional es el volumen pulmonar significativo (VEF1). En realizaciones adicionales o alternativas, la información obtenida de los tres procedimientos de diagnóstico puede usarse en un algoritmo en el que la información se analiza para identificar pacientes que necesiten tratamiento con un modulador

de FLAP, el régimen de tratamiento y el tipo de modulador FLAP usado.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, las enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos incluyen, pero sin limitación, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, rinitis, artritis, alergia, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de distrés respiratorio en adultos, infarto de miocardio, aneurisma, ictus, cáncer y choque endotóxico.

Cierta Terminología Química

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Debe apreciarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. La definición de los términos de química convencionales pueden encontrarse en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th ED.", Volúmenes A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique otra cosa, se emplean los procedimientos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, por el experto en la técnica. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido", no es limitante.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, en el que alquilo es como se define en el presente documento.

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El resto alquilo puede ser un grupo "alquilo saturado", que significa que no contiene ningún resto alqueno o alquino. El resto alquilo también puede ser un resto "alquilo insaturado", que significa que contiene al menos un resto alqueno o alquino. Un resto "alqueno" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, y un resto "alquino" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo, ya sea saturado o insaturado, puede ser de cadena ramificada, lineal o cíclico.

El resto "alquilo" puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "de 1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluyendo, 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también incluye la aparición del término "alquilo" en el que no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un "alquilo inferior" que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos descritos en el presente documento puede denominarse como "alquilo C₁-C₄" o denominaciones similares. Únicamente a modo de ejemplo, "alquilo C₁-C₄" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "alquilamina" se refiere al grupo -N(alquil)_xH_y, en el que x e y se seleccionan entre el grupo x = 1, y = 1 y x = 2, y = 0. Cuando x = 2, los grupos alquilo, tomados juntos, pueden formar opcionalmente un sistema de anillos cíclico.

El término "alquenilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los primeros dos átomos del grupo alquilo forman un doble enlace que no es parte de un grupo aromático. Es decir, un grupo alquenilo comienza con los átomos -C(R)=C-R, en la que R se refiere a las porciones restantes del grupo alquenilo, que pueden ser las mismas o diferentes. Los ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen -CH=CH, -C(CH₃)=CH, -CH=CCH₃ y -C(CH₃)=CCH₃. El resto alquenilo puede ser una cadena ramificada, lineal o cíclico (en este caso, también se conocerá como un grupo "cicloalquenilo").

El término "alquinilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los primeros dos átomos del grupo alquilo forman un triple enlace. Es decir, un grupo alquinilo comienza con los átomos -C≡C-R, en los que R se refiere a las porciones restantes del grupo alquinilo, que pueden ser las mismas o diferentes. Los ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen -C≡CH, -C≡CCH₃ y -C≡CCH₂CH₃. La porción "R" del resto alquinilo puede ser una cadena ramificada, lineal, o cíclica.

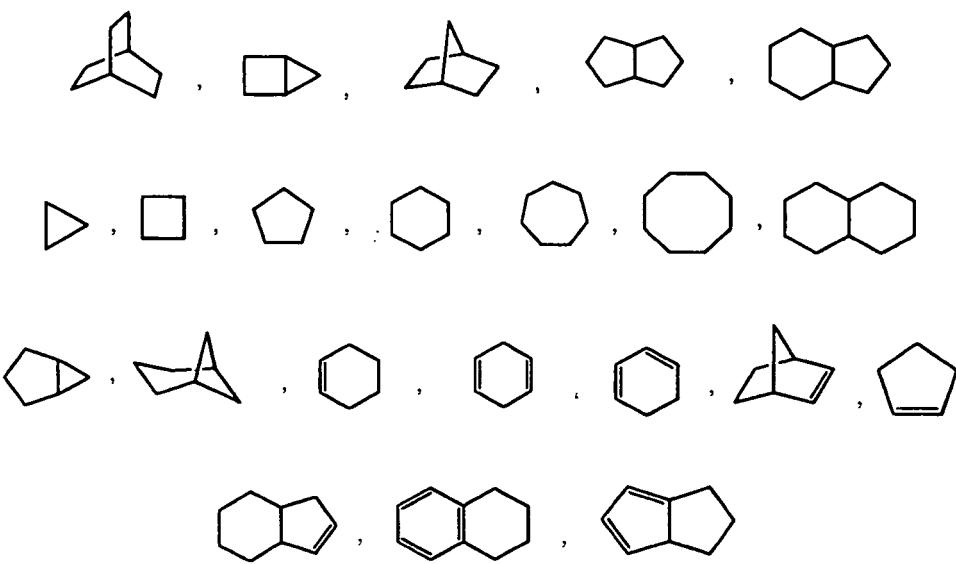
Una "amida" es un resto químico con fórmula -C(O)NHR o -NHC(O)R, en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través un carbono del anillo) y heteroalicíclico (unido a través un carbono del anillo). Una amida puede ser un aminoácido o una molécula peptídica unida a un compuesto de cualquiera de la Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), formando de esta manera un profármaco. Cualquier cadena lateral de amina o carboxilo en los compuestos descritos en el presente documento pueden amidificarse. Los procedimientos y grupos específicos para fabricar dichas amidas se conocen por los expertos en la técnica y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia, tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

El término "aromático" o "arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugados e incluye tanto grupos carbocíclico (por ejemplo, fenilo) como arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos condensados a anillos (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono). El término "carbocíclico" se refiere a un compuesto que contiene una o más estructuras de anillo cerradas covalentemente, y que los átomos que forman la cadena principal del anillo son todos átomos de carbono. Por lo tanto, el término distingue anillos carbocíclicos de heterocíclicos en los que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente de carbono.

5 El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los 10 átomos unidos por el enlace se consideran parte de una estructura más grande.

10 Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -CN.

15 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene únicamente carbono e hidrógeno, y puede estar saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado. Los grupos Cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes restos:



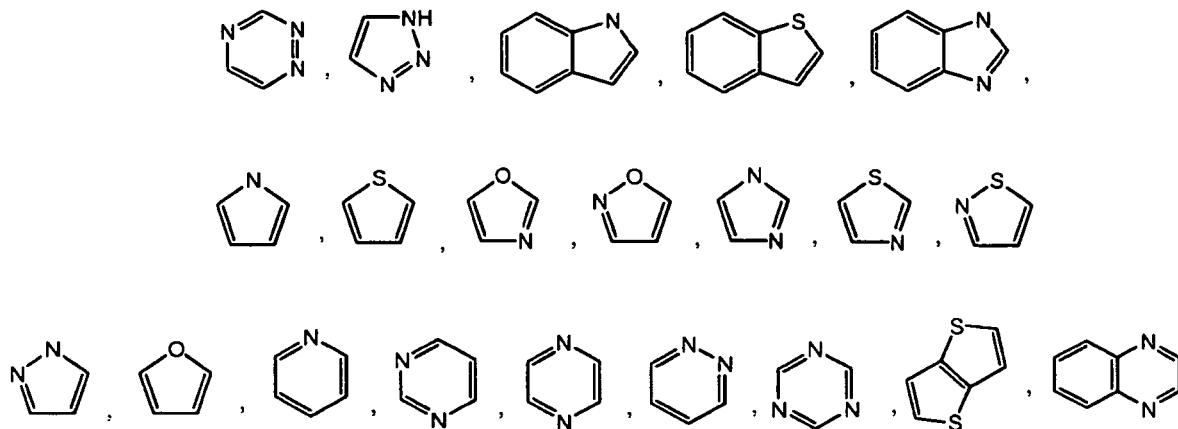
y similares.

20 El término "éster" se refiere a un resto químico con fórmula -COOR, en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través un carbono del anillo). Puede esterificarse cualquier cadena lateral hidroxi o carboxilo en los compuestos 25 descritos en el presente documento. Los procedimientos y grupos específicos para fabricar dichos ésteres se conocen por los expertos en la técnica y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia, tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad. El término "halo" o, como alternativa, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi que están sustituidos con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Las expresiones "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los que el halo es flúor.

30 Los términos "heteroalquilo" "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" incluyen radicales alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos y que tienen uno o más átomos de cadena principal seleccionados entre un átomo distinto de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos.

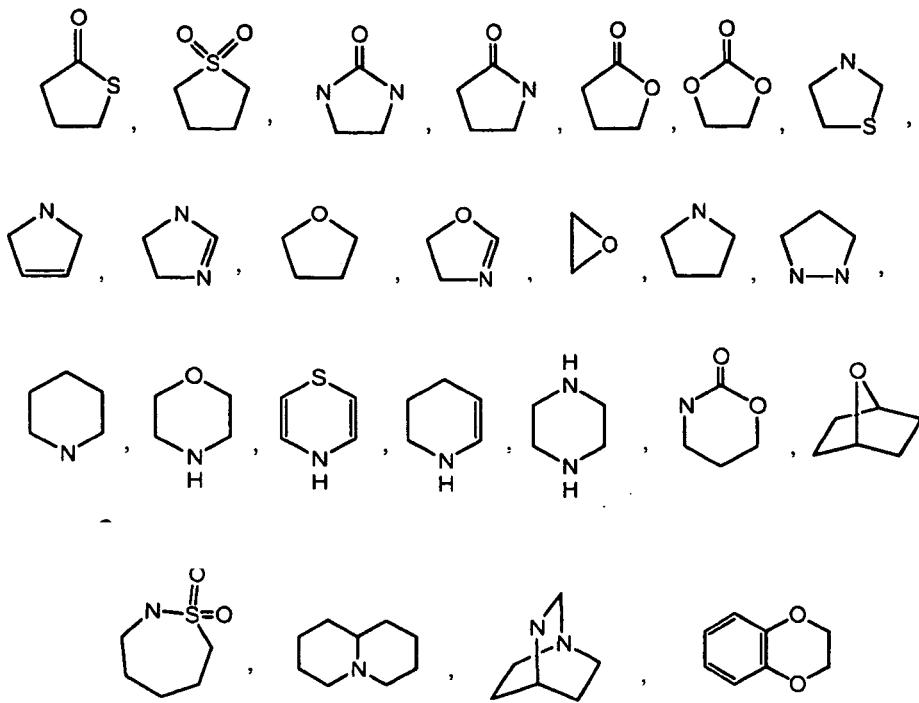
35 Los términos "heteroarilo" o, como alternativa, "heteroaromático" se refiere a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos principales del es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede estar condensado o sin condensar. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



y similares.

El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado entre O, S y N, en el que cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillos, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen únicamente 4 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidinilo (obtenido a partir de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranoilo, dihidrofuranoilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranoilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, como se obtienen a partir de los grupos que se han enumerado anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos a N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados y sistemas de anillos sustituidos con uno o dos restos (=O), tales como pirrolidin-2-ona.

Un grupo "heteroalícílico" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden estar condensados a un arilo o heteroarilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados como heterociclos no aromáticos, incluyen:



y similares. El término heteroalícílico también incluye todas las formas de anillos de los carbohidratos, incluyendo pero sin limitación los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

5 El término "anillo con miembros" puede incluir cualquier estructura cíclica. El término "con miembros" pretende representar el número de átomos principales que constituyen el anillo. Por lo tanto, por ejemplo, ciclohexilo, piridina, pirano y tiopirano son anillos de 6 miembros y ciclopentilo, pirrol, furano y tiofeno son anillos de 5 miembros.

Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.

Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS.

Un grupo "mercaptilo" se refiere a un grupo (alquil)S-.

10 El término "resto" se refiere a un segmento específico o un grupo funcional de una molécula. Los restos químicos a menudo son entidades químicas reconocidas incrustadas en o adjuntas a una molécula.

Un grupo "sulfinilo" se refiere a -S(=O)-R, en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través un carbono del anillo) y heteroalícílico (unido a través un carbono del anillo).

15 Un grupo "sulfonilo" se refiere a -S(=O)₂-R, en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través un carbono del anillo) y heteroalícílico (unido a través un carbono del anillo).

Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo -CNS.

20 La expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo de referencia puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individual o independientemente entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícílico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, siliol y amino, incluyendo grupos amino mono- y di-sustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional puede ser L_sR_s, en la que cada L_s se selecciona independientemente entre un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)NH-, -NHS(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir) o -(alquenilo C₂-C₆ sustituido o sin sustituir); y cada R_s se selecciona independientemente entre H, (alquilo inferior sustituido o sin sustituir), (cicloalquilo sustituido o sin sustituir), heteroarilo o heteroalquilo. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores se conocen por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en referencias, tales como Greene y Wuts, anteriormente.

25

30

Los compuestos presentados en el presente documento pueden poseer uno o más estereocentros y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de los mismos. Los estereoisómeros pueden obtenerse, si se desea, mediante procedimientos conocidos en la técnica como, por ejemplo, la separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales.

Los procedimientos y formulaciones descritos en el presente documento incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura de cualquiera de la Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como

tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir de forma no solvatada, así como formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se considera que se desvelan en el presente documento.

15 Cierta Terminología Farmacéutica

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o principio, como se usa en el presente documento, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto a tratar.

El término "agonista", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático o modulador hormonal que potencia la actividad de otra molécula o la actividad de un sitio receptor.

El término "antagonista", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula, tal como un compuesto, un fármaco, un inhibidor enzimático, o un modulador hormonal, que disminuye o impide la acción de otra molécula o la actividad de un sitio receptor.

El término "asma", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier trastorno pulmonar caracterizado por variaciones en el flujo de gas pulmonar asociado con constricción de las vías respiratorias de cualquier causa (intrínseca, extrínseca, o ambas; alérgica o no alérgica). El término asma puede usarse con uno o más adjetivos para indicar causa.

La expresión "enfermedad ósea", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección o enfermedad ósea, incluyendo, pero sin limitación, remodelación, pérdida o aumento óseo inapropiados, osteopenia, osteomalacia, osteofibrosis y enfermedad de Paget [Garcia, "Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in intro and in vivo", J Bone Miner Res. 1996;11:1619-27].

La expresión "enfermedad cardiovascular", como se usa en el presente documento se refiere a enfermedades que afectan al corazón o a los vasos sanguíneos o a ambos, incluyendo pero sin limitación: arritmia; ateroesclerosis y sus secuelas; angina de pecho, isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaco o vascular; vasculitis, ictus; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia de cerebro, de corazón o de otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión; cardiopatía valvular, fallo cardíaco, presión arterial anómala; ictus; vasoconstricción (incluyendo la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido. [Lotzer K y col., "The 5-lipoxygenase pathway in arterial wall biology and atherosclerosis", Biochim Biophys Acta 2005; 1736:30-7; Helgadottir A y col., "The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke", Nat Genet. marzo del 2004;36(3):233-9. Epub 8 de febrero del 2004; [Heise CE, Evans JF y col., "Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor", J Biol Chem. 29 de septiembre del 2000;275(39):30531-6].

El término "cáncer", como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento anómalo de células que tiende a proliferar de una manera no controlada y, en algunos casos, a metastatizarse (propagarse). Los tipos de cáncer incluyen, pero sin limitación, tumores sólidos (tales como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovarios, páncreas u otros órganos endocrinos (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (tales como las leucemias) [Ding XZ y col., "A novel anti-pancreatic cancer agent, LY293111", Anticancer Drugs. junio 2005;16(5):467-73. Review; Chen X y col., "Overexpression of 5-lipoxygenase in rat and human esophageal adenocarcinoma and inhibitory effects of zileuton and celecoxib on carcinogenesis", Clin Cancer Res. 1 de octubre del 2004;10(19):6703-9].

El término "vehículo", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en las células o en los tejidos.

La expresión "co-administración", o similar, como se usa en el presente documento, significa que incluye la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretende incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma vía o diferentes vías de administración o al mismo tiempo o a tiempos diferentes.

La expresión "trastorno dermatológico", como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno en la piel. Dichos trastornos dermatológicos incluyen, pero sin limitación, trastornos proliferativos o inflamatorios en la piel tales como, dermatitis atópica, trastornos que causan ampollas, collagenosis, eccema por dermatitis por contacto, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsso, urticaria [Wedi B y col., "Pathophysiological role of leukotrienes in dermatological diseases: potential therapeutic implications", BioDrugs. 2001;15(11):729-43].

5 El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir el compuesto de interés antes de la administración. Para estabilizar compuestos también pueden usarse diluyentes porque pueden proporcionar un medio más estable. Las sales disueltas en soluciones tamponadas (que también pueden proporcionar control o mantenimiento del pH) se utilizan como diluyentes en la materia, incluyendo, pero sin limitación una solución salina tamponada con fosfato.

10 Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o de un compuesto a administrar que mitigará, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas del trastorno o afección a tratar. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los indicios, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra modificación deseada de un sistema biológico. Por 15 ejemplo, una "cantidad eficaz", para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto, como se describe en el presente documento, necesaria para proporcionar una disminución clínicamente significativa en cuanto a los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de dosis escalonada.

20 Los términos "mejora" o "mejorar", como se usa en el presente documento, significan aumentar o prolongar la potencia o duración de un efecto deseado. Por tanto, en cuanto a la mejora del efecto de los agentes terapéuticos, el término "mejorar" se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, la potencia o duración, del efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad de mejora eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

25 La expresión "engarce enzimáticamente escindible", como se usa en el presente documento se refiere a enlaces inestables o degradables que pueden degradar una o más enzimas.

30 Las expresiones "fibrosis" o "trastorno fibrosante", como se usa en presente documento, se refiere a afecciones que se producen después de inflamación aguda o crónica y que están asociadas con la acumulación anómala de células y/o colágeno e incluyen, pero sin limitación, fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como corazón, riñón, articulaciones, pulmón o piel e incluyen trastornos tales como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica [Charbeneau RP y col., "Eicosanoids: mediators and therapeutic targets in fibrotic lung disease", Clin Sci (Lond). Junio 2005;108(6):479-91].

35 El término "iatrogénico" significa una afección, trastorno o enfermedad dependiente de leucotrienos o mediada por leucotrienos producida o agravada por terapia quirúrgica o médica.

40 La expresión "trastornos inflamatorios" se refiere a aquellas enfermedades o afecciones que están caracterizadas por uno o más de los síntomas de dolor (*dolor*, procedente de la generación de sustancias nocivas y de la estimulación de nervios), calor (*calor* procedente de vasodilatación), enrojecimiento (*rubor*, procedente de vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo), tumefacción (*tumor*, procedente de flujo de entrada excesivo o de flujo de salida limitado) y pérdida de función (*functio laesa*, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente). La inflamación tomar diversas formas e incluye, pero sin limitación, inflamación que sea una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastática, necrótica, obliterante, parenquimatosa, plástica, productiva, proliferadora, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplástica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerosa. Las enfermedades inflamatorias adicionalmente incluyen, sin limitarse a las que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, arteritis temporal); a las articulaciones (artritis: cristalina, osteoartritis, soriásica, reactiva, reumatoide, de Reiter); al tracto gastrointestinal (enfermedad); a la piel (dermatitis); u órganos y tejidos múltiples (lupus eritematoso sistémico) [Harrison's Principles of Internal Medicine, 16^a Edición, Kasper DL, y col, Editores; McGraw-Hill, publishers].

45 La expresión "cistitis intersticial" se refiere a un trastorno caracterizado por molestias en la parte inferior del abdomen, micción frecuente y algunas veces dolorosa no producida por anomalías anatómicas, infección, toxinas, traumatismo o tumores [Bouchelouche K y col., "The cysteinyl leukotriene D4 receptor antagonist montelukast for the treatment of interstitial cystitis", J Urol 2001; 166:1734].

50 La expresión "mediadores conducidos por leucotrienos", como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas que pueden producirse en un paciente que pueden ser el resultado de producción excesiva de leucotrienos por estimulación de células, tales como, solo a modo de ejemplo, LTB₄, LTC₄, LTE₄, cisteinil leucotrienos, proteína inflamatoria de monocitos (MIP-1 α), interleucina-8 (IL-8), interleucina-4 (IL-4), interleucina-13 (IL-13), proteína quimoatrayente de monocitos (MCP-1), moléculas de adhesión intracelular solubles (sICAM; ICAM soluble), mieloperoxidasa (MPO), peroxidasa eosinófila (EPO) y moléculas inflamatorias generales tales como interleucina-6 (IL-6), proteína C-reactiva (CRP) y proteína A amiloide sérica (SAA).

La expresión "mediadores relacionados con leucotrienos", como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas que pueden producirse en un paciente que pueden ser el resultado de producción excesiva de estimulación de leucotrienos de células tales como, solo a modo de ejemplo, LTB₄, LTC₄, LTE₄, cisteínil leucotrienos, proteína inflamatoria de monocitos (MIP-1 α), interleucina-8 (IL-8), interleucina-4 (IL-4), interleucina-13 (IL-13), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), moléculas de adhesión intracelular solubles (sICAM; ICAM soluble), mieloperoxidasa (MPO), peroxidasa eosinófila (EPO) y moléculas inflamatorias generales tales como interleucina-6 (IL-6), proteína C-reactiva (CRP) y proteína A amiloide sérica (SAA).

La expresión "dependiente de leucotrienos", como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones o trastornos que podrían no producirse o podrían no producirse hasta cierto grado, en ausencia de uno o más leucotrienos.

La expresión "mediado por leucotrienos", como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones o trastornos que podrían producirse en ausencia de leucotrienos pero que pueden producirse en presencia de uno o más leucotrienos.

La expresión "paciente sensible a leucotrienos", como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente que se ha identificado por genotipificación de haplotipos de FLAP o genotipificación de uno o más genes distintos en la ruta de leucotrienos y/o por fenotipificación de pacientes mediante cualquiera de las respuestas clínicas positivas previas con respecto a otro modulador de leucotrienos incluyendo, solo a modo de ejemplo, zileuton (ZyfloTM), montelukast (SingulairTM), pranlukast (OnonTM), zafirlukast (AccoladeTM) y/o su perfil mediador de conductores de leucotrienos que indican estimulación de leucotrienos en exceso de células inflamatorias ya que probablemente responden favorablemente a terapia moduladora de leucotrienos.

Las expresiones "kit" y "artículo de fabricación" se usan como sinónimos.

Un "metabolito" de un compuesto descrito en el presente documento es un derivado de este compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. La expresión "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolizado", como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero sin limitación, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los que un organismo cambia una sustancia particular. Por tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas en un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una diversidad de reacciones oxidativas y reductoras mientras que la uridina difosfato glucuroniltransferasa cataliza la transferencia de una molécula de ácido glucorónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfidrilo libres. Puede obtenerse mayor información sobre el metabolismo en The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9^a edición, McGraw-Hill (1996). Los metabolitos de los compuestos descritos en el presente documento pueden identificarse por administración de compuestos a un hospedador y análisis de muestras tisulares del hospedador o por incubación de compuestos con células hepáticas *in vitro* y análisis de los compuestos resultantes. Ambos procedimientos se conocen bien en la técnica.

El término "modular", como se usa en el presente documento, significa interaccionar con una diana bien directa o indirectamente para modificar la actividad de la diana, incluyendo, solo a modo de ejemplo, mejorar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o ampliar la actividad de la diana.

El término "modulador", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que interacciona con una diana directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero sin limitación, las interacciones de un agonista y un antagonista.

Las expresiones "enfermedad neurogenerativa" o "trastorno del sistema nervioso", como se usa en el presente documento, se refieren a afecciones que modifican la estructura o función del cerebro, médula espinal o sistema nervioso periférico, incluyendo pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, las encontradas después de traumatismo quirúrgico o contundente (incluyendo disfunción cognitiva post-quirúrgica y lesión de la médula espinal o encefálica), así como los aspectos neurológicos de trastornos tales como enfermedad discal degenerativa y ciática. El acrónimo "SNC" se refiere a trastornos del sistema nervioso central, es decir, cerebro y médula espinal [Sugaya K, y col., "New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer's disease", Jpn J Pharmacol. 2000 febrero; 82(2):85-94; Yu GL, y col., "Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, dose- and time-dependently protects against focal cerebral ischemia in mice", Pharmacology. 2005 enero; 73(1):31-40. Epub 27 de septiembre del 2004; [Zhang WP, y col., "Neuroprotective effect of ONO-1078, a leukotriene receptor antagonist, on focal cerebral ischemia in rats", Acta Pharmacol Sin. Octubre 2002; 23 (10): 871-7].

Las expresiones "enfermedad ocular" o "enfermedad oftálmica", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan al ojo o a los ojos y posiblemente también a los tejidos circundantes. Las enfermedades oculares u oftálmicas incluyen, pero sin limitación, conjuntivitis, retinitis, escleritis, uveítis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, conjuntivitis papilar [Toriyama S., "Effects of leukotriene B4 receptor antagonist on experimental autoimmune uveoretinitis in rats", Nippon Ganka Gakkai Zasshi. junio 2000; 104(6):396-40; [Chen F, y col., "Treatment of S antigen uveoretinitis with lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors", Ophthalmic Res. 1991;23 (2):

84-91]

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o propiedades del compuesto y es relativamente no tóxico, es decir el material puede administrarse a un individuo sin producir efectos biológicos no deseables o interaccionar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está incluida.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no produce irritación significativa a un organismo al cual se administra y no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) con una base para formar una sal tal como sal de amonio, sal alcalinometálica, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal metálica, alcalinotérrea, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas tal como ciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares o mediante otros procedimientos conocidos en la técnica.

La expresión "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que tanto el principio activo, por ejemplo un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) y como un co-agente, se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) y un co-agente, se administran a un paciente como entidades separadas de manera simultánea, conjunta o secuencialmente sin límites de tiempo de intervención específicos, en la que dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Lo anterior también se aplica a terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más principios activos.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la técnica existen múltiples técnicas para la administración de un compuesto incluyendo, pero sin limitación: administración intravenosa, oral, por aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Un "profármaco" se refiere a un agente que se transforma en el fármaco precursor *in vivo*. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Estos pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras que el precursor no. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco precursor. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), que se administre como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad al agua es perjudicial para la movilidad pero que después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad al agua es beneficiosa. Otro ejemplo de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido en el que el péptido se metaboliza para dar lugar al resto activo.

La expresión "enfermedad respiratoria", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que están implicados en la respiración, tales como nariz, garganta, laringe, tráquea, bronquios y pulmones. Las enfermedades pulmonares incluyen, pero sin limitación, asma, síndrome de distrés respiratorio en adultos y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma grave, aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en niños, asma de aparición en adultos, asma variante con tos, asma laboral, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística e hipoxia [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 abril ;3(4):430-41; Riccioni G, y col., "Effect of the two different leukotriene receptor antagonists, montelukast and zafirlukast, on quality of life: a 12-week randomized study", Allergy Asthma Proc. noviembre-diciembre 2004;25(6):445-8].

El término "sujeto" o "paciente" incluye mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores; tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, peces

y similares. En una realización de los procedimientos y composiciones proporcionados en el presente documento el mamífero es un ser humano.

5 Los términos "tratar", "tratamiento" o "tratando", como se usa en el presente documento, incluyen el alivio, la disminución o mejora de los síntomas de una enfermedad o afección, la prevención de síntomas adicionales, la mejora o prevención de las causas metabólicas subyacentes de síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, producir la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección producida por la enfermedad o afección o detener los síntomas de la enfermedad o afección profiláctica y/o terapéuticamente.

10 Otros objetos, características y ventajas de los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento serán obvios a partir de la siguiente descripción detallada. No obstante, deberá entenderse que, aunque la descripción detallada y los ejemplos específicos indiquen realizaciones específicas, solo se proporcionan como ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención resultarán obvios para los expertos en la materia a partir de la presente descripción detallada.

Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 presenta esquemas ilustrativos para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento.

La Figura 2 presenta esquemas ilustrativos para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento.

La Figura 3 presenta esquemas ilustrativos para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento.

La Figura 4 presenta esquemas ilustrativos para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento.

La Figura 5 presenta esquemas ilustrativos para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento.

20 La Figura 6 presenta esquemas ilustrativos para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento.

La Figura 7 presenta esquemas ilustrativos para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento.

La Figura 8 presenta ejemplos ilustrativos de los compuestos descritos en el presente documento.

La Figura 9 presenta ejemplos ilustrativos de los compuestos descritos en el presente documento.

La Figura 10 presenta ejemplos ilustrativos de los compuestos descritos en el presente documento.

25 La Figura 11 presenta ejemplos ilustrativos de los compuestos descritos en el presente documento.

La Figura 12 presenta un esquema ilustrativo para el tratamiento de pacientes usando los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento.

La Figura 13 presenta un esquema ilustrativo para el tratamiento de pacientes usando los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento.

30 La Figura 14 presenta un esquema ilustrativo para el tratamiento de pacientes usando los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

Actividad biológica ilustrativa

35 Los leucotrienos (LT) son fuertes mediadores contráctiles e inflamatorios producidos por la liberación del ácido araquidónico de las membranas celulares y conversión a leucotrienos por la acción de la 5-lipoxigenasa, proteína de activación de la 5-lipoxigenasa, LTA₄ hidrolasa y LTC₄ sintasa. La ruta de la síntesis de leucotrienos, o ruta de la 5-lipoxigenasa, implica una serie de reacciones enzimáticas en las que el ácido araquidónico se transforma en leucotrieno LTB₄ o en cisteínil leucotrienos, LTC₄, LTD₄ y LTD₄. La ruta se ha descrito y se produce principalmente en la envuelta nuclear. Véase, por ejemplo Wood, JW y col, J. Exp. Med., 178: 1935-1946, 1993; Peters-Golden, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157:S227-S232, 1998; Drazen, y col., ed. Five-Lipoxygenase Products in Asthma, Lung Biology in Health and Disease Series, Vol. 120, Cáp. 1, 2 y 7, Marcel Dekker, Inc. NY, 1998. Los componentes proteicos dedicados a la ruta de la síntesis de leucotrienos incluyen una 5-lipoxigenasa (5-LO), una proteína de activación de la 5-lipoxigenasa, una LTA₄ hidrolasa y una LTC₄ sintasa. La síntesis de leucotrienos se ha descrito en la bibliografía, por ejemplo, por Samuelsson y col, Science, 220, 568-575, 1983; Peters-Golden, "Cell Biology of the 5-Lipoxygenase Pathway" Am J Respir Crit Care Med 157:S227-S232 (1998). Los leucotrienos se sintetizan directamente a partir del ácido araquidónico por diferentes células incluyendo eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfocitos, macrófagos, monocitos y mastocitos. El exceso de LTA₄, por ejemplo a partir de un neutrófilo activado, puede entrar en una célula mediante una ruta transcelular. La mayoría de las células en el cuerpo poseen LTA₄ hidrolasa por de modo que pueden producir LTB₄. Las células plaquetarias y endoteliales tienen LTC₄ sintasa, de manera que, cuando se presentan con LTA₄, pueden fabricar LTC₄ mediante una ruta transcelular.

40

45

50

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado y está presente principalmente en las membranas de las células del cuerpo. Después de la presentación de estímulos inflamatorios desde el exterior de la célula, el calcio se libera y se une a la fosfolipasa A₂ (PLA₂) y a 5-LO. La activación celular da como resultado la translocación de PLA₂ y de 5-LO desde el citoplasma al retículo endoplásmico y/o membranas nucleares, donde en presencia de FLAP, el ácido araquidónico liberado se transforma, mediante un producto intermedio 5-HPETE, en el epóxido LTA₄. Dependiendo del tipo de célula, el LTA₄ puede transformarse inmediatamente en LTC₄ mediante LTC₄ sintasa nuclear unida o en LTB₄ mediante la acción de LTA₄ hidrolasa citosólica. LTB₄ se exporta desde las células mediante un transportador aún no caracterizado y puede activar otras células, o la célula donde se ha fabricado, mediante unión de alta afinidad a uno de dos receptores acoplados a proteína G (GPCR), concretamente BLT₁R o BLT₂R. LTC₄ se exporta a la sangre mediante la bomba aniónica MRP-1 y se transforma rápidamente en LTD₄ por la acción de la γ -glutamil transpeptidasa y después LTC₄ se transforma en LTE₄ por la acción de dipeptidases. LTC₄, LTD₄ y LTE₄ se denominan conjuntamente cisteinil leucotrienos (o anteriormente sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, SRS-A). Los cisteinil leucotrienos activan otras células, o las células donde se fabrican, mediante unión de alta afinidad a uno de dos GPCR, concretamente CysLT₁R o CysLT₂R. Los receptores de CysLT₁ se encuentran en los eosinófilos de las vías respiratorias, neutrófilos, macrófagos, mastocitos, linfocitos-B y en el músculo liso e inducen broncoconstricción. Zhu y col, Am J Respir Cell Mol Biol Epub 25 de agosto (2005). Los receptores de CysLT₂ se localizan en los eosinófilos de las vías respiratorias, macrófagos, mastocitos de la vasculatura pulmonar humana. Figueroa y col, Clin Exp Allergy 33:1380-1388 (2003).

Participación de leucotrienos en enfermedades o afecciones

La implicación de leucotrienos en enfermedades se describe con detalle en la bibliografía. Véanse, por ejemplo Busse, Clin. Exp. Allergy 26:868-79, 1996; O'Byrne, Chest 111(Sup. 2): 27S-34S, 1977; Sheftell, F.D., y col., Headache, 40:158-163, 2000; Klickstein y col., J. Clin. Invest., 66:1166-1170, 1950; Davidson y col., Ann. Rheum. Dis., 42:677-679, 1983. Los leucotrienos producen notables respuestas inflamatorias en la piel humana. Se han encontrado pruebas de la implicación de leucotrienos en una enfermedad humana en soriasis, en la que se han detectado leucotrienos en lesiones soriásicas (Kragballe y col., Arch. Dermatol., 119:548-552, 1983).

Por ejemplo, se han sugerido respuestas inflamatorias para reflejar tres tipos de cambios en los vasos sanguíneos locales. El primer cambio es un aumento del diámetro vascular, que da como resultado un aumento del flujo sanguíneo local y conduce a un aumento de temperatura, enrojecimiento y una reducción de la velocidad del flujo sanguíneo, especialmente a lo largo de las superficies de vasos sanguíneos pequeños. El segundo cambio es la activación de células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos para expresar moléculas de adhesión que promueven la unión de leucocitos circulantes. La combinación de un flujo sanguíneo más lento y de moléculas de adhesión inducidas permite a los leucocitos atacar el endotelio y migrar al interior de los tejidos, un proceso conocido como extravasación. Estos cambios los inician las citocinas y los leucotrienos producidos por los macrófagos activados. Una vez que ha comenzado la inflamación, las primeras células atraídas al sitio de infección son generalmente neutrófilos. Después de estos vienen los monocitos, que se diferencian en más macrófagos tisulares. En las últimas etapas de inflamación, otros leucocitos, tales como eosinófilos y linfocitos también entran en el sitio infectado. El tercer cambio principal producido en los vasos sanguíneos locales es un aumento de la permeabilidad vascular. En lugar de estar fuertemente unidas entre sí, las células endoteliales que recubren las paredes de los vasos sanguíneos comienzan a separarse, conduciendo a la salida de líquido y proteínas de la sangre y su acumulación local en el tejido. (Véase Janeway, y col., immunobiology: the immune system in health and disease, 5^a ed., Garland Publishing, New York, 2001).

LTB₄ produce contracciones relativamente débiles de parénquima de tráquea y pulmonar aislado y estas contracciones están bloqueadas en parte por inhibidores de ciclooxygenasa, lo que sugiere que la contracción es secundaria para la liberación de prostaglandinas. Sin embargo, se ha observado que LTB₄ es un fuerte agente quimiotáctico para eosinófilos y progenitores de mastocitos y que el ratón knockout BLT1^{-/-} para el receptor de LTB₄ está protegido de inflamación por eosinófilos e hiperreactividad alérgica de las vías respiratorias mediada por linfocitos T. Miyahara y col. J Immunol 174:4979-4784; (Weller y col. J Exp Med 201:1961-1971(2005).

Los leucotrienos C₄ y D₄ son fuertes agentes contráctiles de la musculatura lisa, promueven la broncoconstricción en diversas especies, incluyendo seres humanos (Dahlen y col., Nature, 288:484-486, 1980). Estos compuestos tienen intensos efectos hemodinámicos, estrechan vasos sanguíneos coronarios y producen una reducción de la eficacia del rendimiento cardíaco (Marone y col., in Biology of Leukotrienes, ed. By R. Levi y R.D. Krell, Ann. New York Acad. Sci. 524:321-333, 1988). Los leucotrienos también actúan como vasoconstrictores, sin embargo, existen diferencias notables para diferentes lechos vasculares. Existen informes que sugieren que los leucotrienos contribuyen a lesión por reperfusión cardiaca después de isquemia miocárdica (Barst y Mullane, Eur. J. Pharmacol., 114: 383-387, 1985; Sasaki y col., Cardiovasc. Res., 22: 142-148, 1988). LTC₄ y LTD₄ aumentan directamente la permeabilidad vascular probablemente promoviendo la retracción de células endoteliales capilares mediante la activación del receptor de CysLT₂ y posiblemente otros receptores de CysLT₄ aún no definidos [Lotzer y col. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23: e32-36.(2003)]. LTB₄ mejora la progresión aterosclerótica en dos modelos murinos ateroscleróticos, concretamente ratones carentes de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL^{r/-}) y carentes de apolipoproteína E (ApoE^{-/-}) (Aielo y col. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22: 443-449 (2002); Subbarao y col, Arterioscler Thromb Vasc Biol 24:369-375 (2004); Heller y col. Circulation 112:578-586 (2005). También se ha observado que LTB₄ aumenta la proteína quimioatractante de monocitos humanos (MPC-1) un conocido potenciador de progresión aterosclerótica

(Huang y col. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 24:1783-1788 (2004).

EL papel de FLAP en la ruta de la síntesis de leucotrienos es significativo porque FLAP, junto con la 5-lipoxigenasa, realiza la primera etapa en la ruta para la síntesis de leucotrienos. Por lo tanto la ruta de la síntesis de leucotrienos proporciona una serie de dianas para compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos que incluyen, como ejemplo, trastornos vasculares e inflamatorios, enfermedades proliferativas y trastornos no cancerosos.

Las afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos tratadas usando los procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento, incluyen, pero sin limitación, enfermedades y trastornos óseos, enfermedades y trastornos cardiovasculares, enfermedades y trastornos inflamatorios, enfermedades y trastornos dermatológicos, enfermedades y trastornos oculares, cáncer y otras enfermedades y trastornos proliferativos, enfermedades y trastornos respiratorios, y trastornos no cancerosos.

Opciones de tratamiento

Se sabe que los leucotrienos contribuyen a la inflamación de las vías respiratorias de pacientes con asma. Se ha observado que los antagonistas de receptores de CysLT₁, tales como montelukast (SingulairTM), son eficaces en el asma y la rinitis alérgica [Reiss y col. *Arch Intern Med* 158:1213-1220 (1998); Phillip y col. *Clin Exp Allergy* 32:1020-1028 (2002)]. También se ha observado que los antagonistas de CysLT₁R, tales como pranlukast (OnonTM) y zafirlukast (AccolateTM) son eficaces en el asma.

Se han diseñado numerosos fármacos para inhibir la formación de leucotrienos, incluyendo el inhibidor de 5-lipoxigenasa zileuton (ZyfloTM) que ha mostrado eficacia en el asma, Israel y col. *Ann Intern Med* 119:1059-1066 (1993). El inhibidor de 5-lipoxigenasa, ZD2138, mostró eficacia inhibiendo el descenso del VEM1 resultante del asma inducida por aspirina, Nasser y col. *Thorax*, 49; 749-756 (1994). Los siguientes inhibidores de la síntesis de leucotrienos han mostrado eficacia en asma: MK-0591, un inhibidor específico de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP), Brideau, y col., *Ca. J. Physiol. Pharmacol.* 70: 799-807 (1992); MK-886, un inhibidor específico de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP), Friedman y col. *Am Rev Respir Dis.*, 147: 839-844 (1993), y BAY X1005, un inhibidor específico de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP), Fructmann y col., *Agents Actions* 38: 188-195 (1993).

La inhibición de la FLAP disminuirá LTB₄ de monocitos, neutrófilos y células implicadas en la inflamación vascular y por lo tanto disminuirá la progresión aterosclerótica. Se ha observado que el inhibidor de FLAP, MK-886, disminuye la respuesta vasoconstrictora postangioplastica en un modelo porcino de lesión de carótida Provost y col. *Brit J Pharmacol* 123: 251-258 (1998). También se ha observado que MK-886 suprime la hiperplasia de la íntima de la arteria femoral en un modelo de lesión endotelial fotoquímico de rata, Kondo y col. *Thromb Haemost* 79:635-639 (1998). Se ha observado que, el inhibidor zileuton de la 5-lipoxigenasa, reduce la isquemia renal en un modelo de ratón, Nimesh y col. *Mol Pharm* 66:220-227 (2004).

Los moduladores de FLAP se han usado para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones incluyendo, solo como ejemplo, (i) inflamación (véase, por ejemplo, Leff AR y col., "Discovery of leukotrienes and the development of antileukotriene agents", *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86 (Suplem. 1) 4-8; Riccioni G, y col., "Advances in therapy with antileukotriene drugs", *Ann Clin Lab Sci.* 2004, 34(4):379-870; (ii) enfermedades respiratorias, incluyendo asma, síndrome de estrés respiratorio en adultos y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en niños, asma de aparición en adultos, asma con los variante, asma laboral, asma resistente a esteroides, asma estacional (véase por ejemplo Riccioni y col, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, v 34, 379-387 (2004)); (iii) enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema; hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística (véase, por ejemplo, Kostikas K y col., "Leukotriene V4 in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma", *Chest* 2004;127:1553-9); (iv) aumento de secreción mucosa y/o edema en una enfermedad o afección (véase por ejemplo Shahab R y col., "Prostaglandins, leukotrienes, and perennial rinitis", *J Laryngol Otol.*, 2004; 118;500-7); (v) vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma aórtico, vasculitis e ictus (véase, por ejemplo, Jala y col, *Trends in Immunol.*, v25, 315-322 (2004) y Mehrabian y col, *Curr. Opin. Lipidol.*, v14, 447-457 (2003)); (vi) reducción de lesión por reperfusión en órganos después de isquemia orgánica y/o choque endotóxico (véase, por ejemplo, Matsui N, y col., "Protective effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ardisiaquinone A on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats", *Planta Med.* Agosto 2005; 71(8):717-20); (vii) reducción de la constricción de los vasos sanguíneos (véase, por ejemplo, Stanke-Labesque F y col., "Inhibition of leukotriene synthesis with MK-886 prevents a rise in blood pressure and reduces noradrenaline-evoked contraction in L-NAME-treated rats", *Br J Pharmacol.* Sep 2003;140 (1):186-94); (viii) disminuir o prevenir un aumento de presión arterial (véase por ejemplo Stanke-Labesque F y col., "Inhibition of leukotriene synthesis with MK-886 prevents a rise in blood pressure and reduces noradrenaline-evoked contraction in L-NAME-treated rats", *Br J Pharmacol.* septiembre del 2003; 140(1):186-94, y Walch L, y col., "Pharmacological evidence for a novel cysteinyl-leukotriene receptor subtype in human pulmonary artery smooth muscle", *Br J Pharmacol.* Diciembre 2002; 137(8):1339-45); (ix) prevenir la incorporación de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos (véase por ejemplo

Miyahara N, y col., "Leukotriene B4 receptor-1 is essential for allergen-mediated recruitment of CD8+ T cells and airway hyperresponsiveness", Immunol. 15 de abril del 2005;174(8):4979-84); (x) remodelación, pérdida o aumento anómalos de hueso, incluyendo osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, cáncer y otras enfermedades (véase, por ejemplo, Anderson GI, y col., "Inhibition of leukotriene function can modulate particulate-induced changes in bone cell differentiation and activity", Biomed Mater Res. 2001;58(4):406-140; (xi) inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, y conjuntivitis papilar (véase, por ejemplo, Lambiase y col, Arch. Ophthalmol., v121, 615-620 (2003)); (xii) trastornos del SNC, incluyendo, pero sin limitación, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ictus, isquemia cerebral, isquemia retinal, disfunción cognitiva post-quirúrgica, migraña (véase, por ejemplo, de Souza Carvalho D, y col., "Asthma plus migraine in childhood and adolescence: prophylactic benefits with leukotriene receptor antagonist", Headache. Nov-dic 2002;42(10):1044-7; Sheftell F, y col., "Montelukast in the prophylaxis of migraine: a potential role for leukotriene modifiers", Headache. Febrero del 2000;40(2):158-63); (xiii) dolor neuropático/neuropatía periférica, lesión de médula espinal véase por ejemplo Akpek EA, y col., "A study of adenosine treatment in experimental acute spinal cord injury. Effect on arachidonic acid metabolites", Spine. 15 ene 1999; 24(2):128-32), cerebral edema and head injury; (xiv) cancer, incluyendo, pero sin limitación, cancer pancreático u otros tumores sólidos o hematológicos (véase, por ejemplo, Poff y Balazy, Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy, v3, 19-33 (2004) y Steele y col, Cancer Epidemiology & Prevention, v8, 467-483 (1999); (xv) choque endotóxico y choque séptico (véase, por ejemplo, Leite MS, y col., "Mechanisms of increased survival after lipopolysaccharide-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet", Shock. Feb 2005; 23(2):173-8); (xvi) artritis reumatoide y osteoarthritis (véase, por ejemplo, Alten R, y col., "Inhibition of leukotriene B4-induced CD11B/CD18 (Mac-1) expression by BIIL 284, a new long acting LTB4 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis", Ann Rheum Dis. Feb del 2004;63 (2):170-6); (xvii) prevenir el aumento de enfermedades GI, incluyendo, solo a modo de ejemplo, gastritis crónica, gastroenteritis eosinófila y disfunción motora gástrica (véase, por ejemplo, Gyomber y col, J Gastroenterol Hepatol., v 11, 922-927 (1996); Quack I y col BMC Gastroenterol v18,24 (2005); Cuzzocrea S, y col., "5-Lipoxygenase modulates colitis through the regulation of adhesion molecule expression and neutrophil migration", Lab Invest. Jun 2005;85(6):808-22); (xviii) enfermedades renales, incluyendo, solo a modo de ejemplo, glomerulonefritis, reperfusión por isquemia renal por nefrotoxicidad a ciclosporina (véase, por ejemplo, Guasch y col Kidney Int.,v56, 261-267; Butterly y col, v57, 2586-2593 (2000); Guasch A y col. "MK-591 acutely restores glomerular size selectivity and reduces proteinuria in human glomerulonephritis", Kidnev Int. 1999;56:261-7; Butterly DW y col. "A role for leukotrienes in cyclosporine nephrotoxicity", Kidnev Int. 2000;57:2586-93); (xix) prevenir o tratar insuficiencia renal aguda o crónica (véase, por ejemplo, Maccarrone M, y col., "Activation of 5-lipoxygenase and related cell membrane lipoperoxidation in hemodialysis patients", J Am Soc Nephrol. 1999;10:1991-6); (xx) diabetes de tipo II (véase, por ejemplo, Valdivielso y col, v 16, 85-94 (2003); (xxi) disminuir los aspectos inflamatorios de infecciones agudas en uno o más órganos o tejidos sólidos tales como el riñón con pielonefritis aguda (véase, por ejemplo, Tardif M, y col., L-651,392, "A potent leukotriene inhibitor, controls inflammatory process in Escherichia coli pyelonephritis", Antimicrob Agents Chemother. Jul 1994;38(7):1555-60); (xxii) prevenir o tratar trastornos agudos o crónicos que impliquen la incorporación o la activación de eosinófilos (véase, por ejemplo, Quack I, y col. "Eosinophilic gastroenteritis in a young girl - long term remission under montelukast", BMC Gastroenterol., 2005;5:24; (xxiii) prevenir o tratar enfermedad erosiva aguda o crónica o disfunción motora del tracto gastrointestinal producida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores, selectivos o no selectivos, de ciclooxygenasa 1 ó 2) (véase, por ejemplo, Marusova IB, y col., "Potential gastroprotective effect of a CysLT1 receptor blocker sodium montelukast in aspirin-induced lesions of the rat stomach mucosa", Eksp Klin Farmakol, 2002;65:16-8 y Gyomber E, y col., "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) y Martin St y col., "Gastric motor dysfunction: is eosinophilic mural gastritis a causative factor?", Eur J Gastroenterol. Hepatol., 2005, 17: 983-6; (xxiv) tratamiento de la diabetes de tipo II (véase por ejemplo Valdivielso JM, y col., "Inhibition of 5-lipoxygenase activating protein decreases proteinuria in diabetic rats", J Nephrol. Ene-Feb 2003;16(1):85-94; Parlapiano C, y col., "The relationship between glycated hemoglobin and polymorphonuclear leukocyte leukotriene B4 release in people with diabetes mellitus", Diabetes Res Clin Pract. 1999 Oct;46(1):43-5; (xxv) tratamiento de síndromes metabólicos, incluyendo, solo a modo de ejemplo, fiebre mediterránea familiar (véase, por ejemplo, Bentancur AG, y col., "Urine leukotriene B4 in familial Mediterranean fever", Clin Exp Rheumatol. Jul-Ago del 2004;22(4 suplemento 34):S56-8; y (xxvi) tratar el síndrome hepatorenal (véase, por ejemplo, Capella GL., "Anti-leukotriene drugs in the prevention and treatment of hepatorenal syndrome", Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. Abril del 2003;68(4):263-5].

Se han descrito diversos inhibidores de FLAP (Gillard y col, Can. J. Physiol. Pharmacol., 67, 456-464, 1989; Evans y col, Molecular Pharmacol., 40, 22-27, 1991; Brédau y col, Can. J. Physiol. Pharmacol., Musser y col, J. Med. Chem., 35, 2501-2524, 1992; Steinhilber, Curr. Med. Chem. 6(1):71-85, 1999; Riendeau, Bioorg Med Chem Lett., 15 (14):3352-5, 2005; Flamand, y col., Mol. Pharmacol. 62(2):250-6, 2002; Folco, y col., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161 (2 Pt 2):S112-6, 2000; Hakonarson, JAMA, 293(18):2245-56, 2005).

Identificación de inhibidores de la ruta de la síntesis de leucotrienos

El desarrollo y ensayo de nuevos inhibidores de FLAP que sean eficaces en solitario o en combinación con otros fármacos y que produzcan efectos secundarios negativos mínimos, sería beneficioso para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos. Los inhibidores de la ruta de la síntesis de leucotrienos, descritos en el presente documento, pueden dirigir cualquier etapa de la ruta para

prevenir o reducir la formación de leucotrienos. Dichos inhibidores de la síntesis de leucotrienos pueden, a modo de ejemplo, inhibir al nivel de FLAP o de 5-LO, minimizando así la formación de diversos productos en la ruta de leucotrienos, disminuyendo por lo tanto las cantidades de dichos compuestos disponibles en la célula. Los inhibidores de la síntesis de leucotrienos pueden identificarse basándose en su capacidad para unirse a proteínas en la ruta de síntesis de leucotrienos. Por ejemplo, los inhibidores de FLAP pueden identificarse basándose en su unión a FLAP.

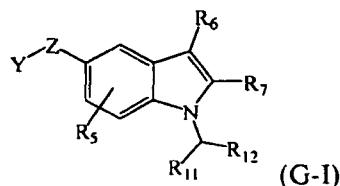
5

Compuestos

Compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II):

10 Los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, antagonizan o inhiben FLAP y pueden usarse para tratar pacientes que padecen afecciones o enfermedades dependientes de leucotrieno y mediadas por leucotrienos, incluyendo, pero sin limitación, asma, infarto de miocardio, cáncer y afecciones inflamatorias.

La Fórmula (G-I) es como se indica a continuación:



15

en la que,

Z se selecciona entre $N(R_1)$, $S(O)_mCR_1=CR_1$, $-C\equiv C-$, $C(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$, $OC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2S(O)_m$, $S(O)_mC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2NR_1$, $NR_1C(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_n$, $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$, $-C(O)NR_2-$, $-NR_2C(O)-$, $-NR_2C(O)O-$, $-OC(O)NR_2-$, $-S(O)_2NR_2-$, $-CR_1=N-N-$, $NR_2C(O)NR_2-$, $-OC(O)O-$, $S(O)_2NR_2$ o $-NR_2S(O)_2-$, en la que cada R_1 es independientemente H, CF_3 o un alquilo inferior opcionalmente sustituido y dos R_1 en el mismo carbono pueden unirse para formar un carbonilo ($=O$); y cada R_2 es independientemente H, OH, OMe , CF_3 , o un alquilo inferior opcionalmente sustituido y dos R_2 en el mismo carbono pueden unirse para formar un carbonilo ($=O$); m es 0, 1 ó 2; cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

20 Y es $-L_1$ -(arilo sustituido o sin sustituir); $-L_1$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir); $-L_1$ -(heterociclo no aromático sustituido o sin sustituir), con la condición de que cuando el heteroátomo esté unido directamente a Z, el heterociclo no aromático esté sustituido; en la que L_1 es un enlace, un alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, un heterociclo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o arilo sustituido o sin sustituir, $-C(O)$, $C(R_8)(OH)$, $C(R_8)(OMe)$, $C(=NOH)$, $C(=NOR_{4b})$, $C(=O)NH$, $C(=O)NR_{4b}$, $-NHC(=O)$, $NR_{4b}C(=O)$, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $-NHC(=O)NH$, o $NR_{4b}C(=O)NR_{4b}$; en la que cada sustituyente en Y o Z es (L_sR_s) , en la que cada L_s se

25 selecciona independientemente entre un enlace, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NHC(=O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , -fluoroalquilo C_1-C_6 , heteroarilo, arilo o heterociclo; y cada R_s se selecciona independientemente entre H, halógeno, $-N(R_4)_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3 , $-S(=O)_2NH_2$, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, -

30 fluoroalquilo C_1-C_6 , heteroarilo o heteroalquilo; en la que j es 0, 1, 2, 3 ó 4; cada R_3 se selecciona independientemente entre H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, heteroarilo o heteroalquilo;

35 cada R_{3b} se selecciona independientemente entre alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir o bencilo;

40 cada R_4 se selecciona independientemente entre H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo o bencilo; o dos grupos R_4 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; o R_{3b} y R_4 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros;

45 cada R_{4b} se selecciona independientemente entre H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o bencilo sustituido o sin sustituir; heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir;

50 R_6 es H, L_2 -(alquilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(alquenilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(heterociclo sustituido o sin sustituir), L_2 -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), o L_2 -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_2 es un enlace, O, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $C(O)$, $-CH(OH)$, -(alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir) o -(alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir);

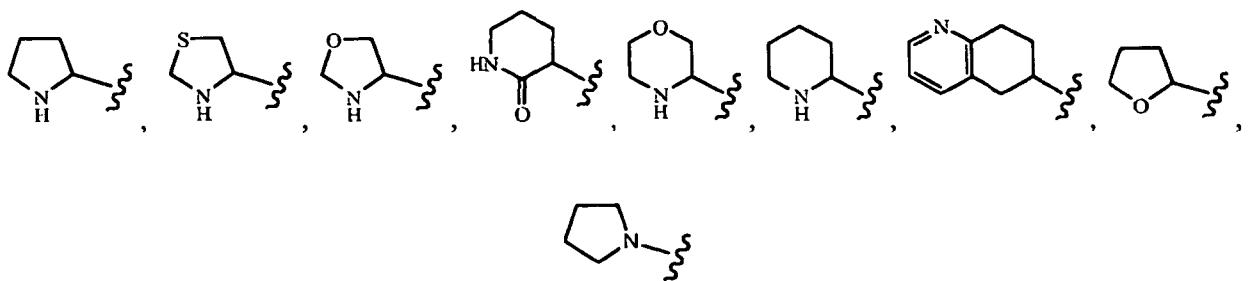
R_7 es $L_3-X-L_4-G_1$, en la que, L_3 es un enlace, o alquilo sustituido o sin sustituir;

X es un enlace, O, $-C(=O)$, $-CR_9(OR_9)$, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$, $-NR_9C(O)NR_9-$, o arilo; L_4 es un enlace, o alquilo sustituido o sin sustituir;

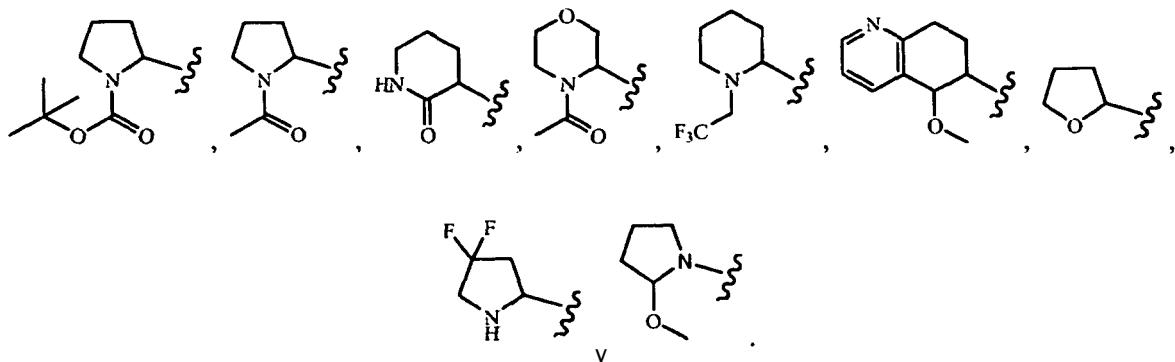
5	G ₁ es H, tetrazolilo, -NHS(=O) ₂ R ₈ , S(=O) ₂ N(R ₉) ₂ , -OR ₉ , -C(=O)CF ₃ , -C(O)NHS(=O) ₂ R ₈ , -S(=O) ₂ NHC(O)R ₉ , CN, N(R ₉) ₂ , -N(R ₉)C(O)R ₉ , -C(=NR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -NR ₉ C(=NR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -NR ₉ C(=CR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -C(O)NR ₉ C(=NR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -C(O)NR ₉ C(=CR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -CO ₂ R ₉ , -C(O)R ₉ , -CON(R ₉) ₂ , -SR ₈ , -S(=O)R ₈ , -S(=O) ₂ R ₈ , -L ₅ -(alquilo sustituido o sin sustituir), -L ₅ -(alquenilo sustituido o sin sustituir), -L ₅ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), o -L ₅ -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L ₅ es -OC(O)O-, -NHC(O) NH-, -NHC(O)O, -O(O)CNH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O u -OC(O);
10	o G ₁ es W-G ₅ , en la que W es un arilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y G ₅ es H, tetrazolilo, -NHS(=O) ₂ R ₈ , S(=O) ₂ N(R ₉) ₂ , OH, -OR ₉ , -C(=O)CF ₃ , -C(O)NHS(=O) ₂ R 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 ₉ C(=NR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -NR ₉ C(=CR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -C(O)NR ₉ C(=NR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -C(O)NR ₉ C(=CR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -CO ₂ R ₉ , -C(O)R ₉ , -CON(R ₉) ₂ , -SR ₈ , -S(=O)R ₈ , o -S(=O) ₂ R ₈ ;
15	cada R ₈ se selecciona independientemente entre alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo o bencilo;
20	cada R ₉ se selecciona independientemente entre H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo o bencilo; o dos grupos R ₉ pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; o R ₈ y R ₉ pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros y cada R ₁₀ se selecciona independientemente entre H, -S(=O) ₂ R ₈ , -S(=O) ₂ NH ₂ , -C(O)R ₈ , -CN, -NO ₂ , heteroarilo o heteroalquilo; R ₅ es H, halógeno, -N ₃ , -CN, -ONO ₂ , -L ₆ -(alquilo C ₁ -C ₆ sustituido o sin sustituir), -L ₆ -(alquenilo C ₂ -C ₆ sustituido o sin sustituir), -L ₆ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o -L ₆ -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L ₆ es un enlace, O, S, -S(=O), S(=O) ₂ , NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O), -NHC(O) NH-, o -C(O)NH;
25	R ₁₁ es L ₇ -L ₁₀ -G ₆ , en la que L ₇ es un enlace, -O, -S, -S(=O), -S(=O) ₂ , -NH, -C(O), -C(O)NH, -NHC(O), (alquilo C ₁ -C ₆ sustituido o sin sustituir), o (alquenilo C ₂ -C ₆ sustituido o sin sustituir); L ₁₀ es un enlace, (alquilo sustituido o sin sustituir), (cicloalquilo sustituido o sin sustituir), (cicloalquenilo sustituido o sin sustituir), (heteroarilo sustituido o sin sustituir), (arilo sustituido o sin sustituir), o (heterociclo sustituido o sin sustituir); G ₆ es H, CN, SCN, N ₃ , NO ₂ , halógeno, OR ₉ , -C(=O)CF ₃ , -C(=O)R ₉ , -C(=O)OR ₉ , -SR ₈ , -S(=O)R ₈ , -S(=O) ₂ R ₈ , N(R ₉) ₂ , tetrazolilo, -NHS(=O) ₂ R ₈ , -S(=O) ₂ N(R ₉) ₂ , -C(O)NHS(=O) ₂ R ₈ , -S(=O) ₂ NHC(O)R ₉ , -C(=O)N(R ₉) ₂ , NR ₉ C(O)R ₉ , C(R ₉) ₂ C(=O)N(R ₉) ₂ , C(=NR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -NR ₉ C(=NR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -NR ₉ C(=CR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -L ₅ -(alquilo sustituido o sin sustituir), -L ₅ -(alquenilo sustituido o sin sustituir), -L ₅ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o -L ₅ -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L ₅ es -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O, u -OC(O); o G ₆ es W-G ₇ , en la que W es (heterociclo sustituido o sin sustituir) o un (heteroarilo sustituido o sin sustituir) y G ₇ es H, halógeno, CN, NO ₂ , N ₃ , CF ₃ , OCF ₃ , alquilo C ₁ -C ₆ , cicloalquilo C ₃ -C ₆ , -fluoroalquilo C ₁ -C ₆ , tetrazolilo, -NHS(=O) ₂ R ₈ , S(=O) ₂ N(R ₉) ₂ , OH, -OR ₈ , -C(=O)CF ₃ , -C(O)NHS(=O) ₂ R 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 ₉ C(=NR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -NR ₉ C(=CR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -C(O)NR ₉ C(=NR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -C(O)NR ₉ C(=CR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -C(O)NR ₉ C(=NR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -C(O)NR ₉ C(=CR ₁₀)N(R ₉) ₂ , -CO ₂ R ₉ , -C(O)R ₉ , -CON(R ₉) ₂ , -SR ₈ , -S(=O)R ₈ , o -S(=O) ₂ R ₈ , -L ₅ -(alquilo sustituido o sin sustituir), -L ₅ -(alquenilo sustituido o sin sustituir), -L ₅ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o -L ₅ -(arilo sustituido o sin sustituir), -L ₅ -(heterociclo sustituido o sin sustituir) o -L ₅ -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L ₅ es un enlace, -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 u -OC(O); con la condición de que cuando L ₁₀ es fenilo o tiofenilo, Y es -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), -(arilo sustituido o sin sustituir), y Z es [C(R ₂) ₂] _n C(R ₁) ₂ O, entonces G ₆ es W-G ₇ ; y
35	R ₁₂ es H, (alquilo C ₁ -C ₆ sustituido o sin sustituir), (cicloalquilo C ₃ -C ₆ sustituido o sin sustituir).
40	

Para cualquiera y todas las realizaciones (tales como, por ejemplo Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), sustituyentes se seleccionan entre una lista de alternativas. Por ejemplo, en una realización, el heterociclo no aromático de Y se selecciona entre quinolizinas, dioxinas, piperidinas, morfolinas, tiazinas, tetrahidropiridinas, piperazinas, oxazinanonas, dihidropirroles, dihidroimidazoles, tetrahidrofuranos, dihidrooxazoles, oxiranos, pirrolidinas, pirazolidinas, di-hidrotiofenones, imidazolidinonas, pirrolidinonas, dihidrofuranonas, dioxolanones, tiazolidinas, piperidinonas, tetrahidronaftalenos, tetrahidroquinolinas, tetrahidrotiofenos y tiazepanos.

En otras realizaciones, el heterociclo no aromático de Y se selecciona entre el grupo que consiste en las siguientes estructuras:



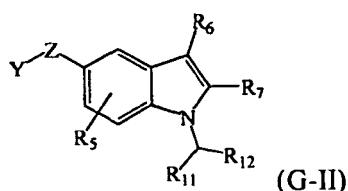
Únicamente a modo de ejemplo, el heterociclo no aromático de Y se selecciona entre



En una realización adicional o alternativa, el grupo "G" (por ejemplo, G₁, G₅, G₆, G₇) es cualquier grupo que se usa para adaptar las propiedades físicas y biológicas de la molécula. Dichas adaptaciones/modificaciones se consiguen usando grupos que modulan la acidez, basicidad, lipofilicidad, solubilidad y otras propiedades físicas de la molécula. Las propiedades físicas y biológicas moduladas por dichas modificaciones en "G" incluyen, a modo de ejemplo únicamente, solubilidad, absorción *in vivo*, y metabolismo *in vivo*. Además, el metabolismo *in vivo* pueden incluir, únicamente a modo de ejemplo, controlar las propiedades de PK *in vivo*, actividades de desviación, toxicidades potenciales asociadas con interacciones de cypP450, interacciones fármaco-fármaco, y similares. Además, modificaciones a "G" que permiten la modificación de la eficacia *in vivo* del compuesto a través de la modulación, a modo de ejemplo, de la proteína específica y no específica que se une a las proteínas plasmáticas y los lípidos y la distribución de tejidos *in vivo*. Además, dicha adaptación/modificaciones en "G" permiten el diseño de compuestos selectivos para la proteína de activación de 5-lipoxigenasa sobre otras proteínas.

15 En realizaciones adicionales o alternativas, "G" es L₂₀-Q, en las que L₂₀ es un enlazador que puede escindirse enzimáticamente y Q es un fármaco, o un resto de afinidad. En realizaciones adicionales o alternativas, el fármaco incluye, a modo de ejemplo únicamente, antagonistas del receptor de leucotrienos y agentes antiinflamatorios. En realizaciones adicionales o alternativas, los antagonistas del receptor de leucotrienos incluyen, pero sin limitación, antagonistas duales CysLT1/CysLT2 y antagonistas CysLT1. En realizaciones adicionales o alternativas, el resto de afinidad permite la unión específica a sitio e incluye, pero sin limitación, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, 20 ADN, ARN, ARNsi y ligandos.

La Fórmula (G-II) es como se indica a continuación:



en la que,

25 Z se selecciona entre N(R₁), S(O)_m, CR₁=CR₁, -C≡C-, C(R₁)₂[C(R₂)₂]_n, [C(R₂)₂]_nC(R₁)₂O, OC(R₁)₂[C(R₂)₂]_n, [C(R₂)₂]_nC(R₁)₂S(O)_m, S(O)_mC(R₁)₂[C(R₂)₂]_n, [C(R₂)₂]_nC(R₁)₂NR₁, NR₁C(R₁)₂[C(R₂)₂]_n, [C(R₂)₂]_nO[C(R₁)₂]_n, [C(R₁)₂]_nO[C(R₂)₂]_n, -C(O)NR₂-, -NR₂C(O)-, -NR₂C(O)O-, -OC(O)NR₂-, -S(O)₂NR₂-, -CR₁=N-N-, NR₂CO)NR₂-, -OC(O)O-, S(O)₂NR₂, o -NR₂S(O)₂-, en la que cada R₁ es independientemente H, CF₃, o un alquilo inferior opcionalmente sustituido y dos R₂ en el mismo carbono pueden unirse para formar un carbonilo (=O); y cada R₂ es independientemente H, OH, OMe, CF₃, o un alquilo inferior opcionalmente sustituido y dos R₂ en el mismo carbono pueden unirse para formar un carbonilo (=O); m es 0, 1 ó 2; cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3; Y es -L₁-(arilo sustituido o sin sustituir); -L₁-(heteroarilo sustituido o sin sustituir); -L₁-(heterociclo no aromático sustituido o sin sustituir), con la condición de que cuando el heteroátomo esté unido directamente a Z, el heterociclo no aromático esté sustituido; en la que L₁ es un enlace, un alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, un heterociclo sustituido o sin sustituir, un heteroarilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o arilo sustituido o sin sustituir, -C(O), C(R₈)(OH), C(R₈) (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, o NR_{4b}C(=O)NR_{4b}; en la que cada sustituyente en Y o Z es (L_sR_s), en la que cada L_s se selecciona independientemente entre un enlace, - 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)-, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, heteroarilo, arilo o heterociclo; y cada R_s se selecciona independientemente entre H, halógeno, - N(R₄)₂, -CN, -NO₂, N₃, -S(=O)₂NH₂, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, -fluoroalquilo C₁-C₆, heteroarilo o heteroalquilo; en la

que j es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R_3 se selecciona independientemente entre H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$ $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, heteroarilo o heteroalquilo; cada R_{3b} se selecciona independientemente entre alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir o bencilo;

5 cada R_4 se selecciona independientemente entre H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo o bencilo; o dos grupos R_4 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; o R_{3b} y R_4 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros;

10 cada R_{4b} se selecciona independientemente entre H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o bencilo sustituido o sin sustituir; heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir;

15 R_6 es H, L_2 -(alquilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(alquenilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(heterociclo sustituido o sin sustituir), L_2 -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), o L_2 -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_2 es un enlace, O, S, $-S(=O)_2$, $C(O)$, $-CH(OH)$, -(alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir), o -(alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir);

20 R_7 es $L_3-X-L_4-G_1$, en la que,

L_3 es un enlace, o alquilo sustituido o sin sustituir;

X es un enlace, O, $-C(=O)$, $-CR_9(OR_9)$, S, $-S(=O)_2$, $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$, $-NR_9C(O)NR_9-$, o arilo; L_4 es un enlace, o alquilo sustituido o sin sustituir;

25 G_1 es H, tetrazolilo, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN , N ($R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(alquilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(alquenilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), o L_5 -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_5 es $-OC(O)O$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O$, $-O(O)CNH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ u $-OC(O)$;

30 o G_1 es $W-G_5$, en la que W es un arilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y G_5 es H, tetrazolilo, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN , N ($R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ o $-S(=O)_2R_8$;

35 cada R_8 se selecciona independientemente entre alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo o bencilo;

cada R_9 se selecciona independientemente entre H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo o bencilo; o dos grupos R_9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; o R_8 y R_9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros y

40 cada R_{10} se selecciona independientemente entre H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$ $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, heteroarilo o heteroalquilo; R_5 es H, halógeno, $-N_3$, $-CN$, $-ONO_2$, $-L_6$ -(alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir), $-L_6$ -(alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir), $-L_6$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), o $-L_6$ -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_6 es un enlace, O, S, $-S(=O)_2$, NH, C(O), $-NHC(O)O$, $-OC(O)NH$, $-NHC(O)$, $-NHC(O)NH-$, o $-C(O)NH$;

45 R_{11} es $L_7-L_{10}-G_6$, en la que L_7 es un enlace, $-O$, $-S$, $-S(=O)_2$, $-NH$, $-C(O)$, $-C(O)NH$, $-NHC(O)$, (alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir), o (alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir);

L_{10} es un enlace, (alquilo sustituido o sin sustituir), (cicloalquilo sustituido o sin sustituir), (cicloalquenilo sustituido o sin sustituir), (heteroarilo sustituido o sin sustituir), (arilo sustituido o sin sustituir), o (heterociclo sustituido o sin sustituir);

50 G_6 es H, CN, SCN, N_3NO_2 , halógeno, OR_9 , $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $N(R_9)_2$, tetrazolilo, $-NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2N(R_9)_2$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, $-C(O)N(R_9)_2$, $NR_9C(O)R_9$, $C(R_9)_2C(=O)N(R_9)_2$, $C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-L_5$ -(alquilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(alquenilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), o $-L_5$ -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_5 es $-NHC(O)O$, $-NHC(O)NH-$, $-OC(O)O$, $-OC(O)NH$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ u $-OC(O)$;

55 o G_6 es $W-G_7$, en la que W es (heterociclo sustituido o sin sustituir) o un (heteroarilo sustituido o sin sustituir) y G_7 es H, halógeno, CN, NO_2 , N_3 , CF_3 , OCF_3 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , tetrazolilo, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN , N ($R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ o $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(alquilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(alquenilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(heteroalquilo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(heterociclo sustituido o sin sustituir), $-L_5$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), o $-L_5$ -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_5 es un enlace, $-O$, $C(=O)$, S, $S(=O)_2$, $-NH$, $-NHC(O)O$, $-NHC(O)NH-$, $-OC(O)O$, $-OC(O)NH$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ u $-OC(O)$;

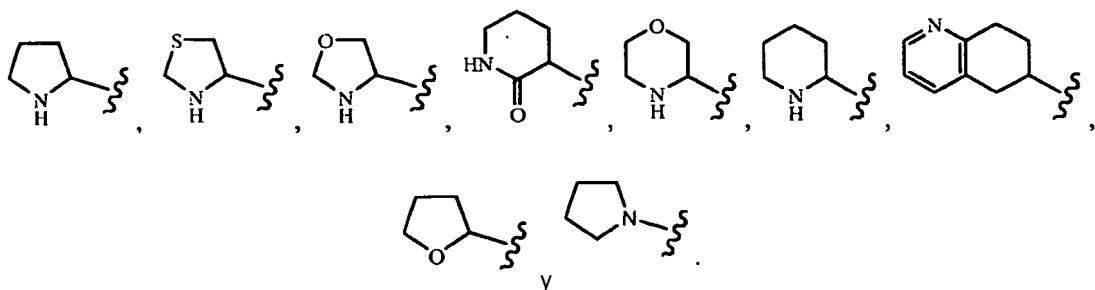
60 60 con la condición de que cuando L_{10} sea fenilo o tiofenilo, Y sea -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), -(arilo sustituido o sin sustituir) y Z sea $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$, entonces G_6 sea $W-G_7$; y R_{12} es H, (alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir), (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o sin sustituir).

Para cualquiera y todas las realizaciones (tales como, por ejemplo Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II)), los sustituyentes pueden seleccionarse entre un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Z es $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$. En realizaciones adicionales o alternativas, Y es -(heteroarilo sustituido o sin

sustituir), -(arilo sustituido o sin sustituir) y G₆ es W-G₇. En realizaciones adicionales o alternativas, Y es -L₁-(alquilo sustituido o sin sustituir), -L₁-(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), -L₁-(heterociclo sustituido o sin sustituir), -L₁-(heteroarilo sustituido o sin sustituir), -L₁-(heterociclo no aromático sustituido o sin sustituir) con la condición de que cuando el heteroátomo esté unido directamente a Z, el heterociclo no aromático esté sustituido; -L₁-(arilo sustituido o sin sustituir). En realizaciones adicionales o alternativas, Y es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

En realizaciones adicionales o alternativas, R_6 es L_2 -(alquilo sustituido o sin sustituir), o L_2 -(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L_2 es un enlace, O, S, -S(O)₂, -C(O), -CH(OH), o alquilo sustituido o sin sustituir. En realizaciones adicionales o alternativas, R_7 es L_3 -X-L₄-G₁; en la que, L_3 es un enlace; y X es un enlace, O, -CR₉(OR₉), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NR₉, -NR₉C(O), -C(O)NR₉. En realizaciones adicionales o alternativas, G₁ es tetrazolilo, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, -C(=O)CF₃, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -(CO)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈.

20 En realizaciones adicionales o alternativas, el heterociclo no aromático del grupo Y puede seleccionarse entre una quinolizina, una dioxina, una piperidina, una morfolina, una tiazina, una tetrahidropiridina, una piperazina, una oxazinanona, un dihidropirrol, un dihidroimidazol, un tetrahidrofurano, un dihidrooxazol, un oxirano, una pirrolidina, una pirazolidina, una dihidrotiofenona, una imidazolidinona, una pirrolidinona, una dihidrofuranona, una dioxolanona, una tiazolidina, una piperidinona, un tetrahidronaftaleno, una tetrahidroquinolina, un tetrahidrotiofeno y un tiazepano. En realizaciones adicionales o alternativas, el heterociclo no aromático del grupo Y puede seleccionarse entre el grupo que consiste en:



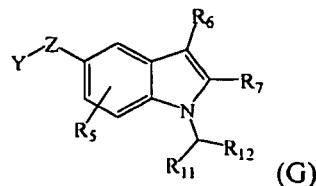
En realizaciones adicionales o alternativas, "G" (por ejemplo, G₁, G₅, G₆, G₇) es L₂₀-Q, en la que L₂₀ es un enlazador que puede escindirse enzimáticamente y Q es un fármaco, o un resto de afinidad. En realizaciones adicionales o alternativas, el fármaco incluye, únicamente a modo de ejemplo, antagonistas del receptor de leucotrienos y agentes antiinflamatorios. En realizaciones adicionales o alternativas, los antagonistas del receptor de leucotrienos incluyen, pero sin limitación, antagonistas duales CysLT1/CysLT2 y antagonistas CysLT1. En realizaciones adicionales o alternativas, el resto de afinidad permite la unión específica a sitio e incluyen, pero sin limitación, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ADN, ARN, ARNsi y ligandos.

35 En una realización adicional o alternativa, el grupo "G" (por ejemplo, G₁, G₅, G₆, G₇) de cualquiera de la Fórmula (G), Fórmula (G-I), o Fórmula (G-II), es cualquier grupo que se usa para adaptar las propiedades físicas y biológicas de la molécula. Dicha adaptación/modificaciones se consiguen usando grupos que modulan la acidez, la basicidad, la lipofilicidad, la solubilidad y otras propiedades físicas de la molécula. Las propiedades físicas y biológicas moduladas por dichas modificaciones en "G" incluyen, únicamente a modo de ejemplo, solubilidad, absorción *in vivo*, y metabolismo *in vivo*. Además, el metabolismo *in vivo* puede incluir, únicamente a modo de ejemplo, controlar las propiedades de PK *in vivo*, actividades de desviación, toxicidades potenciales asociadas con interacciones de cypP450, interacciones fármaco-fármaco, y similares. Además, las modificaciones en "G" permiten la adaptación de la eficacia *in vivo* del compuesto a través de la modulación, a modo de ejemplo, de la unión de proteína específica o no específica a proteínas plasmáticas y lípidos y la distribución de tejidos *in vivo*. Además, dicha adaptación/modificaciones en "G" permiten el diseño de compuestos selectivos para la proteína de activación de 5-lipoxigenasa sobre otras proteínas. En realizaciones adicionales o alternativas, "G" es L₂₀-Q, en la que L₂₀ es un enlazador que puede escindirse enzimáticamente y Q es un fármaco, o un resto de afinidad. En realizaciones adicionales o alternativas, el fármaco incluye, únicamente a modo de ejemplo, antagonistas del receptor de leucotrienos y agentes antiinflamatorios. En realizaciones adicionales o alternativas, los antagonistas del receptor de leucotrienos incluyen, pero sin limitación, antagonistas duales CysLT1/CysLT2 y antagonistas CysLT1. En realizaciones adicionales o alternativas, el resto de afinidad permite la unión específica a sitio e incluyen, pero sin limitación, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ADN, ARN, ARNsi y ligandos.

Cualquier combinación de los grupos que se han descrito anteriormente para las diversas variables se contempla en

el presente documento. Se entenderá que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos proporcionados en el presente documento pueden seleccionarse por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse mediante técnicas conocidas en la técnica, así como las expuestas en el presente documento.

5 La Fórmula (G) es como se indica a continuación:



en la que,

Z se selecciona entre $[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_n[C(R_1)_2]_m$ O, $O[C(R_1)_2]_m$ $[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_n$ o $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$, cada R_1 es independientemente H, CF_3 , o un alquilo inferior opcionalmente sustituido y dos R_1 en el mismo carbono pueden unirse para formar un carbonilo ($=O$); y cada R_2 es independientemente H, OH, OMe , CF_3 o un alquilo inferior opcionalmente sustituido y dos R_2 en el mismo carbono pueden unirse para formar un carbonilo ($=O$); m es 0, 1 ó 2; cada n es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

Y es H o -arilo sustituido o sin sustituir; o -(heteroarilo sustituido o sin sustituir); en la que cada sustituyente en Y o Z es $(L_sR_s)j$, en la que cada L_s se selecciona independientemente entre un enlace, -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)-, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, alquenilo C_2-C_6 , -fluoroalquilo C_1-C_6 , heteroarilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heterociclo sustituido o sin sustituir; y cada R_s se selecciona independientemente entre H, halógeno, -N(R_4)₂, -CN, -NO₂, N₃, -S($=O$)₂NH₂, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, -fluoroalquilo C_1-C_6 , arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o heteroalquilo sustituido o sin sustituir; en la que j es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R_6 es H, L_2 -(alquilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(alquenilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir), L_2 -(heterociclo sustituido o sin sustituir), L_2 -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), o L_2 -(arilo sustituido o sin sustituir), donde L_2 es un enlace, O, S, -S($=O$), -S($=O$)₂, C(O), -CH(OH), -(alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir), o -(alquenilo C_2-C_6 sustituido o sin sustituir);

R_7 es $L_3-X-L_4-G_1$, en la que, L_3 es un alquilo sustituido o sin sustituir; X es un enlace, O, -C($=O$), -CR₉(OR₉), S, -S($=O$), -S($=O$)₂, -NR₉, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, -NR₉C(O)NR₉; L_4 es un enlace, o un alquilo sustituido o sin sustituir; G_1 es H, tetrazolilo, -NHS($=O$)₂R₈, S($=O$)₂N(R_9)₂, -OR₈, -C($=O$)CF₃, -C(O)NHS($=O$)₂R₈, -S($=O$)₂NHC(O)R₉, CN, N(R_9)₂, -N(R_9)C(O)R₉, -C($=NR_{10}$)N(R_9)₂, -NR₉C($=NR_{10}$)N(R_9)₂, -NR₉C($=CR_{10}$)N(R_9)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R_9)₂, -SR₈, -S($=O$)R₈, -S($=O$)₂R₈, -L₅-(alquilo sustituido o sin sustituir), -L₅-(alquenilo sustituido o sin sustituir), -L₅-(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o -L₅-(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L₅ es -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O, -O(O)CNH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O, u -OC(O); o G_1 es W-G₅, en la que W es un arilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y G₅ es H, tetrazolilo, -NHS($=O$)₂R₈, S($=O$)₂N(R_9)₂ OH, -OR₈, -C($=O$)CF₃, -C(O)NHS($=O$)₂R₈, -S($=O$)₂NHC(O)R₉, CN, N(R_9)₂, -N(R_9)C(O)R₉, -C($=NR_{10}$)N(R_9)₂, -NR₉C($=NR_{10}$)N(R_9)₂, -NR₉C($=CR_{10}$)N(R_9)₂, -C(O)NR₉C($=NR_{10}$)N(R_9)₂, -C(O)NR₉C($=CR_{10}$)N(R_9)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R_9)₂, -SR₈, -S($=O$)R₈ o -S($=O$)₂R₈;

40 cada R_8 se selecciona independientemente entre alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir o bencilo sustituido o sin sustituir; cada R_9 se selecciona independientemente entre H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, fenilo sustituido o sin sustituir o bencilo sustituido o sin sustituir; o dos grupos R_9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; o R_8 y R_9 pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros y

45 cada R_{10} se selecciona independientemente entre H, -S($=O$)₂R₈, -S($=O$)₂NH₂-C(O)R₈, -CN, -NO₂, heteroarilo o heteroalquilo;

R_5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o sin sustituir, O-alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir;

50 R_{11} es $L_7-L_{10}-G_6$, en la que L_7 es un enlace, -C(O), -C(O)NH, -NHC(O), o (alquilo C_1-C_6 sustituido o sin sustituir); L_{10} es un enlace, (alquilo sustituido o sin sustituir), (cicloalquilo sustituido o sin sustituir), (heteroarilo sustituido o sin sustituir), (arilo sustituido o sin sustituir), o (heterociclo sustituido o sin sustituir); G_6 es OR₉, -C($=O$)R₉, -C($=O$)OR₉, -SR₈, -S($=O$)R₈, -S($=O$)₂R₈, N(R_9)₂, tetrazolilo, -NHS($=O$)₂R₈-S($=O$)₂N(R_9)₂, -C(O)NHS($=O$)₂R₈, -S($=O$)₂NHC(O)R₉, -C($=O$)N(R_9)₂, NR₉C(O)R₉, C(R_9)₂C($=O$)N(R_9)₂-C($=NR_{10}$)N(R_9)₂, -NR₉C($=NR_{10}$)N(R_9)₂, -NR₉C($=CR_{10}$)N(R_9)₂, -L₅-(alquilo sustituido o sin sustituir), -L₅-(alquenilo sustituido o sin sustituir), -L₅-(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o -L₅-(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L₅ es -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 u -OC(O) o G₆ es W-G₇, en la que W es (heterociclo sustituido o sin sustituir), (arilo sustituido o sin sustituir) o un (heteroarilo sustituido o sin sustituir) y G₇ es H, halógeno, CN, NO₂, N₃, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -fluoroalquilo C₁-C₆, tetrazolilo, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉), OH, -OR₈, -C(=O)CF₃, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂ -C(O)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈, o -S(=O)₂R₈, -L₅-(alquilo sustituido o sin sustituir), -L₅-(alquenilo sustituido o sin sustituir), -L₅-(heteroalquilo sustituido o sin sustituir), -L₅-(heteroarilo sustituido o sin sustituir), -L₅-(heterociclo sustituido o sin sustituir) o -L₅-(arilo sustituido o sin sustituir), en la que L₅ es un enlace, -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, o -OC(O); con la condición de que R₁₁ comprenda al menos un resto aromático (sin sustituir o sustituido) y al menos un resto cíclico (sin sustituir o sustituido) o un grupo heteroarilo (sin sustituir o sustituido) y R₁₁ no es un grupo tienil-fenilo;

R₁₂ es H, (alquilo C₁-C₆ sustituido o sin sustituir), (cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o sin sustituir); o un metabolito activo, o solvato, o sal farmacéuticamente aceptable, o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Para cualquiera y todas las realizaciones (tales como, por ejemplo Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II)), los sustituyentes pueden seleccionarse entre un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Z es [Q(R₂)₂]_n]C(R₁)₂O.

En realizaciones adicionales o alternativas, Y es -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o - (arilo sustituido o sin sustituir) y G₆ es W-G₇.

En realizaciones adicionales o alternativas, Y es -(heteroarilo sustituido o sin sustituir).

En realizaciones adicionales o alternativas, Y se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y furopiridinilo, en las que Y está sustituido o sin sustituir.

En realizaciones adicionales o alternativas, Y se selecciona entre el grupo que consiste en piridinilo o quinolinilo, en las que Y está sustituido o sin sustituir.

En realizaciones adicionales o alternativas, R₆ es L₂-(alquilo sustituido o sin sustituir), o L₂-(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), L₂-(arilo sustituido o sin sustituir), en las que L₂ es un enlace, O, S, -S(O)₂, -C(O), o alquilo sustituido o sin sustituir.

En realizaciones adicionales o alternativas, X es un enlace, O, -C(=O), -CR₉(OR₉), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NR₉, -NR₉C(O), -C(O)NR₉.

En realizaciones adicionales o alternativas, G₁ es tetrazolilo, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, -C(=O)CF₃, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ o -S(=O)₂R₈

En realizaciones adicionales o alternativas, L₃ es alquilo sin sustituir; X es un enlace; L₄ es un enlace; y G₁ es -C(O)OR₉.

En realizaciones adicionales o alternativas, R₉ es H o alquilo sin sustituir.

En realizaciones adicionales o alternativas, L₁₀ es un arilo sustituido o sin sustituir sustituido o heteroarilo sin sustituir y G₆ es W-G₇ en la que W es heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir.

En realizaciones adicionales o alternativas, L₁₀ es un arilo sustituido o sin sustituir.

En realizaciones adicionales o alternativas, L₃ es alquilo sin sustituir; X es un enlace; L₄ es un enlace; y G₁ es -OR₉.

En realizaciones adicionales o alternativas, G₁ es W-G₅, en las que W es un heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Cualquier combinación de los grupos que se han descrito anteriormente para las diversas variables se contempla en el presente documento. Se entenderá que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos proporcionados en el presente documento pueden seleccionarse por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse mediante técnicas conocidas en la técnica, así como las expuestas en el presente documento.

Las realizaciones adicionales de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), incluyen, pero sin limitación, los

compuestos mostrados en las Figuras 8-11 y en las Tablas 1-4.

Tabla 1. Reemplazos de ácido N-(aril-heteroaril)indoles

Compuesto de Referencia Nº	R ₁	R ₂	R ₄	M+H
1-1	Piridin-2-ilmetilo	piridina-2-ilo	C(O)NH ₂	579
1-2	Piridin-2-ilmetilo	2-metoxipiridin-5-ilo	CO ₂ Et	638
1-3	Piridin-2-ilmetilo	2-metoxipiridin-5-ilo	C(O)(CH ₂) ₆ OH	Véase Exp.
1-4	Piridin-2-ilmetilo	piridin-2-ilo	OH	552
1-5	Piridin-2-ilmetilo	piridin-3-ilo	OH	552
1-6	Piridin-2-ilmetilo	tiazol-2-ilo	OH	558
1-7	Piridin-2-ilmetilo	1,3,4-oxadiazol-2-ilo	OH	543
1-8	Piridin-2-ilmetilo	2-metoxipiridin-5-ilo	1,3,4-oxadiazol-2-ilo	634
1-9	Piridin-2-ilmetilo	2-metoxipiridin-5-ilo	1,3,4-oxadiazol-2-ilamina	649
1-10	Piridin-2-ilmetilo	2-metoxipiridin-5-ilo	N-pirazin-2-il- propionamida	687
1-11	Piridin-2-ilmetilo	2-metoxipiridin-5-ilo	N-tiazol-2-il-propionamida	692
1-12	Piridin-2-ilmetilo	2-metoxipiridin-5-ilo	N-piridin-3-il-propionamida	686
1-13	Piridin-2-ilmetilo	2-metoxipiridin-5-ilo	C(O)NH(CH ₂ CH ₂ NMe ₂)	680
1-14	Piridin-2-ilmetilo	1,3,4-oxadiazol-2- ilamina	CH ₃	556
1-15	Quinolin-2- ilmetilo	5-fluoro-piridin-2-ilo	C(O)NHC(=NH)NH ₂	689

Tabla 2. N-(aril-heteroaril)indoles y N-(aril-heterociclo)indoles

Compuesto de Referencia o Compuesto Nº	R ₁	Posición	R ₂	R ₃	M+H
2-1	Piridin-2-ilmetilo	4	2-tiazolilo	2-metil-2-propiltio	586
2-2	Piridin-2-ilmetilo	4	2-pirimidinilo	2-metil-2-propiltio	581
2-3	Piridin-2-ilmetilo	4	3-piridilo	2-metil-2-propiltio	580
2-4	Piridin-2-ilmetilo	4	4-pirimidinilo	2-metil-2-propiltio	581
2-5	Piridin-2-ilmetilo	4	2-pirazinilo	2-metil-2-propiltio	581
2-6	Piridin-2-ilmetilo	4	6-metoxi-3-piridazinilo	2-metil-2-propiltio	611
2-7	Piridin-2-ilmetilo	4	2-amino-4-piridazinilo	2-metil-2-propiltio	596
2-8	Piridin-2-ilmetilo	4	2-tiazolilo	3,3-dimetilbutanoilo	596
2-9	Piridin-2-ilmetilo	4	2-tiazolilo	H	498
2-10	Piridin-2-ilmetilo	4	2-tiazolilo	acetilo	501
2-11	Piridin-2-ilmetilo	4	3-metoxi-6-piridazinilo	H	523
2-12	Piridin-2-ilmetilo	4	3-metoxi-6-piridazinilo	acetilo	565
2-13	Piridin-2-ilmetilo	4	3-metoxi-6-piridazinilo	etilo	551
2-14	Piridin-2-ilmetilo	4	2-tiazolilo	3,3-dimetilbut-1-ilo	582
2-15	Piridin-2-ilmetilo	4	2-tiazolilo	ciclopropilcarbonilo	566
2-16	Piridin-2-ilmetilo	4	2-tiazolilo	ciclobutilcarbonilo	580
2-17	Piridin-2-ilmetilo	4	3-hidroxi-6-piridazinilo	2-metil-2-propiltio	597
2-18	Piridin-2-ilmetilo	4	4-piridilo	2-metil-2-propiltio	580
2-19	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	610
2-20	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metil-4-piridazinilo	2-metil-2-propiltio	595
2-21	Piridin-2-ilmetilo	4	5-metil-tiazol-2-ilo	2-metil-2-propiltio	600
2-22	Piridin-2-ilmetilo	4	2-tiazolilo	ciclobutilmetilo	566
2-23	2-Metiltiazol-4-ilo	4	2-metoxi-4-piridazinilo	2-metil-2-propiltio	631
2-24	2-Metiltiazol-4-ilo	4	2-tiazolilo	2-metil-2-propiltio	606
2-25	2-Metiltiazol-4-ilo	4	2-tiazolilo	H	518
2-26	2-Metiltiazol-4-ilo	4	2-tiazolilo	3,3-dimetilbutanoilo	616

(continuación)

Compuesto de Referencia o Compuesto N°	R ₁	Posición	R ₂	R ₃	M+H
2-27	2-Metiltiazol-4-ilo	4	2-metoxi-4-piridazinilo	H	543
2-28	2-Metiltiazol-4-ilo	4	2-metoxi-4-piridazinilo	3,3-dimetilbutanoílo	641
2-29	Piridin-2-ilmetilo	4	2-tiazolilo	etilo	526
2-30	Benzotiazol-2-ilo	4	2-tiazolilo	2-metil-2-propiltio	667
2-31	2-Metiltiazol-4-ilo	4	2-pirimidinilo	2-metil-2-propiltio	601
2-32	Benzotiazol-2-ilo	4	2-pirimidinilo	2-metil-2-propiltio	637
2-33	Piridin-2-ilmetilo	4	1-(piridin-2-ilmetil)-2-metil-imidazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	674
2-34	Piridin-2-ilmetilo	4	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	2-metil-2-propiltio	614
2-35	Piridin-2-ilmetilo	4	5-fluoro-tiazol-2-ilo	2-metil-2-propiltio	604
2-36	Piridin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-tiazol-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-37	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metil-tiazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-38	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metil-tiazol-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-39	Piridin-2-ilmetilo	4	4-metil-tiazol-2-ilo	2-metil-2-propiltio	600
2-40	Piridin-2-ilmetilo	4	isoxazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-41	Piridin-2-ilmetilo	4	3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	600
2-42	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metil-imidazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-43	Piridin-2-ilmetilo	4	1-metil-imidazol-5-ilo	2-metil-2-propiltio	583
2-44	Piridin-2-ilmetilo	4	1-metil-imidazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-45	Piridin-2-ilmetilo	4	Imidazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-46	Piridin-2-ilmetilo	4	4-metil-imidazol-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-47	Piridin-2-ilmetilo	4	5-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	610
2-48	Piridin-2-ilmetilo	4	piridina-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-49	Piridin-2-ilmetilo	4	pirazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-50	Piridin-2-ilmetilo	4	1-metil-pirazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-51	Piridin-2-ilmetilo	4	3-metil-pirazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-52	Piridin-2-ilmetilo	4	5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-53	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-54	Piridin-2-ilmetilo	4	1,3,4-oxadiazol-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-55	Piridin-2-ilmetilo	4	1,3,4-tiadiazol-2-ilo	2-metil-2-propiltio	587

(continuación)

Compuesto de Referencia o Compuesto Nº	R ₁	Posición	R ₂	R ₃	M+H
2-56	Piridin-2-ilmetilo	4	3-metil-pirazol-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-57	Piridin-2-ilmetilo	4	1,2,3-tiadiazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-58	Piridin-2-ilmetilo	4	1-tetrazolilo	2-metil-2-propiltio	
2-59	Piridin-2-ilmetilo	4	2-tetrazolilo	2-metil-2-propiltio	
2-60	Piridin-2-ilmetilo	4	1-metil-tetrazol-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-61	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metil-tetrazol-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-62	Piridin-2-ilmetilo	4	2-piridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	596
2-63	Piridin-2-ilmetilo	4	piridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-64	Piridin-2-ilmetilo	4	2-cianopiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	606
2-65	Piridin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometilpiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	648
2-66	Piridin-2-ilmetilo	4	2-acetilaminopiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-67	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipirimidin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	611
2-68	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxitiazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	616
2-69	3-fluoro-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-70	3-fluoro-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-71	4-fluoro-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-72	5-fluoro-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-73	5-metil-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	625
2-74	5-ciano-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-75	5-metoxi-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-76	5-etyl-piridin-2-ilmetilo	4	4-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	638
2-77	Quinolin-2-ilmetilo	4	4-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	660
2-78	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	4-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	678
2-79	Quinolin-2-ilmetilo	3	5-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-80	Quinolin-2-ilmetilo	3	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-81	Quinolin-2-ilmetilo	3	5-trifluorometilpiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-82	5-metil-piridin-2-ilmetilo	4	3-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	612

(continuación)

Compuesto de Referencia o Compuesto Nº	R ₁	Posición	R ₂	R ₃	M+H
2-83	Quinolin-2-ilmetilo	3	2-trifluorometilpiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-84	5-etil-piridin-2-ilmetilo	4	3-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	627
2-85	Quinolin-2-ilmetilo	4	3-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	648
2-86	Quinolin-2-ilmetilo	3	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-87	Piridin-2-ilmetilo	4	5-carboxamido-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	623
2-88	Piridin-2-ilmetilo	4	5-cianopiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	605
2-89	Piridin-2-ilmetilo	4	5-metoxitiazol-2-ilo	2-metil-2-propiltio	616
2-90	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metil-piridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	594
2-91	Piridin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	670
2-92	Piridin-2-ilmetilo	4	2-etoxitiazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	631
2-93	Piridin-2-ilmetilo	4	4-metil-imidazol-2-ilo	2-metil-2-propiltio	583
2-94	Piridin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-95	Piridin-2-ilmetilo	4	6-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	610
2-96	Piridin-2-ilmetilo	4	5-metoxipiridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	610
2-97	Piridin-2-ilmetilo	4	2-carboxamido-piridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-98	Piridin-2-ilmetilo	4	5-metil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	594
2-99	6-Fluoro-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	628
2-100	6-Metoxi-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	640
2-101	6-Metil-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-102	5-Metil-piridin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometil-piridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	662
2-103	5-Metil-piridin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	662
2-104	6-ciclopropil-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	650
2-105	5-Metil-piridin-2-ilmetilo	4	5-metil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	608
2-106	5-Metil-piridin-2-ilmetilo	4	6-metoxi-piridazin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	625
2-107	5-Metil-piridin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	639

(continuación)

Compuesto de Referencia o Compuesto Nº	R ₁	Posición	R ₂	R ₃	M+H
2-108	5-Cloro-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	644
2-109	S-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	684 (M+Na)
2-110	R-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	663
2-111	S-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-112	R-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-113	S-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	6-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	625
2-114	R-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	6-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-115	S-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	2-etoxitiazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	644
2-116	R-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	2-etoxitiazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	644
2-117	3-Metil-piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-118	3-Metil-piridin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	662
2-119	3,5-dimetilpiridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	638
2-120	3,5-dimetilpiridin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	676
2-121	Benzotiazol-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	666
2-122	Benzotiazol-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	666
2-123	Benzotiazol-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	ciclobutilcarbonilo	660
2-124	Benzotiazol-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	ciclobutilmetilo	646
2-125	5-Etilpiridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	638
2-126	5-Etilpiridin-2-ilmetilo	4	2-etoxitiazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	652
2-127	5-Etilpiridin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometil-piridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	676
2-128	5-Etilpiridin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	677

(continuación)

Compuesto de Referencia o Compuesto Nº	R ₁	Posición	R ₂	R ₃	M+H
2-129	5-Metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-etoxitiazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	644
2-130	5-Metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-metoxitiazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	630
2-131	5-Metilpiridin-2-ilmetilo	4	6-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-132	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	ciclobutilmetilo	590
2-133	5-Metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	ciclobutilmetilo	604
2-134	5-Metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-prop-1-ilo	592
2-135	Quinolin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	660
2-136	Quinolin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometil-piridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	936
2-137	Quinolin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	698
2-138	Quinolin-2-ilmetilo	4	6-metoxi-piridazin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	661
2-139	Quinolin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	674
2-140	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	6-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	678
2-141	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	678
2-142	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	2-etoxitiazol-4-ilo	2-metil-2-propiltio	698
2-143	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	716
2-144	7-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometil-piridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	716
2-145	7-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	716
2-146	7-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	678
2-147	7-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	692
2-148	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	3-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	666
2-149	5-metil-piridin-2-ilmetilo	4	3-trifluorometilpiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	662
2-150	5-etil-piridin-2-ilmetilo	4	3-trifluorometilpiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	676
2-151	Quinolin-2-ilmetilo	4	3-trifluorometilpiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	698

(continuación)

Compuesto de Referencia o Compuesto Nº	R ₁	Posición	R ₂	R ₃	M+H
2-152	Quinolin-2-ilmetilo	3	5-metoxitiazol-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-153	Quinolin-2-ilmetilo	3	3-metoxi-6-piridazinilo	2-metil-2-propiltio	
2-154	Quinolin-2-ilmetilo	3	5-fluoro-tiazol-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-155	Quinolin-2-ilmetilo	3	piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-156	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	3-trifluorometilpiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	716
2-157	3-metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	638
2-158	3-metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometilpiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	662
2-159	3,5-dimetilpiridin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	652
2-160	4-metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-161	4-metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	638
2-162	4-metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometilpiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	662
2-163	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometilpiridin-2-ilo	ciclobutilmetilo	642
2-164	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	692
2-165	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometilpiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	716
2-166	6-metilquinolin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	674
2-167	6-metilquinolin-2-ilmetilo	4	5-trifluorometilpiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	712
2-168	quinolin-2-ilmetilo	4	3-metilpiridazin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	645
2-169	quinolin-2-ilmetilo	4	3-etoxipiridazin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	675
2-170	quinolin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-1-propilo	628
2-171	6-fluoroquinolin-2-ilmetil	4	3-metoxipiridazin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	679
2-172	Piridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	S,S-dióxido de 2-metil-2-propiltio	642
2-173	Piridin-2-ilmetil	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio-S-óxido	626
2-174	N-oxido-piridina-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	626

(continuación)

Compuesto de Referencia o Compuesto Nº	R ₁	Posición	R ₂	R ₃	M+H
2-175	Imidazo[1,2-a] piridina-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	649
2-176	Imidazo[1,2-a] piridina-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	663
2-177	Imidazo[1,2-a] piridina-2-ilmetilo	4	5-trifluorometilpiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	687
2-178	R-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	638
2-179	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	3-metilpiridazin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	663
2-180	5-metilisoxazol-3-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	614
2-181	5-metilisoxazol-3-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	628
2-182	5-metilisoxazol-3-ilmetilo	4	5-trifluorometilpiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	652
2-183	1,3-dimetilpirazol-5-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	627
2-184	1,5-dimetilpirazol-3-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	627
2-185	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	3-etoxipiridazin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	693
2-186	5-etilpiridin-2-ilmetilo	4	3-etoxipiridazin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	653
2-187	5-etilpiridin-2-ilmetilo	4	3-metoxipiridazin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	639
2-188	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	5-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	666
2-189	R-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	5-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	612
2-190	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	692
2-191	R-1-(piridin-2-il)-1-etilo	4	2-etoxipiridin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	638
2-192	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	5-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	612
2-193	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	638
2-194	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometilpiridin-5-ilo	2-metilprop-1-ilo	684
2-195	Piridin-2-ilmetilo	3	5-trifluorometilpiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	648

(continuación)

Compuesto de Referencia o Compuesto Nº	R ₁	Posición	R ₂	R ₃	M+H
2-196	Piridin-2-ilmetil	3	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	610
2-197	Quinolin-2-ilmetilo	4	5-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	648
2-198	Quinolin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	674
2-199	Piridin-2-ilmetilo	4	2-etoxipiridin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-200	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometilpiridin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	716
2-201	Piridin-2-ilmetilo	4	5-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	598
2-202	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometilpiridin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	662
2-203	Quinolin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometilpiridin-6-ilo	2-metil-2-propiltio	698
2-204	Piridin-2-ilmetilo	4	2-trifluorometilpiridin-6-il	2-metil-2-propiltio	648
2-205	Quinolin-2-ilmetilo	4	2-tiazolilo	2-metil-2-propiltio	636
2-206	Piridin-2-ilmetilo	3	4-metoxitetrahidropiridin-4-ilo	2-metil-2-propiltio	617
2-207	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	Piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	648
2-208	5-Etilpiridin-2-ilmetilo	4	Piridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	608
2-209	Quinolin-2-ilmetilo	4	Piridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	630
2-210	6-fluoroquinolin-2-ilmetilo	4	Piridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	648
2-211	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	Piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	594
2-212	5-Etilpiridin-2-ilmetilo	4	Piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	608
2-213	Quinolin-2-ilmetilo	4	Piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	630
2-214	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	Piridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	594
2-215	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	4-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	624
2-216	Quinolin-2-ilmetilo	4	3-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	660
2-217	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	3-metoxipiridin-2-il	2-metil-2-propiltio	624
2-218	5-ethylpiridin-2-ilmetilo	4	3-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	638
2-219	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	4-trifluorometil piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	663
2-220	5-ethylpiridin-2-ilmetilo	4	4-trifluorometil piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	677

(continuación)

Compuesto de Referencia o Compuesto Nº	R ₁	Posición	R ₂	R ₃	M+H
2-221	Quinolin-2-ilmetilo	4	4-trifluorometil piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	698
2-222	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	5-fluoropiridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	613
2-223	5-etilpiridin-2-ilmetilo	4	5-fluoropiridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	626
2-224	Quinolin-2-ilmetilo	4	5-fluoropiridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	649
2-225	2,3-dimetilo	4	2-metoxipiridin-5-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-226	2,3-dimetil-piridin-6-ilo	4	3-trifluorometil-piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-227	2,3-dimetilo	4	4-trifluorometil piridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-228	2,3-dimetil-piridin-6-ilo	4	3-fluoropiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-229	2,3-dimetil piridin-6-ilo	4	5-fluoropiridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-230	2,3-dimetil piridin-6-il	4	4-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-231	2,3-dimetil piridin-6-ilo	4	Piridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-232	5-metilpiridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-233	5-etilpiridin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	
2-234	Quinolin-2-ilmetilo	4	2-metoxipiridin-3-ilo	2-metil-2-propiltio	

Tabla 3. N-(heteroaril-aryl) y N-(heteroaril-heteroaril)indoles

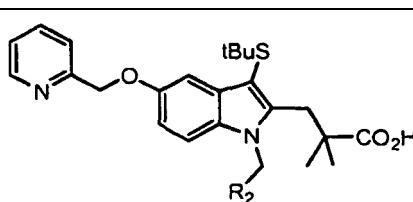
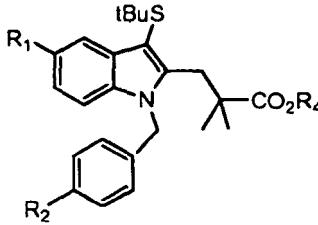
		
Compuesto de Referencia Nº	R ₂	M+H
3-1	2-(2-metoxipirid-5-il)-pirid-5-ilo	611
3-2	2-(4-metoxi fenil)-pirid-5-ilo	610
3-3	2-(4-trifluorometoxi fenil)-pirid-5-ilo	664
3-4	5-(4-metoxi fenil)-pirid-2-ilo	610
3-5	5-(4-trifluorometoxifenil)-pirid-2-ilo	664

Tabla 4. N-(aril-heteroaril)indoles con sustituyentes C5 no arilo

				
Compuesto de Referencia N°	R ₁	R ₂	R ₄	M+H
4-1	OH	2-metoxipiridin-5-ilo	H	519
4-2	isopropilo	2-metoxipiridin-5-ilo	H	545

Síntesis de Compuestos

5 Los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), que se han descrito en la sección anterior pueden sintetizarse usando técnicas sintéticas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o usando procedimientos conocidos en la técnica junto con procedimientos descritos en el presente documento. Además, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentados en el presente documento pueden variar de acuerdo con los expertos en la técnica.

10 El material de partida usado para la síntesis de los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), que se ha descrito en la sección anterior puede sintetizarse o puede obtenerse a partir de fuentes comerciales, tales como, pero sin limitación, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), o Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Los compuestos descritos en el presente documento, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes pueden sintetizarse usando técnicas y materiales conocidos por los expertos en la técnica, tales como los descritos, por ejemplo, en March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., Vol. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3^a Ed., (Wiley 1999) (todos los cuales se incorporan por referencia en su totalidad). Los procedimientos generales para la preparación de compuestos que se describen en el presente documento pueden obtenerse a partir de reacciones conocidas en el campo, y las reacciones pueden modificarse por el uso de los reactivos y condiciones apropiados, que se reconocerán por el experto en la técnica, para la introducción de los diversos restos observados en las fórmulas que se proporcionan en el presente documento. Como una guía pueden utilizarse los siguientes procedimientos sintéticos.

Formación de Uniones Covalentes por Reacción de un Electrófilo con un Nucleófilo

25 Los compuestos descritos en el presente documento pueden modificarse usando diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos o sustituyentes funcionales. La Tabla 5 titulada "Ejemplos de Uniones Covalentes y Precursores de las Mismas" enumera los ejemplos seleccionados de uniones covalentes y grupos de precursores funcionales que se producen y que pueden usarse como guía para la diversidad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles. Los grupos de precursores funcionales se muestran como grupos electrófilos y grupos nucleófilos.

30 **Tabla 5: Ejemplos de Uniones Covalentes y Precursores de las Mismas**

Producto de Unión Covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres activados	aminas/anilinas
Carboxamidas	acil azidas	aminas/anilinas
Carboxamidas	acil haluros	aminas/anilinas
Ésteres	acil haluros	alcoholes/fenoles
Ésteres	acil nitrilos	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	acil nitrilos	aminas/anilinas

(continuación)

Producto de Unión Covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Iminas	Aldehídos	aminas/anilinas
Hidrazonas	aldehídos o cetonas	Hidrazinas
Oximas	aldehídos o cetonas	Hidroxilaminas
Alquil aminas	alquil haluros	aminas/anilinas
Ésteres	alquil haluros	ácidos carboxílicos
Tioéteres	alquil haluros	Tioles
Éteres	alquil haluros	alcoholes/fenoles
Tioéteres	alquil sulfonatos	Tioles
Ésteres	alquil sulfonatos	ácidos carboxílicos
Éteres	alquil sulfonatos	alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhidruros	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhidruros	aminas/anilinas
Tiofenoles	aril haluros	Tioles
Aril aminas	aril haluros	Aminas
Tioéteres	Azidinas	Tioles
Ésteres de boronato	Boronatos	Glicoles
Carboxamidas	ácidos carboxílicos	aminas/anilinas
Ésteres	ácidos carboxílicos	Alcoholes
hidrazinas	Hidrazidas	ácidos carboxílicos
N-acilureas o Anhidruros	carbodiimidas	ácidos carboxílicos
Ésteres	diazoalcanos	ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	haloacetamidas	Tioles
Ammotriazinas	halotriazinas	aminas/anilinas
Triazinil éteres	halotriazinas	alcoholes/fenoles
Amidinas	imido ésteres	aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	alcoholes/fenoles
Tioureas	isotiocianatos	aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidas	Tioles
Fosfito ésteres	fosforamiditas	Alcoholes
Silil éteres	silil haluros	Alcoholes

(continuación)

Alquil aminas	ésteres de sulfonato	aminas/anilinas
Tioéteres	ésteres de sulfonato	Tioles
Ésteres	ésteres de sulfonato	ácidos carboxílicos
Éteres	ésteres de sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	sulfonil haluros	aminas/anilinas
Ésteres de sulfonato	sulfonil haluros	fenoles/alcoholes

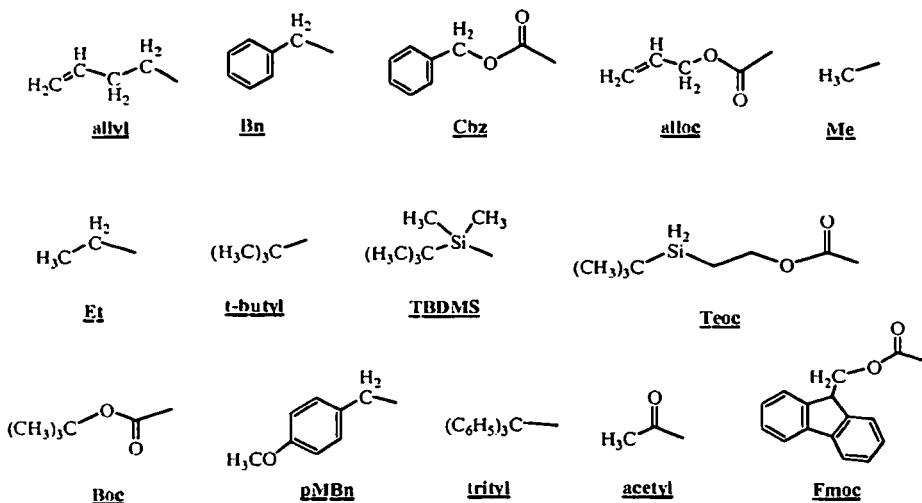
Uso de Grupos Protectores

En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, en los que estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se usan grupos protectores para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que dichos participen en las reacciones químicas hasta que se elimine el grupo protector. Se prefiere que cada grupo protector pueda eliminarse por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares cumplen los requisitos de la eliminación diferencial. Los grupos protectores pueden eliminarse mediante ácido, base e hidrogenólisis. Los grupos, tales como trítilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son ácidos inestables y pueden usarse para proteger los restos reactivos carboxi e hidroxi en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que pueden eliminarse por hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son bases inestables. Los restos reactivos de ácido carboxílico y e hidroxi pueden bloquearse como grupos inestables de bases, tales como, pero sin limitación, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos ácidos inestables, tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son tanto ácidos como bases inestables pero pueden eliminarse hidrolíticamente.

Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi también pueden bloquearse con grupos protectores que pueden eliminarse hidrolíticamente, tales como el grupo bencílo, mientras que los grupos amina son capaces de unir hidrógeno con ácidos que pueden bloquearse con grupos de bases inestables, tales como Fmoc. Los restos reactivos de ácido carboxílico pueden desprotegerse por conversión en compuestos de éster simples como se ilustra en el presente documento, o pueden bloquearse con grupos protectores que pueden eliminarse de forma oxidativa, tales como 2,4-dimetoxibencílo, mientras que los grupos amino co-existentes pueden bloquearse con carbamatos de fluoruro inestables a silílo.

Los grupos de bloqueo de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases, ya que los primeros son estables y pueden eliminarse posteriormente por catalizadores de metales o pi-ácidos. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo puede desprotegerse con una reacción catalizada por Pd en presencia de grupos protectores de carbamato de t-butilo inestables a ácidos o de amina acetato inestables a bases. Otra forma más de grupo protector es una resina a la que puede unirse un compuesto o intermedio. Mientras que el residuo esté unido a la resina, este grupo funcional está bloqueo y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

Típicamente, los grupos de bloqueo/protectores pueden seleccionarse entre:



Se describen otros grupos protectores, más una descripción detallada de técnicas que pueden aplicarse a la creación de grupos protectores y su eliminación en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

5

Los compuestos que contienen indol pueden prepararse usando procedimientos bibliográficos convencionales, tales como los que se encuentran en Katritzky, "Handbook of Heterocyclic Chemistry" Pergamon Press, Oxford, 1986; Pindur y col., *J. Heterocyclic Chem.*, vol 25, 1, 1987, y Robinson "The Fisher Indole Synthesis", John Wiley & Sons, Chichester, Nueva York, 1982, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

10

Se muestra un ejemplo no limitante del procedimiento sintético para los compuestos indol de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), de acuerdo con el Esquema de reacción I mostrado en la Figura 1, en el que una anilina 4-sustituida puede convertirse en la hidrazina correspondiente (I-2) usando la metodología convencional. La reacción de la hidrazina (I-2) con una cetona apropiadamente sustituida (I-3) en condiciones de indolización de Fisher convencionales produce el indol (I-4). El indol (I-6) se obtiene a partir de la N-alquilación de (I-4) con un haluro de bencilo (I-5) (o tosilato (OTs) o mesilato (OMs)) en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) en presencia de una base tal como NaH. En el caso en el que el 5-sustituyente en el anillo indol sea metoxi (es decir Z es MeO), el grupo metilo puede eliminarse en condiciones convencionales, por ejemplo usando BBr₃, en un disolvente tal como CH₂Cl₂ para proporcionar el fenol (I-7). Este fenol puede alquilarse usando un eletrófilo (YX) para proporcionar el producto alquilado (I-8). Como alternativa, en el caso de que el 5-sustituyente en el anillo indol sea, por ejemplo, un haluro o triflato (OTf; I-7), puede acoplarse con una gran diversidad de reactivos usando reacciones de acoplamiento mediadas por metales convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, para proporcionar compuestos alternativos de la estructura (I-6). Dicha química se describe en *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, vol 12, Pergamon, editado por Abel, Stone y Wilkinson. El sustituyente Z del indol (I-6) puede modificarse adicionalmente usando procedimientos químicos convencionales. Además, cuando R₇ o R₆ es un bromo o yodo, las reacciones de acoplamiento cruzado convencionales permiten la introducción de una diversidad de grupos funcionales usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Además, cuando R₇ es H, es posible, en ciertas condiciones, litiar regioselectivamente usando una base fuerte, tal como nBuLi y después condensar el anión con un electrófilo para introducir sustituyentes en C-2 (véase, Hasan y col., *J. Org. Chem.*, 46, 157-164, 1981).

15

Se muestra otro ejemplo no limitante del procedimiento sintético para compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II) de acuerdo con el Esquema de reacción II en la Figura 2. Comenzando con la hidrazina I-2, la N-alquilación con un haluro de bencilo (o tosilato o mesilato; I-5) usando las condiciones que se han descrito anteriormente, proporciona el derivado de hidrazina. La reacción con una cetona apropiadamente sustituida (I-3) usando las condiciones de indolización de Fisher convencionales proporciona el indol (I-6).

20

Se muestra otro ejemplo no limitante del procedimiento sintético para compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II) de acuerdo con el Esquema de reacción III en la Figura 2, en las que 3-H-indoles pueden prepararse directamente usando los procedimientos que se han descrito anteriormente o, como alternativa, pueden prepararse a partir de 3-tioindoles por tratamiento con AlCl₃ húmedo en un disolvente, tal como CH₂Cl₂. La funcionalización en la posición 3 puede conseguirse usando una diversidad de reacciones y procedimientos para permitir la introducción de una amplia gama de sustituyentes. Únicamente a modo de ejemplo, la acilación usando un cloruro de ácido (o anhídrido) en presencia de un ácido de Lewis, tal como AlCl₃, permite la introducción de grupos acilo (I-6; R₆ = C(O)R') véase, Murakami y col., *Heterocycles*, v. 14, 1939-1941, 1980 y referencias citadas en ese documento.

25

Se muestra otro ejemplo no limitante del procedimiento sintético para compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II) de acuerdo con el Esquema de reacción III en la Figura 2, en las que 3-H-indoles pueden prepararse directamente usando los procedimientos que se han descrito anteriormente o, como alternativa, pueden prepararse a partir de 3-tioindoles por tratamiento con AlCl₃ húmedo en un disolvente, tal como CH₂Cl₂. La funcionalización en la posición 3 puede conseguirse usando una diversidad de reacciones y procedimientos para permitir la introducción de una amplia gama de sustituyentes. Únicamente a modo de ejemplo, la acilación usando un cloruro de ácido (o anhídrido) en presencia de un ácido de Lewis, tal como AlCl₃, permite la introducción de grupos acilo (I-6; R₆ = C(O)R') véase, Murakami y col., *Heterocycles*, v. 14, 1939-1941, 1980 y referencias citadas en ese documento.

30

35

40

Comenzando con (III-1), y usando, únicamente a modo de ejemplo, cloruros sulfónicos en un disolvente adecuado, pueden prepararse los compuestos de estructura general (III-2) en la que R₆ es SR" (Raban, J. Org. Chem., v. 45, 1688, 1980). Puede realizarse una química similar usando indol (III-3) o, como alternativa, pueden usarse disulfuros de diariilo en presencia de una base, tal como NaH en DMF para generar (III-4) (Atkinson y col., *Synthesis*, 480-481, 1988).

5 La reacción de olefinas deficientes en electrones con 3-H indoles o (III-3) en presencia de un ácido de Lewis (tal como Yb(OTf)₃.3H₂O) permite la instalación de sustituyentes 3-alquilo de estructura general (III-2) o (III-4) (en la que R₆ es un grupo alquilo sustituido; véase Harrington y Kerr, *Synlett*, 1047-1048, 1996). Como alternativa, puede hacerse reaccionar indol (III-3) con derivados de bencilo (I-5) en DMF caliente para producir (III-4) en la que R₆ es un grupo bencilo sustituido (Jacobs y col., *J. Med. Chem.*, v36, 394-409, 1993).

10 **Síntesis Adicional de Compuestos de Indol y Compuestos de Tipo Indol**

Los ejemplos no limitante adicionales de la estrategia sintética para estructuras de indol o similares a indol para compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), incluyen modificaciones para diversas síntesis de indoles, incluyendo, pero sin limitación; Síntesis de Indol de Batcho-Leimgruber, Síntesis de Indol de Reissert, Síntesis de Indol de Hegedus, Síntesis de Indol de Fukuyama, Síntesis de Indol de Sugasawa, Síntesis de Indol de Bischler, Síntesis de Indol de Gassman, Síntesis de Indol de Fischer, Síntesis de Indol de Japp-Klingemann, Síntesis de Indol de Buchwald, Síntesis de Indol de Larock, Síntesis de Indol de Bartoli, Síntesis de Indol de Castro, Síntesis de Indol de Hemetsberger, Síntesis de Indol de Mori-Ban, Síntesis de Indol de Madelung, Síntesis de Indol de Nenitzescu, y otras reacciones sin nombre. Los ejemplos no limitantes de dichos procedimiento sintéticos se muestran en las Figuras 3-7.

20 **Formas Adicionales de Compuestos**

Los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden prepararse en forma de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable (que es un tipo de sal farmacéuticamente aceptable) haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicielo-[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico.

35 Como alternativa, los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden prepararse en forma de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables (que es un tipo de sal farmacéuticamente aceptable) haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitación bases orgánicas, tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares y bases inorgánicas, tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico y similares.

40 Los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden prepararse en forma de sales farmacéuticamente aceptables formadas cuando un protón ácido presente en el precursor se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo un ión de metales alcalinos, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica. Además, las formas de sales de los compuestos desvelados pueden prepararse usando sales de materiales de partida o intermedios.

45 Debe apreciarse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolventes o formas cristalinas del mismo, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el procedimiento de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden prepararse o formarse convenientemente durante los procedimientos descritos en el presente documento. Únicamente a modo de ejemplo, los hidratos de compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden prepararse convenientemente por recristalización en una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos incluyendo, pero sin limitación, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir sin solvatar, así como en forma solvatada. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento.

55 Los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden ser de diversas formas, incluyendo pero sin limitación, formas amorphas, formas molidas y formas nano-particuladas. Además, los compuestos de Fórmula (G),

Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de relleno cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos normalmente tienen patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad diferentes. Diversos factores, tales como el disolvente de recristalización, la tasa de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden hacer que se forme un solo cristal para dominar.

Los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y/o Fórmula (G-II), tratando con un agente reductor, tal como, pero sin limitación, azufre, dióxido de azufre, trifenilo fosfina, borohidruro de litio, borohidruro sódico, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares en un disolvente orgánico inerte adecuado, tal como, pero sin limitación, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares de 0 a 80 °C.

Los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden prepararse en forma de profármacos. Los profármacos son generalmente precursores de fármacos que, tras la administración a un sujeto y la absorción posterior, se convierten en una especie activa, o una especie más activa a través del mismo procedimiento, tal como conversión mediante una ruta metabólica. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente en el profármaco que se convierte en menos activo y/o confiere solubilidad o alguna otra propiedad al fármaco. Una vez que el grupo químico se ha escindido y/o modificado a partir del profármaco, se genera el fármaco activo. A menudo, los profármacos son útiles ya que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco de partida. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral mientras que el precursor no lo está. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco de partida.

Los profármacos pueden diseñarse como derivados de fármacos reversibles, para su uso como modificadores con el fin de mejorar el transporte de fármacos a tejidos específicos de sitio. El diseño de los profármacos hasta la fecha ha sido para aumentar la solubilidad eficaz del agua del compuesto terapéutico para dirigirse a regiones en las que el agua es el disolvente principal. Véase, por ejemplo, Fedorak y col., Am. J. Physiol., 269: G210-218 (1995); McLoed y col., Gastroenterol., 106: 405-413 (1994); Hochhaus y col., Biomed. Chrom., 6: 283-286 (1992); J. Larsen y H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen y col., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula y col., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; y Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, todos incorporados en el presente documento en su totalidad.

Además, los derivados de profármacos de compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, para más detalles adicionales, véase Saulnier y col., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, pág. 1985). Únicamente a modo de ejemplo, los profármacos apropiados pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto no derivado de cualquiera de la Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), con un agente de carbamilación adecuado, tal como, pero sin limitación, clorhidrato de 1,1-aciloxialquilcarbano, carbonato de para-nitrofenilo, o similares. Las formas de profármacos de los compuestos descritos en el presente documento, en los que el profármaco se metaboliza *in vivo* para producir un derivado, como se expone en el presente documento se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. De hecho, algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

Los sitios en la porción del anillo aromático de los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden ser susceptivos a diversas reacciones metabólicas, por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de los anillos aromáticos, tales como, únicamente a modo de ejemplo, halógenos, pueden reducir, minimizar o eliminar esta ruta metabólica.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden marcarse con isótopos (por ejemplo, con un radioisótopo) o mediante otros medios diferentes, incluyendo, pero sin limitación, el uso de restos cromóforos o fluorescentes, etiquetas bioluminiscentes o etiquetas quimioluminiscentes. Los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden poseer uno o más estereocentros y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómicos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Mientras que la resolución de enantiómeros puede realizarse usando los derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en el presente documento, se prefieren complejos disasociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía quiral, o preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución en base a las diferentes en la solubilidad. Después, el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no termina en racemización. Puede encontrarse una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos en su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates y

Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad.

Además, los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos. Los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. En 5 algunas situaciones, los compuestos pueden existir en forma de tautómeros. Todos los tautómeros se incluyen en las fórmulas descritas en el presente documento se proporcionan mediante compuestos y procedimientos en el presente documento. En realizaciones y procedimientos adicionales de los compuestos proporcionados en el presente documento, las mezclas de enantiómeros y/o diaestereoisómeros, que se obtienen a partir de una etapa 10 preparativa individual, combinación o interconversión, también son útiles para las aplicaciones descritas en el presente documento.

Vías de administración

Las vías de administración adecuadas incluyen, pero sin limitación, administración intravenosa, oral, rectal, por aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, solo a modo de ejemplo, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, 15 intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

Como alternativa, el compuesto puede administrarse de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una formulación de preparación de tipo depósito o de liberación sostenida. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implante (por 20 ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Además, el fármaco puede administrarse en un sistema de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico de órgano. Los liposomas se dirigirán al órgano y este los absorberá selectivamente. Además, el fármaco puede proporcionarse en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia.

Composición/formulación farmacéutica

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que puedan usarse farmacéuticamente. La correcta formulación depende de la vía de administración seleccionada. Puede usarse cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes, bien 30 conocidos, que sean adecuados y entendidos en la técnica. En Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena edición (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; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug 35 Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad, puede encontrarse un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) y un diluyente (o diluyentes), excipiente (o excipientes) o vehículo (o vehículos) farmacéuticamente aceptable. Además, como terapia de combinación, los compuestos descritos en el presente documento, pueden administrarse como composiciones farmacéuticas en las que los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), se mezclan con otros principios activos.

Como se usa en el presente documento, una composición farmacéutica se refiere a una mezcla de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La 45 composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la práctica los procedimientos de tratamiento o de uso proporcionados en el presente documento, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), proporcionados en el presente documento, se administran, en una composición farmacéutica, a un mamífero que tiene una afección o enfermedad a tratar. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar 50 dependiendo de la gravedad de la enfermedad, de la edad y de la salud relativa del sujeto, de la fuerza del compuesto usado y de otros factores. Los compuestos pueden usarse por separado o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

Para inyecciones intravenosas, los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), 55 pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente, en tampones fisiológicamente compatibles, tales como, solución de Hank, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes apropiados para filtrarse a través de la barrera. Generalmente, dichos penetrantes se conocen en la materia. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas pueden incluir soluciones acuosas o no acuosas, preferentemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles.

Generalmente, dichos excipientes se conocen en la técnica.

Para administración oral, los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia. Dichos vehículos permiten que los compuestos descritos en el presente documento se formulen como comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente a tratar.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, añadiendo después auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que, opcionalmente, pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse materias colorantes o pigmentos a los revestimientos de los comprimidos o grageas para identificar o distinguir diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas fabricadas de gelatina, de ajuste por presión, así como cápsulas fabricadas de gelatina, blandas, selladas y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deberían estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tener forma de comprimidos, pastillas para chupar o geles, formuladas de manera convencional. Las inyecciones parenterales pueden suponer inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. La composición farmacéutica de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral como una suspensión, solución o emulsión estéril en vehículos oleaginosos o acuosos y pueden contener agentes formuladores, tales como, agentes de suspensión, de estabilización y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones apropiadas para inyección oleaginosa. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como, oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

Los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), pueden administrarse por vía tópica y pueden formularse en una diversidad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras impregnadas con sustancias medicinales, bálsamos, cremas o pomadas. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de tonicidad, tampones y conservantes.

Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica de los compuestos que tienen la estructura de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), pueden emplear dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas, tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o en un adhesivo. Dichos parches pueden crearse para la administración continua, pulsátil o a la demanda, de los agentes farmacéuticos. Otra administración transdérmica adicional de los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), puede conseguirse por medio de parches ionotforéticos y similares. Adicionalmente, los parches transdérmicos pueden proporcionar administración controlada de cualquiera de los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). La velocidad de absorción puede disminuirse usando membranas de control de velocidad o encerrando el compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. Por otra parte, para aumentar la absorción, pueden usarse potenciadores de absorción. Un potenciador o vehículo de absorción puede incluir disolventes absorbibles farmacéuticamente

aceptables para ayudar al paso a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un apósito que comprende un elemento de refuerzo, un depósito que contiene el compuesto, opcionalmente con vehículos, opcionalmente con una barrera de control de velocidad para administrar el compuesto en la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado y medios para sujetar el dispositivo en la piel.

Para la administración por inhalación, los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), pueden estar en forma de un aerosol, un vaho o un polvo. Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), se administran convenientemente en forma de una presentación pulverizadora en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, usando un propulsor adecuado, por ejemplo díclorodifluorometano, triclorofluorometano, díclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación puede determinarse proporcionado una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos, tales como, solo a modo de ejemplo, de gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador, que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como, lactosa o almidón.

Los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), también pueden formularse en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, contenido bases para suppositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos, tales como, polivinilpirrolidona, PEG, y similares. Las composiciones en forma de suppositorio, primero se funde una cera de baja fusión, tal como, pero sin limitación, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La correcta formulación depende de la vía de administración seleccionada. Puede usarse cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes, bien conocidos que sean adecuadas y conocidas en la materia. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), pueden fabricarse de una manera convencional, tal como, solo como ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), descrito en el presente documento como un principio activo en forma de ácido libre o base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los procedimientos y composiciones farmacéuticas, descritos en el presente documento, incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (conocidas también como polimorfos) así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros se incluyen dentro del ámbito de los compuestos presentados en el presente documento. Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se considera que se divultan en el presente documento. Además, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes, vehículos, adyuvantes, medicinales o farmacéuticos, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, las composiciones farmacéuticas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los procedimientos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento incluyen la formulación de los compuestos con uno o más excipientes o vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables, para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero sin limitación, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto como se describe en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen, pero sin limitación, geles, suspensiones y cremas. Las composiciones pueden estar en soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes del uso, o como emulsiones. Estas composiciones también pueden contener menores cantidades de sustancias auxiliares, no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes de pH y así sucesivamente.

Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), puede, de manera ilustrativa, adoptar la forma de un líquido en el que los agentes están presentes en solución, en suspensión o ambas. Típicamente, cuando la composición se administra como una solución o suspensión una primera parte del agente está presente en solución y una segunda parte del agente está presente en forma de particulada, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida puede incluir una formulación en gel. En otras formulaciones, la composición líquida es acuosa.

La suspensión acuosa útil también puede contener uno o más agentes poliméricos como agentes de suspensión.

Los polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmelcelulosa y polímeros insolubles en agua tales como polímeros reticulados que contienen carboxilo. Las composiciones útiles también pueden comprender un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/butilacrilato, alginato de sodio y dextrano.

Las composiciones útiles también pueden incluir agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). La expresión "agente solubilizante" generalmente incluye agentes que producen la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Algunos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo polisorbato 80, pueden ser útiles como agentes de solubilización y pueden ser glicoles, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400 y éteres de glicol oftálmicamente aceptables.

Las composiciones útiles también pueden incluir uno o más agentes ajustadores de pH o agentes tamponantes, incluyendo ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

Las composiciones útiles también pueden incluir una o más sales en una cantidad necesaria para hacer que la osmolaridad de la composición se encuentre en un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen, cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

Otras composiciones útiles también pueden incluir uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfeno y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Otras composiciones útiles adicionales pueden incluir uno o más tensioactivos para potenciar la estabilidad física o para otros propósitos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen aceites vegetales y glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno (60) y alquiléteres de polioxietileno y éteres de alquilfenilo, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Otras composiciones útiles adicionales pueden incluir uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando sea necesario. Los antioxidantes adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

Las composiciones para suspensión acuosa pueden envasarse en recipientes monodosis que no pueden volver a cerrarse. Como alternativa, pueden usarse recipientes multidosis que pueden volver a cerrarse, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

Como alternativa, para compuestos farmacéuticos hidrófobos, pueden emplearse otros sistemas de administración. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o excipientes de administración para fármacos hidrófobos. También pueden emplearse algunos disolventes orgánicos, tales como *N*-metilpirrolidona, aunque normalmente a un coste de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse usando un sistema de liberación sostenido, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas semanas hasta más 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse otras estrategias para la estabilización de las proteínas.

Todas las formulaciones descritas en el presente documento pueden beneficiarse de antioxidantes, agentes quelantes metálicos, compuestos que contienen tiol y otros agentes estabilizantes generales. Los ejemplos de dichos agentes estabilizantes, incluyen, pero sin limitación: (a) de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2% p/v de glicerol, (b) de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1% p/v de metionina, (c) de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2% p/v de monotioglicerol, (d) EDTA de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, (e) de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 2% p/v de ácido ascórbico, (f) del 0,003% a aproximadamente el 0,02% p/v de polisorbato 80, (g) del 0,001% a aproximadamente el 0,05% p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosan y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y cinc o (n) combinaciones de los mismos.

Procedimientos de dosificación y regímenes de tratamiento

Los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) pueden usarse en la preparación de medicamentos

para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos. Adicionalmente, un procedimiento para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o afecciones, descritas en el presente documento, en un sujeto que necesita dicho tratamiento, supone administrar, a dicho sujeto, las composiciones farmacéuticas que contengan al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o

5 Fórmula (G-II) o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en cantidades terapéuticamente eficaces.

Las composiciones que contienen el compuesto (o compuestos) descrito en el presente documento pueden administrarse para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y del curso de la enfermedad o afección, de la terapia anterior, del estado de salud del paciente, del peso y de la respuesta a los fármacos así como del criterio del médico tratante. Se considera bien que, dentro de la experiencia en la técnica, se determinen dichas cantidades terapéuticamente eficaces por 10 experimentación rutinaria (incluyendo, pero sin limitación, un ensayo clínico de escalada de dosis).

15 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en el presente documento se administran a un paciente que es susceptible de o, de otra manera, está en riesgo de padecer una enfermedad, trastorno o afección particular. Se define que dicha cantidad es una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades correctas también dependen del estado de salud del paciente, del peso y similares. Se 20 considera bien que, dentro de la experiencia en la técnica, se determinen dichas cantidades profilácticamente eficaces por experimentación rutinaria (por ejemplo, un ensayo clínico de escalada de dosis). Cuando se usa en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y del curso de la enfermedad, trastorno o afección, de la terapia anterior, del estado de salud del paciente y de la respuesta a los fármacos así como del criterio del médico tratante.

25 En el caso en el que la afección del paciente no mejore, tras el criterio médico, la administración de los compuestos puede administrarse crónicamente, es decir, durante un periodo de tiempo prolongado, que incluye toda la vida del paciente para mejorar, o de otra manera, controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

30 En el caso en el que el estado del paciente mejore, tras el criterio médico, la administración de los compuestos puede proporcionarse de manera continua; pudiendo, como alternativa, reducirse o suspenderse temporalmente la dosis del fármaco a administrar durante una determinada cantidad de tiempo (es decir, una "interrupción del fármaco"). La duración de la interrupción del fármaco puede variar entre 2 días y 1 año, incluyendo, solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días y 365 días.

35 La reducción de la dosis durante una interrupción del fármaco puede ser del 10%-100%, incluyendo, solo como ejemplo, del 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% y 100%.

40 Una vez que se ha producido la mejoría del estado del paciente, si fuera necesario, se administra una dosis de mantenimiento. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de la administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserve la mejoría de la enfermedad, trastorno o afección. Sin embargo, los pacientes pueden necesitar tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo después de cualquier reaparición de los síntomas.

45 La cantidad de un agente determinado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, de la identidad (por ejemplo peso) del sujeto u hospedador que necesite el tratamiento, pero puede, no obstante, determinarse de manera rutinaria de una manera conocida en la técnica de acuerdo con las circunstancias particulares que conciernen al caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico a administrar, la vía de administración, la afección a tratar y el sujeto u hospedador a tratar. Sin embargo, en general, las dosis empleadas para el tratamiento de un ser humano adulto, estarán típicamente en el intervalo de 0,02-5000 mg al día, preferentemente de 1-1500 mg al día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un corto periodo de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis al día.

55 La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para administración sencilla de dosificaciones exactas. En la forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La dosificación unitaria puede estar en forma de un envase que contiene cantidades individuales de la formulación. Son ejemplos no limitantes, comprimidos o cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Las composiciones en suspensión acuosa pueden envasarse en recipientes monodosis que no pueden volver a cerrarse. Como alternativa, pueden usarse envases multidosis que pueden volver a abrirse, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. Solo a modo de ejemplo, las formulaciones para inyección parenteral pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, que incluyen, pero sin limitación, ampollas o presentarse en envases multidosis, con un conservante añadido.

Las dosificaciones diarias apropiadas para los compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), descritos en el presente documento se encuentran desde aproximadamente 0,01 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosis diaria recomendada para un mamífero grande, incluyendo, pero sin limitación, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, convenientemente administrada en dosis divididas incluyendo, pero sin limitación, hasta cuatro veces al día o en forma de liberación prolongada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 mg del ingrediente activo. Los intervalos anteriores son únicamente sugerencias, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande, y no es raro apartarse considerablemente de estos valores recomendados. Dichas dosificaciones pueden modificarse dependiendo de diversas variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, a la enfermedad o afección a tratar, al modo de administración, a las necesidades del sujeto individual, a la gravedad de la enfermedad o afección a tratar ni al criterio del facultativo.

La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos puede determinarse por procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos de células o en animales experimentales, incluyendo, pero sin limitación, la determinación del valor DL_{50} (la dosis letal para 50% de la población) y del valor DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La proporción de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y este puede expresarse como la proporción entre el valor DL_{50} y el valor DE_{50} . Se prefieren compuestos que presentan índices terapéuticos altos. Los datos obtenidos procedentes de los ensayos en cultivos de células y en estudios con animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen el valor DE_{50} con una toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada.

El uso de moduladores de FLAP para prevenir y/o tratar enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos

La terapia de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos se diseña para modular la actividad de FLAP. Dicha modulación puede incluir, solo a modo de ejemplo, inhibir o antagonizar la actividad de FLAP. Por ejemplo, puede administrarse al individuo un inhibidor de FLAP para disminuir la síntesis de leucotrienos, o posiblemente regular negativamente o disminuir la expresión o disponibilidad del ARNm de FLAP o variantes de corte y empalme específicas del ARNm de FLAP. La regulación negativa o disminución de la expresión o disponibilidad de un ARNm de FLAP nativo o de una variante de corte y empalme particular minimizaría la expresión o actividad de un ácido nucleico defectuoso o la variante de corte y empalme particular y por lo tanto minimizaría el impacto del ácido nucleico defectuoso o la variante de corte y empalme particular.

De acuerdo con un aspecto, las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento incluyen composiciones y procedimientos para el tratamiento, prevención, inversión, detención o disminución de la progresión de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos una vez que esta se manifiesta clínicamente o para el tratamiento de los síntomas asociados con o relacionados con enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, administrando al sujeto un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). El sujeto puede padecer ya una enfermedad o afección dependiente de leucotrienos o mediada por leucotrienos en el momento de la administración o estar en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección dependiente de leucotrienos o mediada por leucotrienos. Un experto en la materia puede determinar los síntomas de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos en un sujeto y se describen en libros de texto convencionales.

La actividad de la proteína de activación de la 5-lipoxygenasa en un mamífero puede modularse directa o indirectamente mediante la administración de una (al menos una) cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) a un mamífero. Dicha modulación incluye, pero sin limitación, reducir y/o inhibir la actividad de la proteína de activación de la 5-lipoxygenasa. Además, la actividad de los leucotrienos en un mamífero puede modularse directa o indirectamente, incluyendo reduciendo y/o inhibiendo, mediante la administración de una (al menos una) cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de la Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) a un mamífero. Dicha modulación incluye, pero sin limitación, reducir y/o inhibir la actividad de la proteína de activación de la 5-lipoxygenasa.

La prevención y/o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos puede comprender administrar a un mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Como ejemplo, la prevención y/o tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias puede comprender administrar a un mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Las enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos que pueden tratarse mediante un procedimiento que comprende administrar a un

5 mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) incluyen, pero sin limitación, enfermedades y trastornos óseos, enfermedades y trastornos cardiovasculares, enfermedades y trastornos inflamatorios, enfermedades y trastornos dermatológicos, enfermedades y trastornos oculares, cáncer y otras enfermedades y trastornos proliferativos, enfermedades y trastornos respiratorios y trastornos no cancerosos.

10 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para el tratamiento de enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Como ejemplo la enfermedad respiratoria puede ser asma; véase Riccioni y col, Ann. Clin. Lab. Sci., v34, 379-387 (2004). Además, la enfermedad respiratoria puede incluir, pero sin limitación, síndrome de distrés respiratorio en adultos y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en niños, asma de aparición en adultos, asma con tos variante, asma laboral, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica, respuestas vasculares, choque endotóxico, fibrogénesis, fibrosis pulmonar, enfermedades alérgicas, inflamación crónica y síndrome de distrés respiratorio en adultos.

15 20 A modo de ejemplo solamente, incluidos en dichos procedimientos de tratamiento existen procedimientos para prevenir enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero sin limitación, bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística.

25 30 A modo de ejemplo solamente, incluidos en dichos procedimientos de tratamiento existen procedimientos para prevenir el aumento de secreción de mucosa y/o edema en una enfermedad o afección que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

35 40 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para prevenir o tratar la vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, aneurisma aórtico, vasculitis e ictus que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II); véase Jala y col, Trends in Immunol., v25, 315-322 (2004) y Mehrabian y col, Curr. Opin. Lipidol., v14, 447-457 (2003).

45 50 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para reducir lesión por reperfusión cardiaca después de isquemia miocárdica y/o choque endotóxico que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

55 60 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para reducir la constricción de vasos sanguíneos en un mamífero que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

65 70 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para disminuir o prevenir un aumento de la presión sanguínea de un mamífero que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

75 80 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para prevenir la incorporación de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

85 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente

5 documento existen procedimientos para la prevención o tratamiento de remodelación, pérdida o aumento de hueso anómalos, incluyendo enfermedades o afecciones tales como, a modo de ejemplo, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, cáncer y otras enfermedades que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

10 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para la prevención de inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal y conjuntivitis papilar que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II); véase Lambiase y col, Arch. Ophthalmol., v121, 615-620 (2003).

15 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para la prevención de trastornos del SNC que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Los trastornos del SNC incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ictus, isquemia cerebral, isquemia retinal, disfunción cognitiva post-quirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesión de médula espinal, edema cerebral y lesión de cabeza.

20 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). El tipo de cáncer puede incluir, pero sin limitación, cáncer pancreático u otros tumores sólidos o hematológicos, véase Poff y Balazy, Curr. Drug Targets Inflame. Allergy, v3, 19-33 (2004) y Steele y col, Cancer Epidemiology & Prevention, v8, 467-483 (1999).

25 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para prevenir choque endotóxico y choque séptico que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

30 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para prevenir artritis reumatoide y osteoartritis que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

35 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para prevenir artritis reumatoide y osteoartritis que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

40 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para prevenir el aumento de enfermedades GI que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Dichas enfermedades GI incluyen, solo a modo de ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal (EI), colitis y enfermedad de Crohn.

45 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para la reducción de inflamación previniendo también al mismo tiempo rechazo de transplante o previniendo o tratando tumores o acelerando la curación de heridas que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

50 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para la prevención o tratamiento de rechazo o disfunción en un órgano o tejido transplantado que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

55 A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para el tratamiento de la diabetes de tipo II que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de

Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para el tratamiento de respuestas inflamatorias de la piel que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de

5 Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Dichas respuestas inflamatorias de la piel incluyen, a modo de ejemplo, soriasis, dermatitis, dermatitis por contacto, eccema, urticaria, rosácea, curación y cicatrización de heridas. En otro aspecto existen procedimientos para reducir lesiones soriásicas en la piel, articulaciones y otros tejidos u órganos, que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para el tratamiento de cistitis, incluyendo, a modo de ejemplo solo, cistitis intersticial, que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

A modo de ejemplo solamente, incluidos en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento existen procedimientos para el tratamiento de síndromes metabólicos, tales como, fiebre mediterránea familiar, que comprenden administrar al mamífero, al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

Tratamientos de combinación

En algunos, puede ser apropiado administrar al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios padecidos por un paciente después de recibir uno de los compuestos del presente documento es inflamación, entonces puede ser apropiado administrar un agente antiinflamatorio en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solo a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento puede mejorarse por administración de un adyuvante (es decir, el propio adyuvante puede tener beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se mejora el beneficio terapéutico global para el paciente). O, solo a modo de ejemplo, el beneficio que siente el paciente puede aumentarse administrando uno de los compuestos descritos en el presente documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. Solo a modo de ejemplo, en el tratamiento para el asma, que supone la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento, también puede producirse un aumento del beneficio terapéutico proporcionando al paciente otros agentes terapéuticos o terapias para el asma. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección a tratar, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

Los expertos en la materia saben que las dosificaciones terapéuticamente eficaces pueden variar cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamiento. En la bibliografía, se describen procedimientos para determinar experimentalmente dosificaciones de fármacos, terapéuticamente eficaces, y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación. Por ejemplo, el uso de dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis más bajas, menos frecuentes, para minimizar efectos secundarios tóxicos, se ha descrito ampliamente en la bibliografía. Un régimen de tratamiento de combinación puede incluir regímenes de tratamiento en los que la administración de un inhibidor de FLAP o de 5-LO, descrito en el presente documento, se inicie antes de, durante o después del tratamiento con un segundo agente descrito anteriormente y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de terminar el tratamiento con el segundo agente. Esto también incluye tratamientos en los que un inhibidor de FLAP o de 5-LO, descrito en el presente documento, y el segundo agente a usar en combinación, se administran simultáneamente o en momentos diferentes y/o a intervalos de disminución o aumento durante el periodo de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye adicionalmente tratamientos periódicos que comienzan y se detienen en diversos momentos para ayudar en el tratamiento clínico del paciente. Por ejemplo, un inhibidor de FLAP o de 5-LO, descrito en el presente documento, en el tratamiento de combinación puede administrarse semanalmente al inicio del tratamiento, disminuir a cada dos semanas y disminuyendo más si fuera apropiado.

En el presente documento se proporcionan composiciones y procedimientos para terapia de combinación. De acuerdo con un aspecto, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento se usan para tratar afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos. De acuerdo con otro aspecto, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento se usan para tratar enfermedades respiratorias, en las que se recomienda el tratamiento con un inhibidor de FLAP, en particular asma y para inducir broncodilatación en un sujeto. En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para tratar a un sujeto que padece un trastorno estimulado por inflamación vascular. En una

realización, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento se usan para tratar a un sujeto susceptible a infarto de miocardio (IM).

Las terapias de combinación descritas en el presente documento pueden usarse como parte de un régimen de tratamiento específico destinado para proporcionar un efecto beneficioso de la acción conjunta de inhibidores de

5 FLAP, descritos en el presente documento, y de un tratamiento simultáneo. Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la afección (o afecciones) para la que se busca el alivio, puede modificarse de acuerdo con una diversidad de factores. Estos factores incluyen el tipo de trastorno respiratorio y el tipo de broncodilatación que padece el sujeto, así como de la edad, peso, sexo, dieta y afección médica del sujeto. Por tanto, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse de los regímenes de dosificación expuestos en el presente documento.

10 Para las terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosificaciones de los compuestos co-administrados variarán, por supuesto, dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección a tratar y etcétera. Además, cuando se co-administra con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse simultánea o secuencialmente con el agente (o agentes) biológicamente activo. Si se administra secuencialmente, el 15 médico tratante decidirá la secuencia apropiada de la proteína a administrar en combinación con el agente (o agentes) biológicamente activo.

20 En cualquier caso, los agentes terapéuticos múltiples (cada uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en el presente documento) puede administrarse en cualquier orden o incluso de manera simultánea. Si se administran de manera simultánea, los agentes terapéuticos múltiples pueden proporcionarse de forma individual, única, o en formas múltiples (solo a modo de ejemplo, como una sola píldora o como dos píldoras individuales). Uno de los agentes terapéuticos puede proporcionarse en dosis múltiples o los dos pueden proporcionarse como dosis 25 múltiples. Si la administración no es simultánea, el periodo de tiempo entre las dosis múltiples puede variar desde más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los procedimientos, composiciones y formulaciones de combinación no se limitan únicamente al uso de dos agentes; también se contempla el uso de combinaciones terapéuticas múltiples.

30 Además, los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), también pueden usarse en combinación con procedimientos que pueden proporcionar beneficio adicional o sinérgico al paciente. A modo de ejemplo solo, se espera que los pacientes encuentren beneficio terapéutico y/o profiláctico en los procedimientos descritos en el presente documento, en el que la composición farmacéutica de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) y/o combinaciones con otros agentes terapéuticos se combinan con experimentación genética para determinar si un individuo es un portador de un gen mutante que se sabe que está correlacionado con determinadas afecciones o enfermedades.

35 Los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) y terapias de combinación que pueden administrarse antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección y el periodo de tiempo de la administración de la composición que contiene un compuesto pueden variar. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden usarse como un profiláctico y pueden administrarse, de manera continua, a sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades para prevenir la aparición de la enfermedad o afección. Los compuestos y composiciones pueden administrarse a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de 40 la aparición de los síntomas. La administración de los compuestos puede iniciarse dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, preferentemente dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, más preferentemente dentro de las 6 primeras horas de la aparición de los síntomas y más preferentemente dentro de las 3 horas de la aparición de los síntomas. La administración inicial puede realizarse mediante cualquier vía práctica, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección en embolada, infusión durante 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, un parche transdérmico, administración bucal y similar o combinación de los mismos. Preferentemente un compuesto se administra tan pronto como sea factible después de 45 detectar o sospechar la aparición de una enfermedad o afección y durante un periodo de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto y puede determinarse usando los criterios conocidos. Por ejemplo, el compuesto o una formulación que contiene el compuesto puede administrarse durante al menos 2 50 semanas, preferentemente de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años y más preferentemente desde aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 años.

Como ejemplo, las terapias que combinan compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), con inhibidores de la síntesis de leucotrienos o antagonistas de receptores de leucotrienos, actuando en el mismo punto o en otros puntos en la ruta de la síntesis de leucotrienos, demostrarían ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos. Además, como ejemplo, las terapias que combinan compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) con inhibidores de inflamación demostrarían ser particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos.

Agentes antiinflamatorios

En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos incluyen administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con un agente antiinflamatorio incluyendo, pero sin limitación, artrotec, asacol, auralglan, azulfidina, daypro, etodolac, ponstan, salofalk y solumedrol; agentes antiinflamatorios no esteroideos, como ejemplo, aspirina (BayerTM, BufferinTM), indometacina (IndocinTM), rofecoxib (VioxxTM), celecoxib (CelebrexTM), valdecoxib (BextraTM), diclofenaco, etodolac, quetoprofeno, Iodine, mobic, nabumetona, naproxeno, piroxicam; y corticosteroides, a modo de ejemplo, celestone, prednisona y deltasona. Los corticosteroides no inhiben directamente la producción de leucotrienos por lo tanto la dosificación conjunta con esteroides proporcionaría beneficio antiinflamatorio adicional.

5 Como ejemplo, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por eosinofilia pulmonar e hiperreactividad de las vías respiratorias. Zhao y col., Proteomics, 4 de julio del 2005. En pacientes con asma, los leucotrienos pueden liberarse de mastocitos, eosinófilos y basófilos. Los leucotrienos están implicados en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, aumento en la permeabilidad vascular y secreciones mucosas y se ha revelado que atraen y activan células inflamatorias en las vías respiratorias de las personas asmáticas

10 (Siegel y col., ed., Basic Neurochemistry, Molecular, Cellular and Medical Aspects, Sexta Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1999). Por tanto, en otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyen la administración, a un paciente, de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con un agente antiinflamatorio.

15

Antagonistas de receptores de leucotrienos

20 En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos incluyen administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con antagonistas de receptores de leucotrienos que incluyen, pero sin limitación, antagonistas de receptores duales de CysLT₁/CysLT₂ y antagonistas de receptores de CysLT₁. En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos incluyen administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con un antagonista de receptores dual de CysLT₁/CysLT₂. Los antagonistas de receptores duales de CysLT₁/CysLT₂ incluyen, pero sin limitación, BAY u9773, Cuthbert y col documento EP 00791576 (publicado el 27 de agosto de 1997), DUO-LT (Galczenski y col, D38, Poster F4 presentado en American Thoracic Society, mayo 2002) y Tsuji y col, Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003. Para un paciente particular, la formulación o procedimiento más apropiado del uso de dichos tratamientos de combinación pueden depender del tipo de trastorno dependiente de leucotrienos o mediado por leucotrienos, del periodo de tiempo en el que actúa el inhibidor de FLAP para tratar el trastorno y del periodo de tiempo en el que el antagonista de receptores duales de CysLT₁/CysLT₂ actúa para inhibir la actividad del receptor de CysLT. A modo de ejemplo solo, dichos tratamientos de combinación pueden usarse para el tratamiento de un paciente que padece un trastorno respiratorio.

25

30

35

En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos incluyen administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con un antagonista de receptores de CysLT₁. Los antagonistas de receptores de CysLT₁ incluyen, pero sin limitación, Zafirlukast ("AccolateTM"), Montelukast ("SingulairTM"), Pranlukast ("OnonTM") y derivados o análogos de los mismos. Dichas combinaciones pueden usarse para tratar enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, incluyendo trastornos respiratorios.

40

45

50

55

La co-administración de un inhibidor de FLAP o de 5-LO descrito en el presente documento con un antagonista de receptores de CysLT₁ o un antagonista de receptores duales de CysLT₁/CysLT₂ puede tener beneficio terapéutico sobre y por encima del beneficio derivado de la administración de cualquiera de un solo inhibidor de FLAP o de 5-LO o un antagonista de CysLT₁R. En el caso en el que la inhibición sustancial de la producción de leucotrienos tenga efectos no deseados, la inhibición parcial de esta ruta mediante la mejora de los efectos de LT_B₄ proinflamatorio y cisteinil leucotrienos combinados con el bloqueo del receptor de CysLT₁ y/o bloqueo del receptor dual de CysLT₁/CysLT₂ puede ofrecer beneficios terapéuticos sustanciales, particularmente para enfermedades respiratorias.

Otras terapias de combinación

60 En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrieno o mediadas por leucotrieno, tales como enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer, comprenden la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en alemtuzumab, trióxido arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab,

compuestos basados en platino, tales como, cisplatino, cladribina, daunorrubicina/doxorrubicina/idarrubicina, irinotecan, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, PaclitaxelTM, taxol, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno un antiandrógeno o análogos de hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como interferón alfa, mostazas nitrogenadas, tales como, busulfan o melfalan o mecloretamina, retinoides, tales como, tretinoína, inhibidores de topoisomerasa, tales como, irinotecan o topotecan, inhibidores de tirosina quinasa, tales como, gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar indicios o síntomas inducidos por dicha terapia incluyendo allopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol.

5 En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, tales como la terapia de órganos o tejidos o células transplantados, comprenden la administración, a un paciente, de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en azatioprina, un corticosteroide, ciclofosfamida, ciclosporina, dacluzimab, mofetil micofenolato, OKT3, rapamicina, tacrolimus, timoglobulina.

10 15 En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, tales como aterosclerosis, comprenden la administración, a un paciente, de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, estatinas en sus formas dihidroxi ácidas abiertas o lactonizadas y sales y ésteres de las mismas farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero sin limitación lovastatina; simvastatina; simvastatina dihidroxi ácida abierta, particularmente las sales de amonio o de calcio de las mismas; pravastatina, particularmente su sal de sodio; fluvastatina, particularmente la sal de sodio de la misma; atorvastatina, particularmente la sal de sodio de la misma; nisvastatina, denominada también NK-104; rosuvastatina); agentes que poseen efectos modificadores lipídicos y otras actividades farmacéuticas; inhibidores de la HMG-CoA sintasa; inhibidores de la absorción del colesterol, tales como ezetimibe; inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC), por ejemplo JTT-705 y CP529, 414; inhibidores de la escualeno epoxidasa; inhibidores de escualeno sintetasa (conocidos también como inhibidores de escualeno sintasa); inhibidores de la acil-coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT), incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2, así como inhibidores duales de ACAT-1 y -2; inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (PTM); probucol; niacina; secuestrantes de ácidos biliares; inductores de receptores de LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de la agregación plaquetaria, por ejemplo antagonistas de receptores de fibrinógeno glucoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas de receptores gamma activados por proliferadores de peroxisomas humanos (PPAR γ), incluyendo los compuestos comúnmente denominados glitazonas, por ejemplo troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona e incluyendo los compuestos incluidos en la clase estructural conocida como tiazolidinodionas así como los agonistas de PPAR γ fuera de la clase estructural tiazolidinodiona; agonistas de PPAR α , tales como clofibrato, fenofibrato incluyendo fenofibrato micronizado y gemfibrozil; agonistas duales de PPAR α/γ , tales como 5-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]-2-metoxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-benzamida, conocida como KRP- 297; vitamina B6 (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tales como la sal HCl; vitamina B12 (conocida también como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable tal como la sal de sodio y la sal metilglucamina; vitaminas antioxidantes, tales como vitamina C y E y beta caroteno; beta-bloqueadores; antagonistas de angiotensina II, tales como losartan; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tales como enalapril y captoril; bloqueadores del canal de calcio, tal como nifedipina y diltiazam; antagonistas endoteliales; agentes que potencian la expresión del gen de ABC1; ligandos FXR y LXR incluyendo tanto inhibidores como agonistas: compuestos de bifosfonato, tales como alendronato de sodio; e inhibidores de ciclooxygenasa-2, tales como rofecoxib y celecoxib.

20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, tales como la terapia del ictus, comprende la administración, a un paciente, de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de inhibidores de COX-2, inhibidores de óxido nítrico sintasa, tales como N-(3-(aminometil)benzil) acetamidina; inhibidores de Rho quinasa, tales como fasudil; antagonistas de receptores de angiotensina II de tipo 1, incluyendo candesartan, losartan, irbesartan, eprosartan, telmisartan y valsartan; inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa 3; bloqueadores del canal de sodio o de calcio, incluyendo crobenetina; inhibidores de p38 MAP quinasa, incluyendo SKB 239063; inhibidores de tromboxano AX-sintetasa, incluyendo isbogrel, ozagrel, ridogrel y dazoxiben; estatinas (inhibidores de HMG CoA reductasa), incluyendo lovastatina, simvastatina, simvastatina dihidroxi ácida abierta, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, nisvastatina y rosuvastatina; neuroprotectores, incluyendo eliminadores de radicales libres, bloqueadores del canal de calcio, antagonistas de aminoácidos excitativos, factores de crecimiento, antioxidantes tales como edaravona, vitamina C, TROLOXTM, citoquina y miniciclina e inhibidores de astrocitos reactivos tales como ácido (2R)-2-propiloctanoico; bloqueadores beta adrenérgicos, tales como propanolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol; antagonistas de receptores de NMDA, incluyendo memantina; antagonistas de NR2B, tales como traxoprodil; agonistas de 5-HT1A; antagonistas de receptores del receptor plaquetario de fibrinógeno, incluyendo tirofibán y lamifibán; inhibidores de trombina; antitrombóticos, tales como argatroban; agentes antihipertensivos, tales como enalapril; vasodilatadores, tales como

ciclandelato; antagonistas de nociceptina; antagonistas de DPIV; agonistas inversos de GABA 5 y moduladores de receptores de andrógenos selectivos.

En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, tales como la terapia de fibrosis pulmonar, comprenden la administración, a un paciente, de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de agentes antiinflamatorios, tales como corticoesteroides, azatioprina o ciclofosfamida.

En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, tales como la terapia de cistitis intersticial, comprenden la administración, a un paciente, de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de dimetilsulfóxido omalizumab y polisulfato de pentosan.

En otra realización descrita en el presente documento, los procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, tales como la terapia de trastornos óseos, comprenden la administración, a un paciente, de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en minerales, vitaminas, bisfosfonatos, esteroides anabólicos, hormona paratiroidea o análogos e inhibidores de catepsina K.

Tratamiento de afecciones o enfermedades basadas en leucotrienos usando antagonistas de receptores de CysLT₁/CysLT₂.

De acuerdo con otro aspecto, las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento se diseñan para administrar un antagonista de receptores duales de CysLT₁/CysLT₂, para bloquear la actividad del receptor de CysLT. La expresión "antagonista de CysLT" o "antagonista de receptores de CysLT" o "antagonista de receptores de leucotrienos" se refiere a una terapia que disminuye la señalización de los CysLT mediante los receptores de CysLT. Típicamente, CysLT se refiere a cualquiera de LTC₄, LTD₄ o LTE₄. Los cisteinil leucotrienos son fuertes agentes constrictores de la musculatura lisa, particularmente en sistemas respiratorio y circulatorio. Están mediados mediante al menos dos receptores celulares, CysLT₁ y CysLT₂. El receptor de CysLT₁ y los receptores de CysLT₂ son receptores acoplados a proteína G con siete supuestas regiones transmembrana y un dominio intracelular que interacciona con las proteínas G, Evans y col, Prostaglandins and Other Lipid Mediators, 68-69, págs. 587-597, (2002). Son ejemplos de antagonistas de receptores duales de CysLT₁/CysLT₂ BAY u9773, Cuthbert y col documento EP 00791576 (publicado el 27 de agosto de 1997), DUO-LT (Galczenski y col, D38, Poster F4 presentado en American Thoracic Society, may 2002) y Tsuji y col, Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003.

En algunas realizaciones, los procedimientos para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos incluyen la administración, a pacientes, de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos que comprenden un antagonista de receptores de CysLT₁/CysLT₂. A modo de ejemplo, dichos compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden usarse como tratamiento y/o prevención para enfermedades respiratorias incluyendo, pero sin limitación, asma estable crónica.

Procedimientos de diagnóstico para la identificación de pacientes

La identificación de "pacientes sensibles a leucotrienos" que pueden seleccionarse para el tratamiento con compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento que incluyen compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) u otros moduladores de FLAP, puede realizarse usando técnicas y procedimientos descritos en el presente documento. Dichas técnicas y procedimientos incluyen, a modo de ejemplo, evaluación de haplotipos de genes (análisis de genotipo), control/medición de biomarcadores (análisis de fenotipo), control/medición de marcadores funcionales (análisis de fenotipo), que indican la respuesta del paciente a moduladores conocidos de la ruta de leucotrienos o cualquier combinación de los mismos.

Análisis de genotipo: polimorfismos de FLAP

La FLAP humana se ha purificado y clonado y es una proteína de unión a membrana de 18 kilodalton que se expresa más altamente en neutrófilos humanos. El gen de FLAP se localiza en 13q12 y en diversas poblaciones el gen se ha relacionado con un riesgo aumentado de infarto de miocardio e ictus. En individuos se han identificado diversos polimorfismos y haplotipos en el gen que codifica FLAP (Solicitud de Patente de Estados Unidos Nº 2005113408; Sayers, Clin. Exp. Allergy, 33(8): 1103-10, 2003; Kedda, y col., Clin. Exp. Allergy, 35(3):332-8, 2005). En diversas poblaciones se han relacionado haplotipos de FLAP particulares con infarto de miocardio e ictus (Helgadottir A y col. Nature Genet. 36:233-239 (2004); Helgadottir A y col. Am J Hum Genet 76:505-509 (2004); Lohmussaar E y col. Stroke 36: 731-736 (2005); Kajimoto K y col. Circ J 69:1029-1034 (2005). Anteriormente, polimorfismos en algunos genes han demostrado que se correlacionan con sensibilidad a determinadas terapias, por ejemplo, la sensibilidad de cánceres con respecto a agentes quimioterapéuticos particulares (Erichsen, y col., Br.

J. Cancer. 90(4):747-51, 2004; Sullivan, y col., Oncogene, 23(19):3328-37, 2004). Por lo tanto, pueden identificarse pacientes en estudio para el tratamiento con los novedosos inhibidores de FLAP, descritos en el presente documento, o combinaciones de fármacos que incluyen dichos novedosos inhibidores de FLAP, para determinar la posible sensibilidad con respecto al tratamiento en base a sus polimorfismos de FLAP, o haplotipos.

5 Adicionalmente, los polimorfismos en cualquiera de los genes sintéticos o de señalización especializados en la ruta de leucotrienos podrían dar como resultado un paciente que sea más o menos sensible a terapia moduladora de leucotrienos (inhibidores de FLAP o de 5-LO o antagonistas de receptores de leucotrienos). Los genes especializados en la ruta de leucotrienos son 5-lipoxigenasa, proteína activadora de la 5-lipoxigenasa, LTA₄ hidrolasa, LTC₄ sintasa, receptor 1 de LTB₄ (BLT₁), receptor 2 de LTB₄ (BLT₂), receptor 1 de cisteínil leucotrienos (CysLT₁R), receptor 2 de cisteínil leucotrienos (CysLT₂R). Por ejemplo, el gen 5-LO se ha relacionado con asma intolerante a aspirina e hipersensibilidad de las vías respiratorias (Choi JH y col. Hum Genet 114:337-344 (2004); Kim, SH y col. Allergy 60:760-765 (2005). En personas asmáticas, se ha demostrado que variantes genéticas en la región promotora de 5-LO predicen respuestas clínicas frente a un inhibidor de 5LO (Drazen y col, Nature Genetics, 22, p 168-170, (1999). El gen LTC₄ sintasa se ha relacionado con atopía y asma (Moissidis I y col. Genet Med 7:406-15 410 (2005). El receptor de CysLT₂ se ha relacionado con asma y atopía (Thompson MD y col. Pharmacogenetics 13:641-649 (2003); Pillai SG y col. Pharmacogenetics 14:627-633 (2004); Park JS y col. Pharmacogenet Genomics 15:483-492 (2005); Fukai H y col. Pharmacogenetics 14:683-690 (2004). Cualquier de los polimorfismos en cualquier gen de la ruta de leucotrienos o combinación de polimorfismos o haplotipos puede dar como resultado una sensibilidad modificada del paciente con respecto a la terapia dirigida a reducir los efectos patológicos de los leucotrienos. La selección de pacientes que podrían responder mejor a las terapias moduladoras de leucotrienos descritas en el presente documento puede incluir el conocimiento de polimorfismos en los genes de la ruta de leucotrienos y también el conocimiento de la expresión de mediadores dirigidos por leucotrienos. La selección de pacientes podría realizarse solo en base al genotipo de la ruta de leucotrienos, solo en base al fenotipo (biomarcadores o marcadores funcionales) o cualquier combinación de genotipo y fenotipo.

20 25 Un "haplotipo", como se describe en el presente documento, se refiere a una combinación de marcadores genéticos ("alelos"). Un haplotipo puede comprender uno más alelos (por ejemplo, un haplotipo que contiene un solo SNP), dos o más alelos, tres o más alelos, cuatro o más alelos o cinco o más alelos. Los marcadores genéticos son "alelos" particulares en "sitios polimórficos" asociados con FLAP. En el presente documento, una posición de nucleótidos en la que, en una población, es posible más de una secuencia, se denomina "sitio polimórfico". Cuando un sitio polimórfico tiene una longitud de un solo nucleótido, el sitio se denomina polimorfismo de un solo nucleótido ("SNP"). Por ejemplo, si en una localización cromosómica particular, un miembro de una población tiene una adenina y otro miembro de la población tiene una timina en la misma posición, entonces esta posición es un sitio polimórfico y más específicamente, el sitio polimórfico es un SNP. Los sitios polimórficos pueden permitir diferencias en secuencias en base a sustituciones, inserciones o delecciones. En el presente documento, cada versión de la secuencia con respecto al sitio polimórfico se denomina "alelo" del sitio polimórfico. Por tanto, en el ejemplo anterior, el SNP permite tanto un alelo de adenina como un alelo de timina.

30 35 Típicamente, una secuencia de referencia se refiere a una secuencia particular. Los alelos que difieren de la referencia se denominan alelos "variantes". La expresión "variante de FLAP", como se usa en el presente documento, se refiere a una secuencia que difiere de una secuencia FLAP de referencia, aunque, por otro lado, es sustancialmente similar. Los marcadores genéticos que constituyen los haplotipos descritos en el presente documento son variantes de FLAP. En algunas realizaciones, las variantes de FLAP tienen al menos aproximadamente una similitud del 90% con respecto a una secuencia de referencia. En otras realizaciones las variantes de FLAP tienen al menos aproximadamente una similitud del 91% con respecto a una secuencia de referencia. En otras realizaciones las variantes de FLAP tienen al menos aproximadamente una similitud del 92% con respecto a una secuencia de referencia. En otras realizaciones las variantes de FLAP tienen al menos aproximadamente una similitud del 93% con respecto a una secuencia de referencia. En otras realizaciones las variantes de FLAP tienen al menos aproximadamente una similitud del 94% con respecto a una secuencia de referencia. En otras realizaciones, las variantes de FLAP tienen al menos aproximadamente una similitud del 95% con respecto a una secuencia de referencia. En otras realizaciones las variantes de FLAP tienen al menos aproximadamente una similitud del 96% con respecto a una secuencia de referencia. En otras realizaciones las variantes de FLAP tienen al menos aproximadamente una similitud del 97% con respecto a una secuencia de referencia. En otras realizaciones las variantes de FLAP tienen al menos aproximadamente una similitud del 98% con respecto a una secuencia de referencia. En otras realizaciones las variantes de FLAP tienen al menos aproximadamente una similitud del 99% con respecto a una secuencia de referencia.

40 45 50 55 60 Adicionalmente, en determinadas realizaciones las variantes de FLAP difieren de la secuencia de referencia en al menos una base, mientras que en otras realizaciones las variantes de FLAP difieren de la secuencia de referencia en al menos dos bases. En otras realizaciones las variantes de FLAP difieren de la secuencia de referencia en al menos tres bases y en otras realizaciones adicionales las variantes de FLAP difieren de la secuencia de referencia en al menos cuatro bases.

Otras variantes pueden incluir cambios que afectan a polipéptidos, por ejemplo, el polipéptido de FLAP. El polipéptido codificado por una secuencia de nucleótidos de referencia es el polipéptido de "referencia" con una secuencia de aminoácidos de referencia particular, y los polipéptidos codificados por alelos variantes se denominan polipéptidos "variantes" con secuencias de aminoácidos variantes. Cuando se comparan las diferencias de la

secuencia de ácido nucleico de FLAP con una secuencia de nucleótidos de referencia, pueden incluirse la inserción o delección de un solo nucleótido o de más de un nucleótido, dando como resultado un desplazamiento de fase de lectura; el cambio de al menos un nucleótido, da como resultado un cambio en el aminoácido codificado; el cambio de al menos un nucleótido, da como resultado la creación de un codón de terminación prematuro; la delección de diversos nucleótidos, da como resultado una delección de uno o más aminoácidos codificados por los nucleótidos; la inserción de uno o varios nucleótidos, tal como por recombinación desigual o conversión de genes, da como resultado una interrupción de la secuencia codificante; la duplicación de toda o una parte de una secuencia; transposición; o un reordenamiento de una secuencia de nucleótidos, como se ha descrito con detalle anteriormente. Dichos cambios de secuencia modifican el polipéptido codificado por un ácido nucleico de FLAP. Por ejemplo, si el cambio en la secuencia de ácido nucleico produce un desplazamiento de fase de lectura, el desplazamiento de fase de lectura puede dar como resultado un cambio en los aminoácidos codificados y/o puede dar como resultado la creación de un codón de terminación prematuro, produciendo la creación de un polipéptido truncado.

Como ejemplo, un polimorfismo asociado con una susceptibilidad a infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo (SCA), ictus o enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP) puede ser un cambio sinónimo en uno o más nucleótidos (es decir, un cambio que no da como resultado un cambio en la secuencia de aminoácidos). Dicho polimorfismo puede, por ejemplo, modificar sitios de corte y empalme, disminuir o aumentar niveles de expresión, afectar a la estabilidad o transporte del ARNm o, por otro lado, afectar a la transcripción o traducción del polipéptido. Los haplotipos descritos a continuación se encuentran más frecuentemente en individuos que padecen IM, SCA, ictus o EOAP que en individuos que no padecen IM, SCA, ictus o EOAP. Por lo tanto, estos haplotipos pueden tener un valor predictivo para detectar una susceptibilidad a IM, SCA, ictus o EOAP en un individuo.

Se han descrito diversas variantes del gen de FLAP que se correlacionan con la frecuencia de infarto de miocardio en pacientes (Hakonarson, JAMA, 293(18):2245-56, 2005), y en la Patente de Estados Unidos Nº 6.531.279, se han descrito marcadores del gen de FLAP supuestamente asociados con el riesgo a desarrollar asma. Procedimientos para identificar variantes de secuencia de FLAP se describen, por ejemplo, en la Publicación de Estados Unidos Nº 2005/0113408 y en la Patente de Estados Unidos Nº 6.531.279, incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad.

Solamente a modo de ejemplo, un haplotipo asociado con una susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus comprende marcadores SG13S99, SG13S25, SG13S377, SG13S106, SG13S32 y SG13S35 en el locus 13q12-13. O, la presencia de los alelos T, G, G, G, A y G en SG13S99, SG13S25, SG13S377, SG13S106, SG13S32 y SG13S35, respectivamente (el haplotipo B6), es diagnóstico de susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus. O, un haplotipo asociado con una susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus comprende marcadores SG13S99, SG13S25, SG13S106, SG13S30 y SG13S42 en el locus 13q12-13. O la presencia de los alelos T, G, G, G y A en SG13S99, SG13S25, SG13S106, SG13S30 y SG13S42 respectivamente (el haplotipo B5), es diagnóstico de susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus. O, un haplotipo asociado con una susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus comprende los marcadores SG13S25, SG13S106, SG13S30 y SG13S42 en el locus 13q12-13. O la presencia de los alelos G, G, G y A en SG13S25, SG13S106, SG13S30 y SG13S42, respectivamente (el haplotipo B4), es diagnóstico de susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus. O, un haplotipo asociado con una susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus comprende marcadores SG13S25, SG13S106, SG13S30 y SG13S32 en el locus 13q12-13. O, la presencia de los alelos G, G, G y A en SG13S25, SG13S106, SG13S30 y SG13S32, respectivamente (el haplotipo B5), es diagnóstico de susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus. En estas realizaciones que acaban de describirse, pueden identificarse pacientes en estudio para el tratamiento con los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o combinaciones farmacológicas descritas en el presente documento que incluyen compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), para detectar posible sensibilidad al tratamiento con compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), en base a dichos haplotipos.

Solamente a modo de ejemplo, un haplotipo asociado con una susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus comprende marcadores SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 y SG13S32 en el locus 13q12-13. O la presencia de los alelos T, G, T, G y A en SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 y SG13S32, respectivamente (el haplotipo A5), es diagnóstico de susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus. O, un haplotipo asociado con una susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus comprende marcadores SG13S25, SG13S114, SG13S89 y SG13S32 en el locus 13q12-13. O, la presencia de los alelos G, T, G y A en SG13S25, SG13S114, SG13S89 y SG13S32, respectivamente (el haplotipo A4), es diagnóstico de susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus. En estas realizaciones que acaban de describirse, pueden identificarse pacientes en estudio para el tratamiento con los compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o combinaciones farmacológicas descritas en el presente documento que incluyen compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), para detectar posible sensibilidad al tratamiento con compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), en base a dichos haplotipos.

La detección de haplotipos puede realizarse por procedimientos conocidos en la materia para detectar secuencias en sitios polimórficos y por lo tanto pueden seleccionarse pacientes usando selección de genotipos de FLAP, 5-LO u otros polimorfismos de genes de la ruta de leucotrienos. La presencia o ausencia de un polimorfismo o haplotipo de genes de la ruta de leucotrienos pueden determinarse por diversos procedimientos, incluyendo, por ejemplo, el uso de amplificación enzimática, análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción, secuenciación de

5 ácidos nucleicos, análisis electroforético de ácidos nucleicos del individuo o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la determinación de un SNP o haplotipo puede identificar pacientes que responderán al, u obtendrán beneficios del, tratamiento con compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). A modo de ejemplo, los procedimientos para diagnosticar una susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus en un individuo, comprenden determinar la presencia o ausencia de determinados polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) o de determinados haplotipos, en los que la presencia del SNP o del haplotipo es diagnóstico de susceptibilidad a padecer infarto de miocardio o ictus.

Análisis del fenotipo: Biomarcadores

10 Los pacientes sometidos a estudio para el tratamiento con compuestos de cualquiera de la Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o combinaciones de fármacos, descritos en el presente documento, que incluyen compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), pueden identificarse para detectar posible sensibilidad al tratamiento en base a fenotipos biomarcadores inflamatorios conducidos por leucotrienos.

15 La identificación de pacientes en base a fenotipos biomarcadores inflamatorios conducidos por leucotrienos puede usarse como una alternativa a, o puede complementarse con, la identificación de pacientes mediante la detección de haplotipos de genes de la ruta de leucotrienos. El término "biomarcador", como se usa en el presente documento, se refiere a una característica que puede medirse y evaluarse como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas frente a una intervención terapéutica. Por tanto, un biomarcador puede ser cualquier sustancia, estructura o proceso que pueda medirse en el cuerpo, o sus productos, y que pueda influenciar o predecir la frecuencia del resultado clínico o enfermedad. Los marcadores pueden clasificarse en 20 marcadores de exposición, efecto y susceptibilidad. Los marcadores pueden ser criterios de valoración fisiológicos, como por ejemplo, presión sanguínea o pueden ser criterios de valoración analíticos, como por ejemplo, concentraciones de glucosa en sangre o de colesterol. Las técnicas usadas para controlar y/o medir biomarcadores incluyen, pero sin limitación, NMR, LC-MS, LC-MS/MS, GC-MS, GC-MS/MS, HPLC-MS, HPLC-MS/MS, FT-MS, FT-25 MS/MS, ICP-MS, ICP-MS/MS, secuenciación péptido/proteína, secuenciación de ácido nucleico, técnicas de electroforesis, inmunoensayos, inmunotransferencia, hibridación *in situ*, hibridación fluorescente *in situ*, PCR, radioinmunoensayos y ensayos inmunoenzimáticos. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) también han sido útiles para la identificación de biomarcadores para detectar predisposición a determinadas enfermedades y también susceptibilidad o sensibilidad a fármacos, tales como, agentes quimioterapéuticos y agentes antivirales. Estas técnicas, o cualquiera de sus combinaciones, pueden usarse para identificar pacientes para detectar 30 enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, en las que dichos pacientes pueden tratarse beneficiosamente con compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o combinaciones de fármacos descritas en el presente documento que incluyen compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II).

35 Solamente como ejemplo, para el tratamiento con compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o combinaciones de fármacos descritas en el presente documento que incluyen compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), pueden seleccionarse pacientes mediante identificación para detectar biomarcadores sanguíneos inflamatorios potenciados tales como, pero sin limitación, LTB₄, LTC₄, LTE₄, mieloperoxidasa (MPO), eosinófilo peroxidasa (EPO), proteína C reactiva (CRP), molécula de adhesión intracelular soluble (sICAM), proteína quimioatractante de monocitos (MCP-1), proteína inflamatoria de monocitos (MIP-1 α), interleucina 6 (IL-6), los activadores de linfocitos T TH2, interleucina 4 (IL-4), y 13 (IL-13) y otras citocinas inflamatorias. En algunas realizaciones, se seleccionan pacientes con enfermedades respiratorias inflamatorias, que incluyen pero sin limitación, asma y COPD o con enfermedades cardiovasculares ya que son probablemente más sensibles a inhibición de la síntesis de leucotrienos usando compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), mediante el uso de un panel de biomarcadores inflamatorios conducidos por leucotrienos.

45 **Análisis de fenotipo: marcadores funcionales**

50 Los pacientes sometidos a estudio para el tratamiento con compuestos de cualquiera de la Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o combinaciones de fármacos, descritos en el presente documento, que incluyen compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), pueden identificarse para detectar respuestas a moduladores conocidos de la ruta de leucotrienos. Los pacientes identificados por evaluación de marcadores funcionales como indicadores de una respuesta del paciente frente a moduladores conocidos de la ruta de leucotrienos puede usarse como una alternativa a, o puede complementarse con, identificación de pacientes por detección de haplotipos de genes de la ruta de leucotrienos (análisis de genotipo) y/o control/medición de fenotipos biomarcadores inflamatorios conducidos por leucotrienos. Los marcadores funcionales pueden incluir, pero sin limitación, cualquiera de las características físicas asociadas con una afección o enfermedad dependiente de leucotrienos, o conocimiento de regímenes de tratamiento, actual o anterior, con fármacos

55 Solamente como ejemplo, la evaluación del volumen y/o función pulmonar puede usarse como un marcador funcional para detectar enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, tales como enfermedades respiratorias. Los ensayos de función pulmonar pueden usarse para identificar pacientes, con dichas enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, para el tratamiento 60 usando compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composiciones farmacéuticas o

medicamentos que incluyen compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Dichos ensayos incluyen, pero sin limitación, evaluación de volúmenes y capacidades pulmonares, tales como volumen tidal, volumen de reserva inspiratorio, volumen de reserva espiratorio, volumen residual, capacidad inspiratoria, capacidad residual funcional, capacidad vital, capacidad pulmonar total, volumen respiratorio por minutos, ventilación alveolar, capacidad vital medida y capacidad ventiladora. Los procedimientos de medición de volúmenes y capacidades pulmonares incluyen, pero sin limitación, curva de volumen de flujo espiratorio máximo, volumen espiratorio máximo en 1 segundo (VEM1), caudal espiratorio máximo. Además, otros ensayos de función pulmonar usados como marcadores funcionales para la evaluación de pacientes descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, fuerza muscular respiratoria, presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima, presión transdiafragmática, distribución de ventilación, ensayo de única respiración de nitrógeno, eliminación de nitrógeno pulmonar y transferencia de gas.

Adicionalmente, el conocimiento de pacientes con régimen de tratamiento anterior o actual, puede usarse como un marcador funcional para ayudar a identificar pacientes para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos usando compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), o composiciones farmacéuticas o medicamentos que incluyen compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II). Solo como ejemplo, dichos regímenes de tratamiento pueden incluir tratamiento anterior o actual usando zileuton (ZyfloTM), montelukast (SingulairTM), pranlukast (OnonTM), zafirlukast (AccolateTM).

Además, pueden identificarse pacientes sometidos a estudio para el tratamiento con compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o combinaciones de fármacos descritos en el presente documento que incluyen compuestos de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), para detectar marcadores funcionales que incluyen, pero sin limitación, incorporación reducida de eosinófilos y/o basófilos y/o neutrófilos y/o monocitos y/o células dendríticas y/o linfocitos, secreción mucosa disminuida, edema mucoso disminuido y/o broncodilatación aumentada.

En la Figura 12, Figura 13 y Figura 14 se muestran procedimientos de tratamiento para la identificación de un paciente que necesita tratamiento para enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, y métodos de tratamiento no limitantes y ejemplares, en los que se analiza una muestra de un paciente y la información obtenida se usa para identificar posibles procedimientos de tratamiento. Se espera que un experto en la materia use esta información junto con información adicional del paciente, incluyendo, pero sin limitación, la edad, peso, sexo, dieta y afección médica, para seleccionar un procedimiento de tratamiento. También se espera que a cada parte de la información se la dé un peso particular en el proceso de decisión. En algunas realizaciones, la información obtenida a partir de los procedimientos de diagnóstico descritos anteriormente y de cualquier información adicional del paciente, que incluye, pero sin limitación, la edad, peso, sexo, dieta y afección médica, se incorpora en un algoritmo usado para esclarecer un procedimiento de tratamiento, en el que a cada parte de la información se la dará un peso particular en el proceso de decisión.

En algunas realizaciones, se analiza una muestra del paciente para detectar haplotipos de genes de leucotrienos, solo a modo de ejemplo, haplotipos de FLAP, y la información obtenida identifica a un paciente que necesita el tratamiento usando diversos procedimientos de tratamiento. Dichos procedimientos de tratamiento incluyen, pero sin limitación, administrar una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), administrar una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), en combinación con una cantidad terapéutica eficaz de un antagonista de receptores de leucotrienos (a modo de ejemplo, antagonista de CysLT₁/CysLT₂ o antagonista de CysLT₁) o administrar una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o un medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), en combinación con una cantidad terapéutica eficaz de otro agente antiinflamatorio. En otras realizaciones, se analiza una muestra del paciente para detectar haplotipos de genes de leucotrienos, solo como ejemplo, haplotipos de FLAP y/o biomarcadores de fenotipo y/o respuestas de marcadores funcionales de fenotipos con respecto a agentes modificadores de leucotrienos. El paciente puede después tratarse usando diversos procedimientos de tratamiento. Dichos procedimientos de tratamiento incluyen, pero sin limitación, administrar una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o una composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), administrar una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) en combinación con una cantidad terapéutica eficaz de un antagonista de receptores de leucotrienos (a modo de ejemplo, antagonista de CysLT₁/CysLT₂ o antagonista de CysLT₁) o administrar una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II), en combinación con una cantidad terapéutica eficaz de otro agente antiinflamatorio. En otras realizaciones adicionales, se analiza una muestra del paciente para detectar haplotipos de genes de leucotrienos, solo a modo de ejemplo, haplotipos de FLAP y biomarcadores de fenotipos y respuestas de marcadores funcionales de fenotipos con respecto a agentes modificadores de leucotrienos. Despues el paciente

puede tratarse usando diversos procedimientos de tratamiento. Dichos procedimientos de tratamiento, incluyen, pero sin limitación, administrar una cantidad terapéutica eficaz de un inhibidor de FLAP, o composición farmacéutica o medicamento que incluya un inhibidor de FLAP, administrar una cantidad terapéutica eficaz de un inhibidor de FLAP, o composición farmacéutica o medicamento que incluya un inhibidor de FLAP, en combinación con una cantidad terapéutica eficaz de un antagonista de receptores de leucotrienos (a modo de ejemplo, antagonista de CysLT₁/CysLT₂ o antagonista de CysLT₁) o administrar una cantidad terapéutica eficaz de un inhibidor de FLAP o composición farmacéutica o medicamento que incluya un inhibidor de FLAP, en combinación con una cantidad terapéutica eficaz de otro agente antiinflamatorio.

Kits/ artículos de fabricación

5 Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, también se describen, en el mismo, kits y artículos de fabricación. Dichos kits pueden comprender un soporte, envase o recipiente que esté compartimentalizado para dar cabida a uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, comprendiendo cada recipiente (o recipientes) uno de los elementos individuales a usar en un procedimiento descrito en el presente documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden formarse a partir de una diversidad de materiales tales como vidrio o plástico.

10 Por ejemplo, el recipiente (o recipientes) puede comprender uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente, como se describe en el presente documento. Opcionalmente, el recipiente (o recipientes) posee una vía de acceso estéril (por ejemplo el recipiente puede ser una bolsa o un vial de solución intravenosa que posee un tapón que puede perforar una aguja de inyección hipodérmica). Opcionalmente, dichos kits comprenden un compuesto con una descripción o etiqueta identificativa o instrucciones relacionadas con su uso en los procedimientos descritos en el presente documento.

15 Un kit podrá comprender típicamente uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales incluyen, pero sin limitación, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas para el soporte, envase, recipiente, vial y/o tubo indicando el contenido y/o instrucciones para su uso y prospectos con instrucciones para su uso. Típicamente, también se incluirá una serie de instrucciones.

20 Con el recipiente o asociada a este puede haber una etiqueta. La etiqueta con letras, números u otros caracteres puede estar adherida sobre el recipiente, moldeada o grabada en el propio recipiente; una etiqueta puede estar asociada con un recipiente cuando este está presente dentro de un receptáculo o soporte que también contenga el recipiente como, por ejemplo, un prospecto. También puede usarse una etiqueta para indicar que el contenido es para usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar indicaciones para el uso del contenido, tal como en los procedimientos descritos en el presente documento.

Ejemplos

25 Estos ejemplos se proporcionan únicamente con fines de ilustración y no limitan el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en el presente documento.

Preparación de los Intermedios usados en la Síntesis de Compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II)

30 Los materiales de partida e intermedios usados en la síntesis de compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II) están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse mediante procedimientos sintéticos conocidos en la técnica o descritos en el presente documento. A continuación, se describe la preparación de intermedios, tales como, por ejemplo, los que se muestran en la Tabla 6, que se usan en el presente documento y no están disponibles en el mercado. Pueden prepararse otros intermedios, que no se mencionan específicamente en el presente documento y se usan en la síntesis de compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II), usando los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.

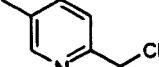
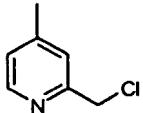
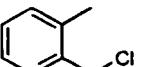
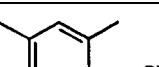
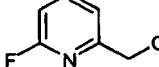
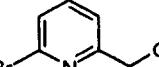
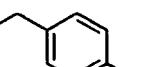
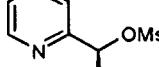
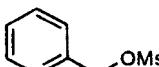
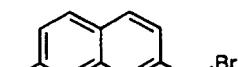
Tabla 6. Intermedios usados en la Síntesis de Compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II)

Compuesto Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Procedimiento de Preparación
Int-5		C-(Di-imidazol-1-il)-metilenoamina	Ruta 8, Etapa 1
Int-10		Éster terc-butílico del ácido 3-bromometil-azetidina-1-carboxílico	Ruta 1, Etapas 1-3a MP: Ácido 3-azetidincarboxílico (Sigma Aldrich)
Int-19		2-Cloro-N-ciclopropil-acetamida	Ruta 2, Etapa 1 MP: Ciclopropilamina (Sigma Aldrich)
Int-20		Clorhidrato de 2-clorometil-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina	Ruta 3, Etapas 1-2 MP: Cloroacetonitrilo (Sigma Aldrich)
Int-21		(S)-Éster terc-butílico del ácido 2-(tolueno-4-sulfoniloximethyl)-pirrolidina-1-carboxílico	Ruta 1, Etapa 3c MP: (S)-(-)-1-(terc-Butoxicarbonil)-2-pyrrolidinmetanol (Sigma Aldrich)
Int-22		(R)-Éster terc-butílico del ácido 2-(tolueno-4-sulfoniloximethyl)-pirrolidina-1-carboxílico	Ruta 1, Etapa 3c MP: (R)-(+)-1-(terc-Butoxicarbonil)-2-pyrrolidinmetanol (Sigma Aldrich)
Int-23		(S)-Éster terc-butílico del ácido 2-metanosulfoniloximethyl-piperidina-1-carboxílico	Ruta 1, Etapa 3d MP: 1-Boc-(S)-2-piperidinometanol (Chem Impex)
Int-24		(S)-5-Oxo-pyrrolidin-2-ilmetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico	Ruta 1, Etapa 3c MP: (S)-(+)-5-(Hidroximetil)-2-pyrrolidinona (Sigma Aldrich)
Int-25		(R)-5-Oxo-pyrrolidin-2-ilmetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico	6-27 - Ruta 1, Etapa 3c MP: (R)-(-)-5-(Hidroximetil)-2-pyrrolidinona (Acros Organics)
Int-27		Clorhidrato de 3-clorometil-5-metilisoxazol	Ruta 4, Etapa 4 MP: (5-Metilisoxazol-3-il)metanol (Acros Organics)
Int-28		Clorhidrato de 3-clorometil-1,5-dimethyl-1H-pirazol	Ruta 4, Etapa 4 MP: (1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (Acros Organics)

(continuación)

Compuesto Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Procedimiento de Preparación
Int-29		Clorhidrato de 5-clorometil-1,3-dimetil-1H-pirazol	Ruta 4, Etapa 4 MP: (1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)metanol (Acros Organics)
Int-30		Éster terc-butílico del ácido 2-(tolueno-4-sulfoniloximethyl)-2,3-dihidro-indolo-1-carboxílico	Ruta 1, Etapas 1-3c MP: Ácido indolin-2-carboxílico (Sigma Aldrich)
Int-31		(S)-Éster terc-butílico del ácido 2-(tolueno-4-sulfoniloximethyl)-2,3-dihidro-indolo-1-carboxílico	Ruta 1, Etapas 1, 3c MP: (S)-(+)-2-Indolinometanol (Sigma Aldrich)
Int-32		2-Clorometil-imidazo[1,2-a]piridina	Ruta 4, Etapa 4 MP: Imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetanol (Acros Organics)
Int-33		(S)-2-tert-Butoxicarbonilamino-2-fenil-ethyl éster del ácido tolueno-4-sulfónico	Ruta 1, Etapas 1, 3c MP: (S)-(+)-2-Fenilglicinol (Sigma Aldrich)
Int-34		(R)-2-tert-Butoxicarbonilamino-2-fenil-ethyl éster del ácido tolueno-4-sulfónico	Ruta 1, Etapa 3c MP: (R)-(-)-N-(tert-Butoxicarbonil)-2-fenilglicinol (Sigma Aldrich)
Int-38		2-Cloro-N-(4-fluoro-fenil)-acetamida	Ruta 2, Etapa 1 MP: 4-Fluoroanilina (Sigma Aldrich)
Int-39		2-Cloro-N-piridin-3-il-acetamida	Ruta 2, Etapa 1 MP: 3-Aminopiridina (Sigma Aldrich)
Int-44		2-Clorometil-piridin-1-ol	Ruta 4, Etapa 1 MP: 2-Clorhidrato de clorometil-piridina (Sigma Aldrich)
Int-45		Clorhidrato de 2-clorometil-6-metil-piridina	Ruta 4, Etapa 4 MP: 6-Metil-2-piridinametanol (Sigma Aldrich)

(continuación)

Compuesto Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Procedimiento de Preparación
Int-46		Clorhidrato de 2-clorometil-5-metil-piridina	Ruta 4, Etapas 1-4 MP: 2,5-Lutidina (Sigma Aldrich)
Int-47		Clorhidrato de 2-clorometil-4-metil-piridina	Ruta 4, Etapas 1-4 MP: 2,4-Lutidina (Sigma Aldrich)
Int-48		Clorhidrato de 2-clorometil-3-metil-piridina	Ruta 4, Etapas 1-4 MP: 2,3-Lutidina (Sigma Aldrich)
Int-49		Clorhidrato de 2-clorometil-3,5-dimetil-piridina	Ruta 4, Etapas 1-4 MP: 2,3,5-Colidina (Sigma Aldrich)
Int-50		Clorhidrato de 2-clorometil-6-fluoro-piridina	Ruta 5, Etapa 3c MP: 2-Fluoro-6-metilpiridina (Oakwood Product)
Int-51		Clorhidrato de 2-clorometil-6-bromo-piridina	Ruta 4, Etapa 4 MP: (6-Bromo-piridin-2-il)-metanol (Sigma Aldrich)
Int-52		2-Chlorometil-5-ethyl-piridina	Ruta 4, Etapas 1-4 MP: 5-Etil-2-metilpiridina (Sigma Aldrich)
Int-53		2-Chlorometil-5-cloro-piridina	Ruta 1, Etapa 2; Ruta 4, Etapa 4 MP: Ácido 5-cloropiridina-2-carboxílico (Matrix Scientific)
Int-54		(S)-1-piridin-2-il-ethyl éster del ácido metanosulfónico	Ruta 1, Etapa 3 MP: (R)- <i>alfa</i> -Metil-2-piridinametanol (Sigma Aldrich)
Int-55		(R)-1-piridin-2-il-ethyl éster del ácido metanosulfónico	Ruta 1, Etapa 3 MP: (S)- <i>alfa</i> -Metil-2-piridinametanol (Sigma Aldrich)
Int-57		2-Bromometil-7-fluoro-quinolina	Ruta 5, Etapa 3a MP: 7-Fluoro-2-metilquinolina (Sigma Aldrich)

(continuación)

Compuesto Nº	Estructura	Nombre del Compuesto	Procedimiento de Preparación
Int-58		2-Bromometil-6-fluoro-quinolina	Ruta 5, Etapa 3a MP: 6-Fluoro-2-metilquinolina (Sigma Aldrich)
Int-59		2-Clorometil-6-metil-quinolina	Ruta 4, Etapas 1-4 MP: 2,6-Dimetilquinolina (Sigma Aldrich)
Int-60		2-Cloro-6-bromometil-quinolina	Ruta 5, Etapas 1-3a MP: Cloruro de cinnamoilo (Sigma Aldrich) y p-toluidina (Sigma Aldrich)
Int-71		5-Fluoro-2-(4-yodometil-fenil)-tiazol	Ruta 6, Etapa 1-2a; Ruta I, Etapa 3b
Int-72		4-(5-metil-tiazol-2-il)-bencil éster del ácido metanosulfónico	Ruta 6, Etapa 1-2b; Ruta 1, Etapa 3d
Int-73		4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencilo éster del ácido metanosulfónico	Ruta 6, Etapa 1; Ruta 1, Etapa 3d
Int-74		4-(3-Bromometil-fenil)-4-metoxi-tetrahidro-piran	Ruta 9, Etapa 1; Ruta 5, Etapa 3a
Int-75		5-Bromo-2-clorometil-piridina	Ruta 4, Etapa 4 (5-Bromo-piridin-2-il)-metanol (Biofine International)
Int-76		2-Bromo-5-yodometil-piridina	Ruta 1, Etapa 3b (6-Bromo-piridin-3-il)-metanol (Biofine International)

(continuación)

Compuesto N°	Estructura	Nombre del Compuesto	Procedimiento de Preparación
Int-118		5-Bromo-pirazin-2-ilamina	Ruta 5, Etapa 3b MP: Aminopirazina (Lancaster)
Int-135		Cloruro de 3-fenoxi-benzoílo	Ruta 7, Etapa 1 MP: ácido 3-fenoxi-benzoico (Sigma Aldrich)
Int-136		Cloruro de 4-fenoxi-benzoílo	Ruta 7, Etapa 1 MP: Ácido 4-fenoxi-benzoico (Sigma Aldrich)
Int-140		1-tert-Butylsulfanil-4,4-dimetilpentan-2-ona	Ruta 10, Etapas 1-2

Ruta 1:**Etapa 1: Protección BOC (Int-10)**

5 Se disolvió ácido 3-azetidinocarboxílico (Sigma Aldrich, 0,25 g, 2,5 mmol) en tBuOH (5 ml) y NaOH 1 N (2,7 ml, 2,7 mmol). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,59 g, 2,7 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, se acidificó lentamente a pH 4 con HCl 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc hasta que todo el producto se retiró de la fase acuosa por tinción con ninhidrina. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado.

Etapa 2: Reducción de borano (Int-10)

10 Se disolvió el ácido de la Etapa 1 (0,7 g, 3,5 mmol) en THF y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂. A la solución se le añadió complejo de borano-THF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con agua. La mezcla se extrajo 3 veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con EtOAc, dando el compuesto deseado.

Etapa 3a: Formación de Bromuro Br₂ (Int-10)

15 Se disolvió trifenilfosfina (1,7 g, 6,5 mmol) en DMF y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente bromo (0,31 ml, 5,9 mmol) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se añadió alcohol de la Etapa 2 (0,32 g, 2,0 mmol) en DMF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo 3 veces con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con EtOAc, dando el compuesto deseado.

Etapa 3b: Formación de Yoduro I₂ (Int-73)

20 Se disolvió (6-bromo-piridin-3-il)-metanol (0,5 g, 2,7 mmol) en tolueno (20 ml). Se añadieron gota a gota trifenilfosfina (0,9 g, 3,5 mmol) e imidazol (0,4 g, 6,0 mmol) seguido de una solución de yodo (0,88 g, 3,5 mmol) en tolueno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se vertió en Na₂CO₃ ac. saturado. La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico ac., agua, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:hexanos), dando el producto deseado.

Etapa 3c: Tosilación (Int-21)

25 Se disolvió (S)-(-)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidinometanol (1,0 g, 5,0 mmol) en piridina (3 ml) y se añadió cloruro de toluenosulfonilo (1,0 g, 5,5 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con

agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 10% en hexanos), dando el producto deseado.

Etapa 3d: Mesilación (Int-55)

5 Se disolvió (R)-*α*-methyl-2-piridinametanol (1,0 g, 8,1 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (1,7 ml, 12,2 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,66 ml, 8,4 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, después se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, obteniendo el producto deseado.

Ruta 2:

10 **Etapa 1: Formación de Amida (Int-19)**

Se disolvieron ciclopripilamina (0,35 ml, 5,0 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5,1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml). La reacción se enfrió a -10 °C y se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (0,4 ml, 5,0 mmol). La reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas seguido de una interrupción con agua. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , y las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado.

15

Ruta 3:

Etapa 1: Formación de Imina (Int-20)

Se disolvió cloroacetonitrilo (0,5 g, 6,6 mmol) en Et_2O (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió EtOH (0,43 ml, 7,3 mmol) seguido de HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 ml, 59,6 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 4 días y después se concentró, dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

20

Etapa 2: Ciclación (Int-20)

Se disolvió la imina de la Etapa 1 (0,3 g, 2,0 mmol) en EtOH (4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió 1,3-diaminopropano (0,17 ml, 2,0 mmol) seguido de iPr₂NEt (0,35 ml, 2,0 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró, dando el producto deseado.

25

Ruta 4:

Etapa 1: Oxidación de mCPBA (Int-46)

Se disolvió 2,5-lutidina (5,0 g, 46,7 mmol) en CHCl_3 (125 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (70%; 13,9 g, 55,2 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con Na_2CO_3 ac. saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, dando el producto deseado.

30

Etapa 2: Acetilación (Int-46)

El N-óxido de la Etapa 1 (46,7 mmol) se disolvió en anhídrido acético (25 ml) y se calentó a reflujo a 100 °C durante una hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente etanol (46,7 mmol) para interrumpir la reacción. La solución se evaporó a sequedad y se purificó sobre gel de sílice, dando el producto deseado.

35

Etapa 3: Hidrólisis (Int-46)

Se disolvió acetato de la Etapa 2 (46,7 mmol) en HCl concentrado (20 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió y se evaporó a sequedad, dando un sólido de color naranja, que se usó directamente en la siguiente reacción.

40

Etapa 4: Formación de Cloruro SOCl_2 (Int-46)

Se disolvió el alcohol de la Etapa 3 (1,0 g, 8,1 mmol) en cloruro de tionilo (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de N_2 . La mezcla se evaporó a sequedad, dando el producto deseado en forma de una sal clorhidrato, que se usó directamente en las reacciones posteriores.

Ruta 5:

45

Etapa 1: Condensación (Int-60)

Se disolvieron p-toluidina (10 g, 60,0 mmol) y trietilamina (8,4 ml, 60,3 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de cinnamoilo (6,5 g, 60,7 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. Al residuo se le añadió cloruro de aluminio (5 g, 37,5 mmol), que se

calentó puro. Después de 45 minutos, se añadió hielo para formar un precipitado. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, el precipitado se filtró, se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en etanol, dando el producto de quinolinona deseado.

5 **Etapa 2: Formación de Cloruro POCl_3 (Int-60)**

Se calentó la quinolinona de la Etapa 1 (3,12 g, 19,6 mmol) se calentó a 90 °C en POCl_3 (10 ml). Una vez que no quedaba material de partida, la reacción se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y NaHCO_3 ac. saturado, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron, dando el producto de cloroquinolina.

10 **Etapa 3a: Formación de Bromuro NBS (Alquilo) (Int-60)**

Se calentó la quinolina de la Etapa 2 (19,6 mmol) a 80 °C durante 1 hora en benceno (200 ml) con NBS (3,6 g, 20,2 mmol) y peróxido de benzoílo catalítico. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice, dando el producto deseado.

Etapa 3b: Formación de Bromuro NBS (Ariilo) (Int-118)

15 Se disolvió la 2-aminopirazina (4 g, 42 mmol) en agua (2 ml) y DMSO (70 ml) y se añadió NBS (7,5 g, 42 mmol) durante 1 hora a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo 4 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na_2CO_3 al 5%, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, dando el producto deseado.

20 **Etapa 3c: Formación de Cloruro NCS (Int-50)**

Se disolvieron 2-fluoro-6-metilpiridina (1,11 g, 10 mmol), NCS (2,0 g, 15 mmol) y peróxido de benzoílo catalítico en benceno y se calentaron a reflujo durante una noche. La reacción se concentró y se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. saturado, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, dando el producto deseado.

25 Ruta 6:

Etapa 1: Acoplamiento de Suzuki (Int-71)

30 A ácido (4-hidroximetilfenil)borónico (Combi-Blocks; 1,0 g, 6,6 mmol) en DME/ H_2O (16 ml, 2:1) se le añadieron 2-bromotiazol (1,2 g, 7,2 mmol) y K_2CO_3 (2,7 g, 19,7 mmol). La reacción se desgasificó con N_2 durante 20 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,76 g, 0,7 mmol) y la reacción se desgasificó adicionalmente durante 10 minutos. Después, la reacción se calentó a 90 °C durante una noche en una atmósfera de N_2 . El análisis por CLEM confirmó la formación del producto. La reacción se repartió entre agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:hexanos), dando el producto deseado.

Etapa 2a: F-Alquilación (Int-71)

35 Se disolvió el tiazol de la Etapa 1 (0,35 g, 1,8 mmol) en THF (15 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota n-butil litio (1,6 M; 4,6 ml, 7,3 mmol) seguido de NFSI (1,2 g, 3,7 mmol). La reacción se interrumpió a -78 °C con NH_4Cl ac. saturado y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice, dando el compuesto deseado.

40 **Etapa 2b: Me-Alquilación (Int-72)**

45 Se disolvió el tiazol de la Etapa 1 (0,33 g, 1,7 mmol) en THF (15 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota n-butil litio (1,6 M; 4,3 ml, 6,7 mmol) seguido de yodometano (0,16, 2,6 mmol). La reacción se interrumpió a -78 °C con NH_4Cl ac. saturado y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, dando el compuesto deseado.

Ruta 7:

Etapa 1: Formación de Cloruro de Ácido (Int 135)

50 Se disolvió ácido 3-fenoxy-benzoico (0,50 g, 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 y se añadió cloruro de oxalilo (0,32 g, 0,25 mmol) seguido de 1-2 gotas de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente y después se concentró, dando el cloruro de ácido deseado.

Ruta 8:**Etapa 1: Alquilación (Int-5)**

A imidazol (0,41 g, 6,0 mmol) en CH_2Cl_2 se le añadió bromoacetonitrilo (0,21 g, 2,0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró, dando el producto deseado.

5

Ruta 9:**Etapa 1: Metilación (Int-74)**

A 4-m-tolil-tetrahidro-piran-4-ol (2,5 g, 13,0 mmol) en THF (50 ml) se le añadió hidruro sódico (60%; 0,8 g, 20,0 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió yodometano (1,25 ml, 20 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, dando el compuesto deseado.

Ruta 10:**Etapa 1: Bromación**

A 4,4-Dimetil-pantan-2-ona (3,7 ml, 26,3 mmol) en MeOH (2,8 ml) a 0 °C se le añadió bromo (1,34 ml, 26,3 mmol) en una sola corriente. La reacción se calentó lentamente a 10 °C durante 30 minutos para iniciar la reacción y después se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos más. La reacción se diluyó con agua y éter dietílico, y la fase acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado en forma de un líquido incoloro.

15

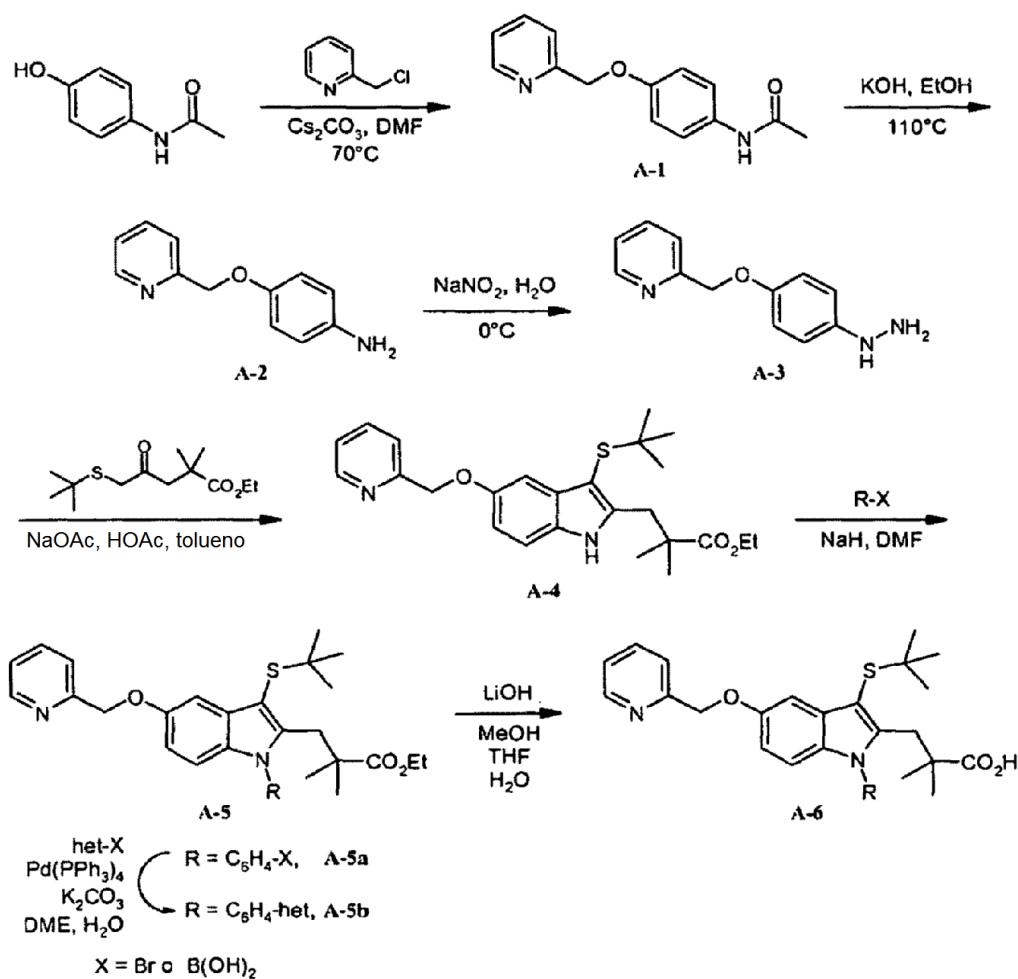
Etapa 2: Adición de Tiol

Se disolvió el bromo de la Etapa 1 (26,3 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió 2-metil-2-propanotiol (2,45 ml, 21,6 mmol) seguido de trietilamina (7,9 ml, 56,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado.

20

Síntesis de Compuestos de Fórmula (G), Fórmula (G-I) y Fórmula (G-II)

Esquema A:



Ejemplo 1: Preparación del Compuesto de Referencia 1-2, Compuesto de Referencia 2-19, Compuesto de Referencia 2-21, Compuesto de Referencia 2-35, Compuesto de Referencia 2-62, Compuesto de Referencia 2-89, Compuesto de Referencia 2-195, Compuesto de Referencia 2-196, Compuesto de Referencia 2-206, Compuesto de Referencia 3-1, Compuesto de Referencia 3-2, Compuesto de Referencia 3-3, Compuesto de Referencia 3-4, Compuesto de Referencia 3-5 y Compuesto de Referencia 4-1.

El Compuesto de Referencia 1-2, Compuesto de Referencia 2-19, Compuesto de Referencia 2-21, Compuesto de Referencia 2-35, Compuesto de Referencia 2-62, Compuesto de Referencia 2-89, Compuesto de Referencia 2-195, Compuesto de Referencia 2-196, Compuesto de Referencia 2-206, Compuesto de Referencia 3-1, Compuesto de Referencia 3-2, Compuesto de Referencia 3-3, Compuesto de Referencia 3-4, Compuesto de Referencia 3-5 y Compuesto de Referencia 4-1, se prepararon como se ha representado en el Esquema A. Un ejemplo ilustrativo detallado de las condiciones de reacción que se han mostrado en el Esquema A se describe para la síntesis de ácido 3-[3-terc-butilsulfanil]-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propioníco (Compuesto de Referencia 2-19).

Etapa 1: N-[4-(Piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-acetamida

Una mezcla de 4-acetamidofenol (Sigma-Aldrich; 73,6 g), clorhidrato de 2-clorometilpiridina (80 g) y carbonato de cesio (320 g) en DMF (1 l) se agitó a 70 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (2 l) y se extrajo con EtOAc (x 6). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron, dando un sólido de color castaño (A-1, 114 g) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: Clorhidrato de 4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina

Se disolvió A-1 (114 g) en EtOH (1 l) y a esto se le añadió KOH (50 g) en agua (200 ml). La solución se calentó a 110 °C durante 2 días, se añadió KOH (20 g en 100 ml de agua) y el calentamiento continuó durante 2 días más. La

solución se enfrió, el EtOH se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Después de la extracción del agua con EtOAc (x 3), las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. A esta solución se le añadió HCl saturado en EtOAc y se formó un precipitado inmediatamente. La recogida de los sólidos por filtración seguida de secado al vacío proporcionó el compuesto del título (A-2, 95 g) en forma de un sólido de color rosa.

5 **Etapa 3: Clorhidrato de [4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-hidrazina**

Se disolvió **A-2** (95 g) en agua (1 l) a 0 °C y a esto se le añadió $NaNO_2$ (26 g) en agua (100 ml). La sal de diazonio se dejó formarse durante 45 minutos y después se vertió lentamente durante 15 minutos en una mezcla agitada rápidamente de $Na_2S_2O_4$ (350 g) en agua (1 l) y éter (1 l) a 0 °C. La agitación continuó durante 40 minutos y después la mezcla se hizo básica usando KOH conc. Después de la extracción usando EtOAc (x 2), las fases orgánicas se lavaron con agua, después con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. A esta solución se le añadió HCl saturado en EtOAc y se formó un precipitado inmediatamente. La recogida de los sólidos por filtración seguida del secado al vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (**A-3**, 75 g).

10 **Etapa 4: Éster etílico del ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico**

15 **A-3** (75 g), 5-(t-butiltio)-2,2-dimetil-4-oxo-pentanoato de etilo (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos 5.288.743 expedida el 22 de febrero de 1994; 64 g), NaOAc (40 g) en tolueno (800 ml) y HOAc (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se vertió en agua y se hizo básica con Na_2CO_3 sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (x 3), después se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró, dando un aceite de color rojo-negro oscuro. La cromatografía en columna de las aguas madre (gel de sílice rellena en hexanos; eluyendo con hexano y después 9:1 de hexano-EtOAc aclarando para dar 4:1) proporcionó 68 g del compuesto del título (**A-4**), en forma de un sólido de color amarillo.

20 **Etapa 5: Éster etílico del ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico**

25 Se disolvió éster etílico del ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (**A-4**; 20,0 g, 45,4 mmol) en DMF (150 ml) y se enfrió a -10 °C en una atmósfera de N_2 . Se añadió en porciones hidróxido sódico (dispersión al 60% en aceite mineral; 2,0 g, 50,0 mmol) y la reacción se agitó a -10 °C durante 45 minutos hasta que la espuma desapareció. A esta solución de color pardo-rojiza oscura se le añadió gota a gota 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil éster del ácido metanósulfónico (Int-72; 16,0 g, 54,5 mmol) en DMF. Después, la reacción se agitó a -10 °C durante 1 hora y se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente. Después de 16 horas, el análisis por CLEM confirmó la formación del producto. La reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado y se diluyó con metil terc-butil éter (MTBE) y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, dando el producto deseado (**A-5**).

35 **Etapa 6: Ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico**

40 **A-5** (21,5 g, 33,7 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y MeOH (100 ml) y se agitó hasta que se volvió una solución transparente. Se añadió una solución acuosa 3 N de LiOH (56 ml, 168,5 mmol) y la reacción se calentó a refluo a 80 °C durante 2 horas. El análisis por CLEM confirmó la formación del producto, de forma que la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. El pH de la solución acuosa se ajustó a pH 1 con HCl al 10% y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron, dando el ácido libre deseado (**A-6**).

45 Los datos de espectrometría de masas del Compuesto de Referencia 1-2, Compuesto de Referencia 2-19, Compuesto de Referencia 2-21, Compuesto de Referencia 2-35, Compuesto de Referencia 2-62, Compuesto de Referencia 2-89, Compuesto de Referencia 2-195, Compuesto de Referencia 2-196, Compuesto de Referencia 2-206, Compuesto de Referencia 3-1, Compuesto de Referencia 3-2, Compuesto de Referencia 3-3, Compuesto de Referencia 3-4, Compuesto de Referencia 3-5 y Compuesto de Referencia 4-1 se muestran en las Tablas 1-4.

Notas:

Para el Compuesto de Referencia 1-2, la Etapa 6 no se realizó.

50 Para el Compuesto de Referencia 2-62, después de la Etapa 6, el 6-metoxi-piridin-3-ilo en el precursor se hidrolizó con hidróxido potásico, dando el 6-hidroxi-piridin-3-ilo en el producto final.

Para el Compuesto de Referencia 2-89, durante la Etapa 6, el 5-fluorotiazolilo en el precursor también se hidrolizó, dando el 5-metoxitiazolilo en el producto final.

Para el Compuesto de Referencia 2-195, después de la Etapa 5, se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, dando el compuesto **A-5b**, como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2.

Para el Compuesto de Referencia 2-196, después de la Etapa 5, se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, dando el compuesto **A-5b**, como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2.

Para el Compuesto de Referencia 3-1, después de la Etapa 5, se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, dando el compuesto **A-5b**, como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2.

5 Para el Compuesto de Referencia 3-2, después de la Etapa 5, se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, dando el compuesto **A-5b**, como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2.

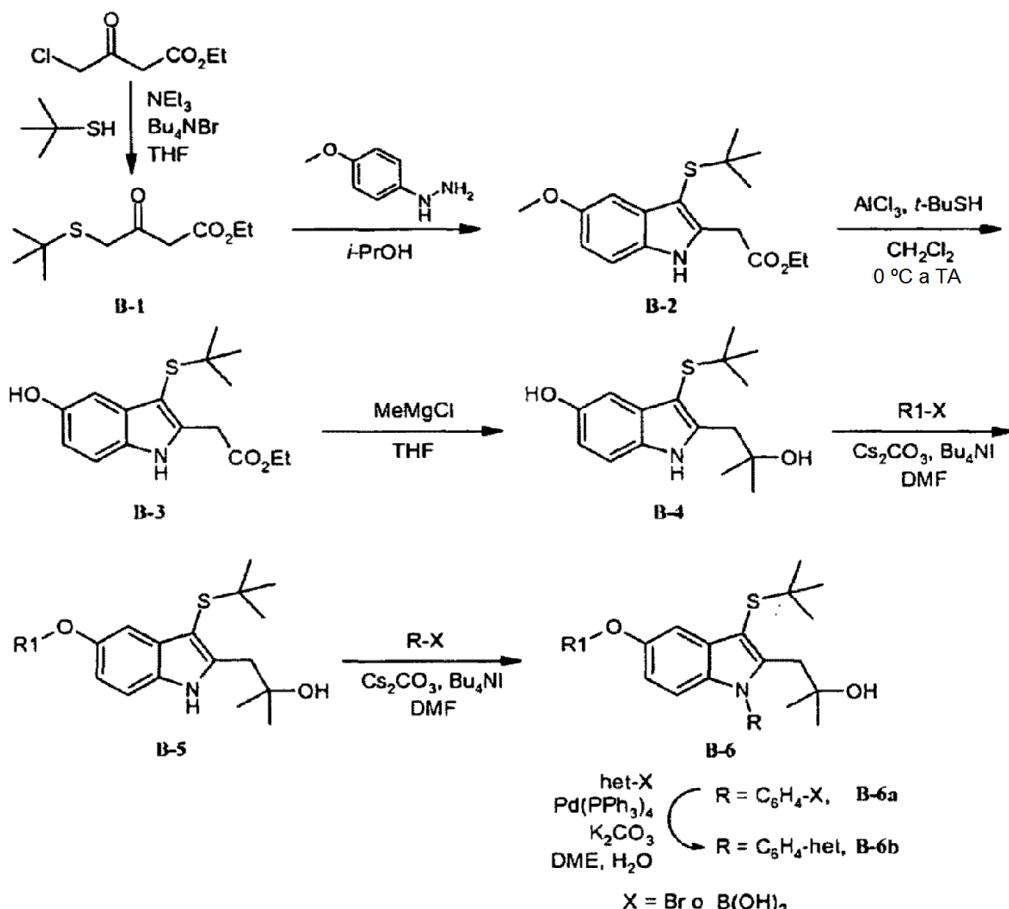
Para el Compuesto de Referencia 3-3, después de la Etapa 5, se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, dando el compuesto **A-5b**, como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2.

10 Para el Compuesto de Referencia 3-4, después de la Etapa 5, se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, dando el compuesto **A-5b**, como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2.

Para el Compuesto de Referencia 3-5, después de la Etapa 5, se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, dando el compuesto **A-5b**, como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2.

15 Para el Compuesto de Referencia 4-1, i) durante la Etapa 1, se usó 1-(4-isopropilfenil)hidrazina en lugar de 4-metoxifenilhidrazina, y se usó 1-yodo-4-bromometilbenceno en lugar de cloruro de 4-clorobencilo, ii) las Etapas 3 y 4 no se realizaron; el producto de la Etapa 2 (C-2) se usó directamente en Etapa 5, iii) después de la hidrólisis en la Etapa 5, se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, dando el compuesto final, como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2.

Esquema B:



20 **Ejemplo 2: Preparación del Compuesto de Referencia 1-4, Compuesto de Referencia 1-5 y Compuesto de Referencia 1-6.**

El Compuesto de Referencia 1-4, Compuesto de Referencia 1-5 y el Compuesto de Referencia 1-6 se prepararon como se ha representado en el Esquema B. Un ejemplo ilustrativo detallado de las condiciones de reacción que se han mostrado en el Esquema B se describe para la síntesis de 1-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol.

Etapa 1: éster etílico del ácido 4-terc-butilsulfanil-3-oxo-butírico

Se disolvieron 4-cloroacetato de etilo (7,5 ml, 51,9 mmol), 2-metil-2-propanotiol (5,6 ml, 49,7 mmol), trietilamina (10,8 ml, 77,4 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio catalítico en THF (250 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió gel de Sílice, y la mezcla se concentró y se filtró sobre un lecho de gel de sílice, obteniendo el producto deseado (**B-1**), que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2: Éster etílico del ácido (3-terc-butilsulfanil-5-metoxi-1H-indol-2-il)-acético

Se disolvieron clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (7,7 g, 44,1 mmol) y **B-1** (7,4 g, 33,9 mmol) en 2-propanol (150 ml) y se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 30% en hexanos), dando el producto deseado (**B-2**).

Etapa 3: Éster etílico del ácido (3-terc-butilsulfanil-5-hidroxi-1H-indol-2-il)-acético

Se suspendió cloruro de aluminio (7,5 g 56,0 mmol) en terc-butiltiol (21 ml, 186,7 mmol) a 0 °C. Se añadió **B-2** (6,0 g, 18,7 mmol) en CH₂Cl₂ (21 ml), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se completó mediante el análisis por TLC, de forma que la solución se vertió en hielo y se acidificó con una solución acuosa al 10% de HCl. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado (**B-3**).

Etapa 4: 3-terc-Butilsulfanil-2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-indol-5-ol

B-3 (2,2 g, 7,0 mmol) se disolvió en THF (70 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M; 14 ml, 42,0 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice, dando el producto deseado (**B-4**).

Etapa 5: 1-[3-terc-Butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol

A **B-4** (0,18 g, 0,61 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,0 g, 3,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron clorhidrato de 2-clorometilpiridina (0,11 g, 0,67 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,05 g, 0,13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. La reacción se repartió entre agua y éter dietílico, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, dando el producto deseado (**B-5**).

Etapa 6: 1-[3-terc-Butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol

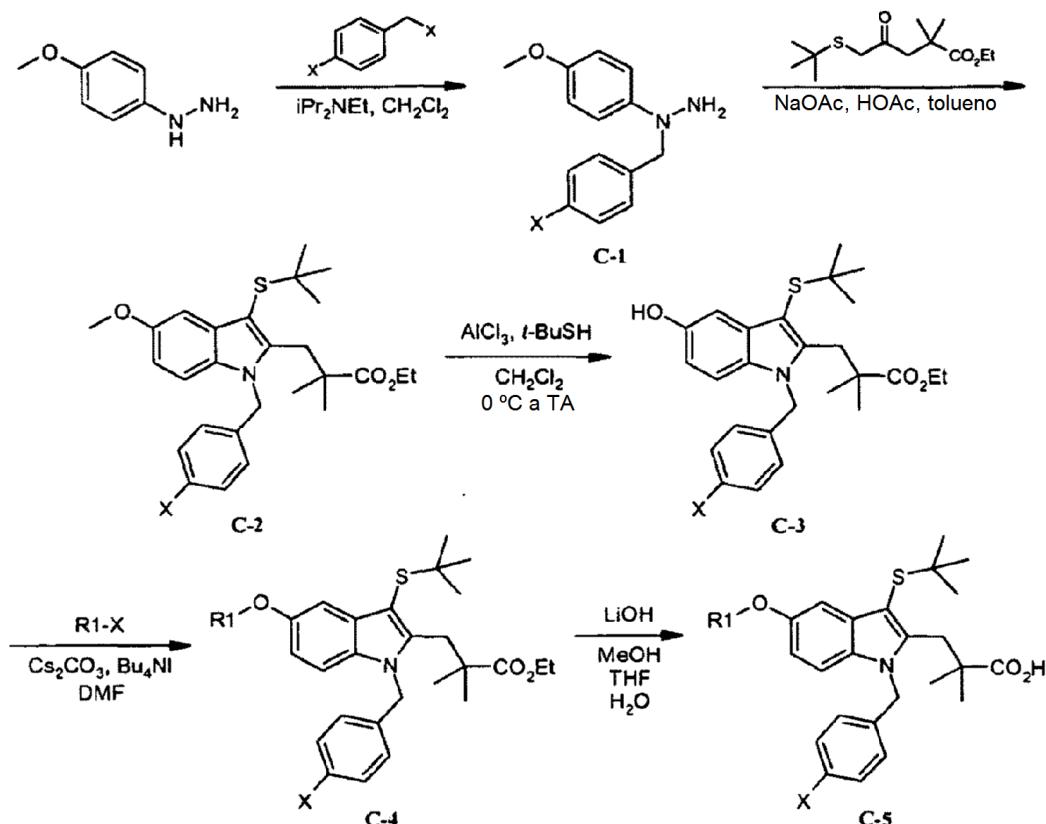
A **B-5** (0,05 g, 0,13 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,21 g, 0,65 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron 1-cloro-4-clorometilbenceno (0,03 g, 0,20 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,05 g, 0,13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre agua y EtOAc, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice (gradiante de EtOAc:hexanos), dando el compuesto deseado (**B-6**).

Los datos de espectrometría de masas del Compuesto de Referencia 1-4, Compuesto de Referencia 1-5 y el Compuesto de Referencia 1-6, se muestran en las Tablas 1-4.

Notas:

Para el Compuesto de Referencia 1-4, Compuesto de Referencia 1-5 y el Compuesto de Referencia 1-6, después de la Etapa 6, se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, dando el compuesto **B-6b**, como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2.

Esquema C:



Ejemplo 3 (X = Cl): (S)-Éster terc-butílico del ácido 2-[3-terc-butilsulfanil-2-(2-carboxi-2-metil-propil)-1-(4-cloro-bencil)-1H-indol-5-iloximetil]-pirrolidina-1-carboxílico

5 **Etapa 1: Clorhidrato de N-(4-cloro-bencil)-N-(4-metoxi-fenil)-hidrazina**

Una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (10,0 g, 57,3 mmol), cloruro de 4-clorobencilo (9,2 g, 57,2 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,7 g, 11,5 mmol) y diisopropiletilamina (20 ml, 115 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante varios días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se recogió en tolueno (200 ml) y éter dietílico (100 ml) y se añadió 1 equivalente de HCl 4 N en dioxano a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se evaporó a sequedad, dando el producto deseado (**C-1**; X = Cl) en forma de un sólido de color púrpura.

10 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-3-terc-butilsulfanil-5-metoxi-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico**

15 **C-1** (~16 g, 57,3 mmol), 5-(t-butiltio)-2,2-dimetil-4-oxo-pentanoato de etilo (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos 5.288.743 expedida el 22 de febrero de 1994; 14,8 g, 57,3 mmol), NaOAc (5,2 g) en tolueno (120 ml) y HOAc (66 ml) se agitó a temperatura ambiente en el producto oscuro durante 5 días. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, la fase orgánica se agitó con NaHCO_3 sólido, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 del 0 al 55% en hexanos), y el producto aislado se recristalizó en hexanos, dando el producto deseado (**C-2**; X = Cl).

20 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-[1-(4-Cloro-bencil)-3-terc-butilsulfanil-5-hidroxi-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico**

25 Se suspendió cloruro de aluminio (0,820 g 6,15 mmol) en terc-butiltiol (1,8 ml, 16 mmol) y se enfrió a 0 °C. Se añadió **C-2** (1,0 g, 2,0 mmol) en CH_2Cl_2 (2,4 ml), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Despues de 3 horas, la reacción se completó mediante el análisis por TLC, por lo que la solución se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una solución acuosa al 10% de HCl enfriado con hielo. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado (**C-3**; X = Cl) en una espuma incolora.

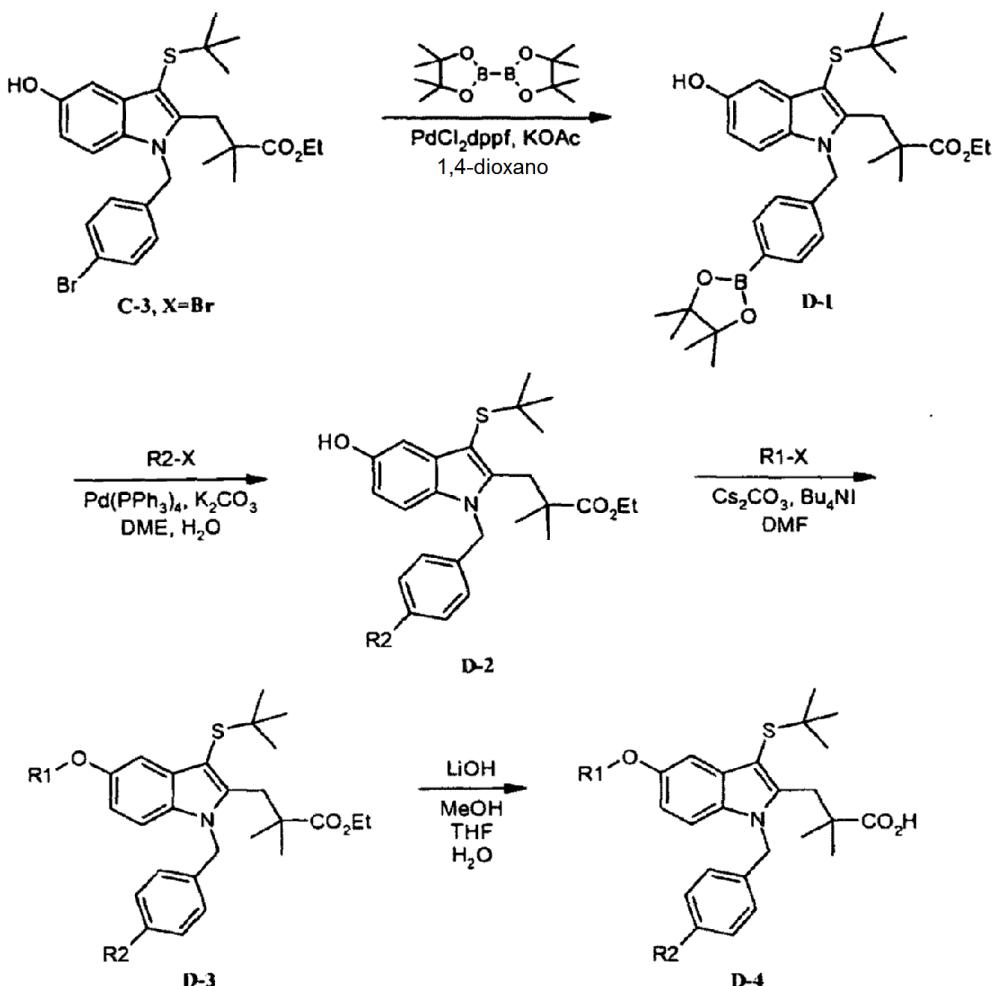
Etapa 4: (S)-Éster terc-butílico del ácido 2-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-2-(2-eticarbonil-2-metil-propil)-1H-indol-5-iloxyimétile]-pirrolidina-1-carboxílico

A éster etílico del ácido 3-[1-(4-Cloro-bencil)-3-terc-butilsulfanil-5-hidroxi-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (**C-3**; 0,5 g, 1,05 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadieron *N*-BOC-(S)-2-(tolueno-4-sulfoniloxyimétile)pirrolidina (0,39 g, 1,10 mmol) y Cs_2CO_3 (0,69 g, 2,1 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 2 horas, después se añadió yoduro potásico catalítico y la reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 15% en hexanos), dando el producto deseado (**C-4**; X = Cl).

Etapa 5: (S)-Éster terc-butílico del ácido 2-[3-terc-butilsulfanil-2-(2-carboxi-2-metil-propil)-1-(4-cloro-bencil)-1H-indol-5-iloxyimétile]-pirrolidina-1-carboxílico (1-1)

El éster de la Etapa 4 (0,16 g, 0,26 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml), THF (1 ml) y agua (1 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,6 g, 1,43 mmol) y la reacción se calentó durante 12 horas hasta que no se observó más material de partida mediante el análisis por TLC. La reacción se diluyó con agua, se acidificó a pH 5 con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 40% en hexanos), dando el producto deseado (**C-5**; X = Cl).

Esquema D:



Ejemplo 4: Preparación del Compuesto de Referencia 2-23, Compuesto de Referencia 2-24, Compuesto de Referencia 2-31, Compuesto de Referencia 2-32, Compuesto de Referencia 2-33, Compuesto de Referencia 2-76, Compuesto de Referencia 2-77, Compuesto de Referencia 2-78, Compuesto de Referencia 2-79, Compuesto de Referencia 2-80, Compuesto de Referencia 2-81, Compuesto de Referencia 2-82, Compuesto de Referencia 2-84, Compuesto de Referencia 2-85, Compuesto de Referencia 2-99, Compuesto de Referencia 2-100, Compuesto de Referencia 2-101, Compuesto de Referencia 2-104, Compuesto de Referencia 2-108, Compuesto de Referencia 2-122, Compuesto de Referencia 2-135, Compuesto de Referencia 2-141, Compuesto de Referencia 2-148,

Compuesto de Referencia 2-149, Compuesto de Referencia 2-150, Compuesto de Referencia 2-151, Compuesto de Referencia 2-156, Compuesto de Referencia 2-183, Compuesto de Referencia 2-184, Compuesto de Referencia 2-188, Compuesto de Referencia 2-189, Compuesto de Referencia 2-190, Compuesto de Referencia 2-191, Compuesto de Referencia 2-192, Compuesto de Referencia 2-193, Compuesto de Referencia 2-197, Compuesto de Referencia 2-198, Compuesto de Referencia 2-199, Compuesto de Referencia 2-200, Compuesto de Referencia 2-201, Compuesto de Referencia 2-202, Compuesto de Referencia 2-203, Compuesto de Referencia 2-204, Compuesto de Referencia 2-205; Compuesto de Referencia 2-207, Compuesto de Referencia 2-208, Compuesto de Referencia 2-209, Compuesto de Referencia 2-210, Compuesto de Referencia 2-211, Compuesto de Referencia 2-212, Compuesto de Referencia 2-213, Compuesto de Referencia 2-214, Compuesto de Referencia 2-215, Compuesto de Referencia 2-216, Compuesto de Referencia 2-217, Compuesto de Referencia 2-218, Compuesto de Referencia 2-219, Compuesto de Referencia 2-220, Compuesto de Referencia 2-221, Compuesto de Referencia 2-222, Compuesto de Referencia 2-223, Compuesto de Referencia 2-224, Compuesto de Referencia 2-225, Compuesto de Referencia 2-226, Compuesto de Referencia 2-227, Compuesto de Referencia 2-228, Compuesto de Referencia 2-229, Compuesto de Referencia 2-230, Compuesto de Referencia 2-231, Compuesto de Referencia 2-232, Compuesto de Referencia 2-233, Compuesto de Referencia 2-234 y Compuesto de Referencia 4-2.

Compuesto de Referencia 2-23, Compuesto de Referencia 2-24, Compuesto de Referencia 2-31, Compuesto de Referencia 2-32, Compuesto de Referencia 2-33, Compuesto de Referencia 2-76, Compuesto de Referencia 2-77, Compuesto de Referencia 2-78, Compuesto de Referencia 2-79, Compuesto de Referencia 2-80, Compuesto de Referencia 2-81, Compuesto de Referencia 2-82, Compuesto de Referencia 2-84, Compuesto de Referencia 2-85,

20 Compuesto de Referencia 2-99, Compuesto de Referencia 2-100, Compuesto de Referencia 2-101, Compuesto de Referencia 2-104, Compuesto de Referencia 2-108, Compuesto de Referencia 2-122, Compuesto de Referencia 2-135, Compuesto de Referencia 2-141, Compuesto de Referencia 2-148, Compuesto de Referencia 2-149, Compuesto de Referencia 2-150, Compuesto de Referencia 2-151, Compuesto de Referencia 2-156, Compuesto de Referencia 2-183, Compuesto de Referencia 2-184, Compuesto de Referencia 2-188, Compuesto de Referencia 2-189, Compuesto de Referencia 2-190, Compuesto de Referencia 2-191, Compuesto de Referencia 2-192, Compuesto de Referencia 2-193, Compuesto de Referencia 2-197, Compuesto de Referencia 2-198, Compuesto de Referencia 2-199, Compuesto de Referencia 2-200, Compuesto de Referencia 2-201, Compuesto de Referencia 2-202, Compuesto de Referencia 2-203, Compuesto de Referencia 2-204, Compuesto de Referencia 2-205; Compuesto de Referencia 2-207, Compuesto de Referencia 2-208, Compuesto de Referencia 2-209, Compuesto de Referencia 2-210, Compuesto de Referencia 2-211, Compuesto de Referencia 2-212, Compuesto de Referencia 2-213, Compuesto de Referencia 2-214, Compuesto de Referencia 2-215, Compuesto de Referencia 2-216, Compuesto de Referencia 2-217, Compuesto de Referencia 2-218, Compuesto de Referencia 2-219, Compuesto de Referencia 2-220, Compuesto de Referencia 2-221, Compuesto de Referencia 2-222, Compuesto de Referencia 2-223, Compuesto de Referencia 2-224, Compuesto de Referencia 2-225, Compuesto de Referencia 2-226, Compuesto de Referencia 2-227, Compuesto de Referencia 2-228, Compuesto de Referencia 2-229, Compuesto de Referencia 2-230, Compuesto de Referencia 2-231, Compuesto de Referencia 2-232, Compuesto de Referencia 2-233, Compuesto de Referencia 2-234 y Compuesto de Referencia 4-2.

25

30

35

40

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-hidroxi-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

El fenol del Ejemplo 3, Etapa 3 (**C-3**, X = Br; 35,0 g, 67,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (Combi-Blocks; 25,0 g, 98,4 mmol) y KOAc (19,9 g, 209, mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (350 ml) y se desgasificó con N₂ durante 30 minutos.

45 Se añadió PdCl₂dppf (2,5 g, 3,1 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 30 minutos más con N₂. La reacción se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 15% en hexanos), dando el producto deseado (**D-1**, 33,5 g).

50 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico**

55 **D-1** (25,34 g, 44,8 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (Combi-blocks; 10,9 g, 70,3 mmol) y K₂CO₃ (15,5 g, 112,1 mmol) se disolvieron en DME (300 ml) y agua (150 ml) y se desgasificó con N₂ durante 30 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (1,6 g, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 15 minutos más. La solución se calentó a 80

°C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 8% en hexanos), dando el producto deseado (**D-2**, 23,7 g).

Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

A éster etílico del ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (**D-2**; 6,5 g, 11,9 mmol) en MeCN (75 ml) se le añadieron 2-bromometil-6-fluoro-quinolina (3,14 g, 13,1 mmol) y Cs₂CO₃ (9,7 g, 29,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual el análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 25% en hexanos), dando el producto deseado (**D-3**, 7,6 g).

Etapa 4: Ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

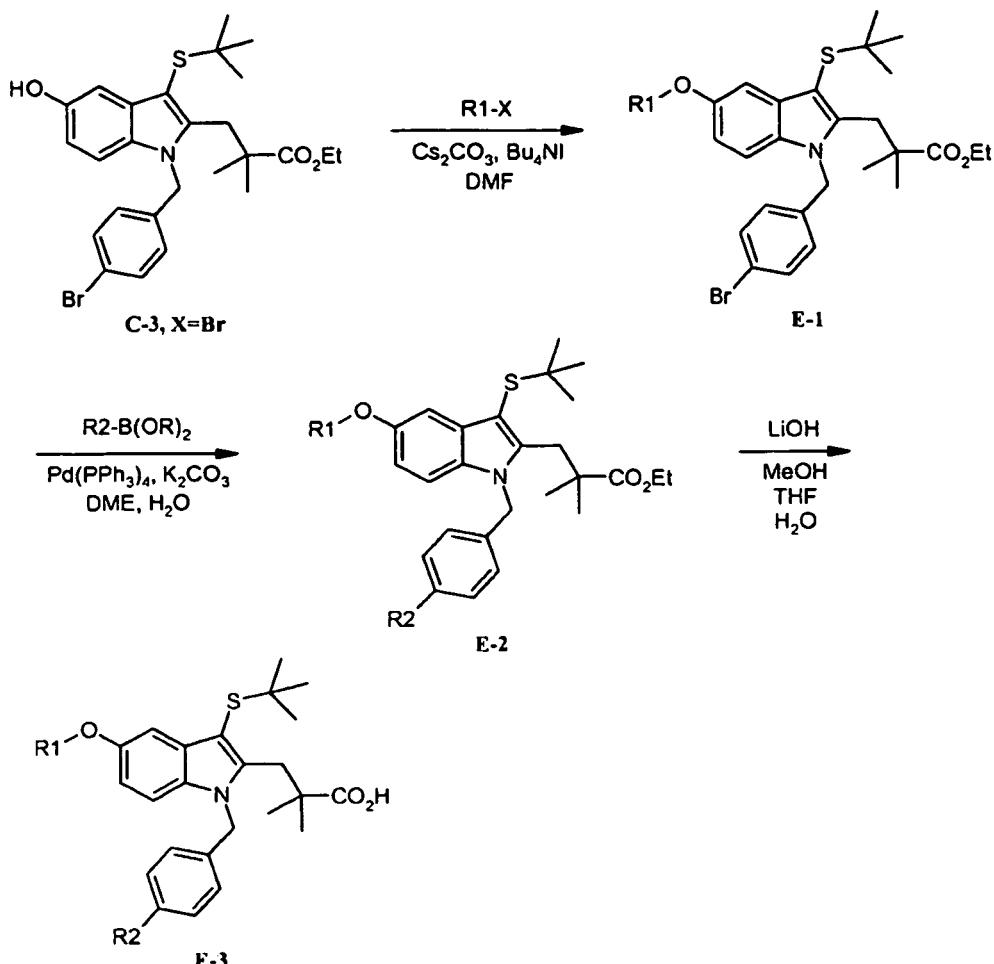
D-3 (6,58 g, 9,3 mmol) se disolvió en MeOH (36 ml), THF (75 ml) y agua (36 ml). Se añadió hidróxido de litio (2,42 g, 57,7 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 6 horas hasta que no se observó material de partida mediante el análisis por TLC. La reacción se diluyó con agua, se acidificó a pH 5 con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con hexano:EtOAc (9:1) durante una noche y se filtró, dando el producto deseado (**D-4**, 5,9 g).

Los datos de espectrometría de masas para el Compuesto de Referencia 2-23, Compuesto de Referencia 2-24, Compuesto de Referencia 2-31, Compuesto de Referencia 2-32, Compuesto de Referencia 2-33, Compuesto de Referencia 2-76, Compuesto de Referencia 2-77, Compuesto de Referencia 2-78, Compuesto de Referencia 2-79, Compuesto de Referencia 2-80, Compuesto de Referencia 2-81, Compuesto de Referencia 2-82, Compuesto de Referencia 2-84, Compuesto de Referencia 2-85, Compuesto de Referencia 2-99, Compuesto de Referencia 2-100, Compuesto de Referencia 2-101, Compuesto de Referencia 2-104, Compuesto de Referencia 2-108, Compuesto de Referencia 2-122, Compuesto de Referencia 2-135, Compuesto de Referencia 2-141, Compuesto de Referencia 2-148, Compuesto de Referencia 2-149, Compuesto de Referencia 2-150, Compuesto de Referencia 2-151, Compuesto de Referencia 2-156, Compuesto de Referencia 2-183, Compuesto de Referencia 2-184, Compuesto de Referencia 2-188, Compuesto de Referencia 2-189, Compuesto de Referencia 2-190, Compuesto de Referencia 2-191, Compuesto de Referencia 2-192, Compuesto de Referencia 2-193, Compuesto de Referencia 2-197, Compuesto de Referencia 2-198, Compuesto de Referencia 2-199, Compuesto de Referencia 2-200, Compuesto de Referencia 2-201, Compuesto de Referencia 2-202, Compuesto de Referencia 2-203, Compuesto de Referencia 2-204, Compuesto de Referencia 2-205; Compuesto de Referencia 2-207, Compuesto de Referencia 2-208, Compuesto de Referencia 2-209, Compuesto de Referencia 2-210, Compuesto de Referencia 2-211, Compuesto de Referencia 2-212, Compuesto de Referencia 2-213, Compuesto de Referencia 2-214, Compuesto de Referencia 2-215 y el Compuesto de Referencia 4-2, se muestran en las Tablas 1-4.

Notas:

- 35 Para el Compuesto de Referencia 2-33, durante la Etapa 3, el imidazol también se alquiló, dando el producto final.
- Para el Compuesto de Referencia 2-79, durante la Etapa 4, el éster etílico del precursor también se hidrolizó, dando el ácido en el producto final.
- 40 Para el Compuesto de Referencia 2-80, después de la Etapa 3, la cetona en el precursor se redujo con borohidruro sódico, dando el alcohol en el producto final.
- Para el Compuesto de Referencia 2-100, durante la Etapa 4, el 6-fluoropiridinilo en el precursor también se hidrolizó, dando el 6-metoxipiridinilo en el producto final.
- 45 Para el Compuesto de Referencia 2-104, después de la Etapa 3, se realizó una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki en el 6-bromopiridinilo en el precursor, dando el 6-ciclopropilpiridinilo en el producto final, como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 2.
- Para el Compuesto de Referencia 4-2, la Etapa 3 no se realizó.

Esquema E:



Ejemplo 5: Preparación del Compuesto de Referencia 2-30, Compuesto de Referencia 2-64, Compuesto de Referencia 2-73, Compuesto de Referencia 2-87, Compuesto de Referencia 2-88, Compuesto de Referencia 2-97, Compuesto 2-107 y el Compuesto de Referencia 2-121.

5

El Compuesto de Referencia 2-30, Compuesto de Referencia 2-64, Compuesto de Referencia 2-73, Compuesto de Referencia 2-87, Compuesto de Referencia 2-88, Compuesto de Referencia 2-97, Compuesto 2-107 y el Compuesto de Referencia 2-121, se prepararon como se muestra en el Esquema E. Un ejemplo ilustrativo detallado de las condiciones de reacción que se han mostrado en el Esquema E se describe para la síntesis de ácido 3-[3-terc-butylsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto de Referencia 2-73).

10

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[1-(4-bromo-bencil)-3-terc-butylsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

15

A éster etílico del ácido 3-[1-(4-bromo-bencil)-3-terc-butylsulfanil-5-hidroxi-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (C-3; 0,25 g, 0,48 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron clorhidrato de 2-clorometil-5-metil-piridina (0,13 g, 0,72 mmol), Cs₂CO₃ (0,39 g, 1,21 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio catalítico. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual, el análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 15% en hexanos), dando más cantidad del producto deseado (E-1, 0,30 g).

20

Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-[3-terc-butylsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

25

E-1 (0,06 g, 0,10 mmol), ácido 2-metoxi-piridina-5-borónico (0,02 g, 0,14 mmol) y K₂CO₃ (0,03 g, 0,24 mmol) se disolvieron en DME (1 ml) y agua (0,5 ml) y se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,01 g, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 minutos más. La solución se calentó a 80 °C

durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 50% en hexanos), dando el producto deseado (**E-2**).

5 **Etapa 3: Ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico**

E-2 (0,22 g, 0,31 mmol) se disolvió en MeOH (0,1 ml), THF (0,1 ml) y agua (0,1 ml). Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (0,1 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 4 horas hasta que no se observó material de partida mediante el análisis por CLEM. La reacción se diluyó con agua y EtOAc, se acidificó a pH 5 con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado (**E-4**).

10 Los datos de espectrometría de masas para el Compuesto de Referencia 2-30, Compuesto de Referencia 2-64, Compuesto de Referencia 2-73, Compuesto de Referencia 2-87, Compuesto de Referencia 2-88, Compuesto de Referencia 2-97, Compuesto 2-107 y el Compuesto de Referencia 2-121, se muestran en la Tabla 1-4. Notas:

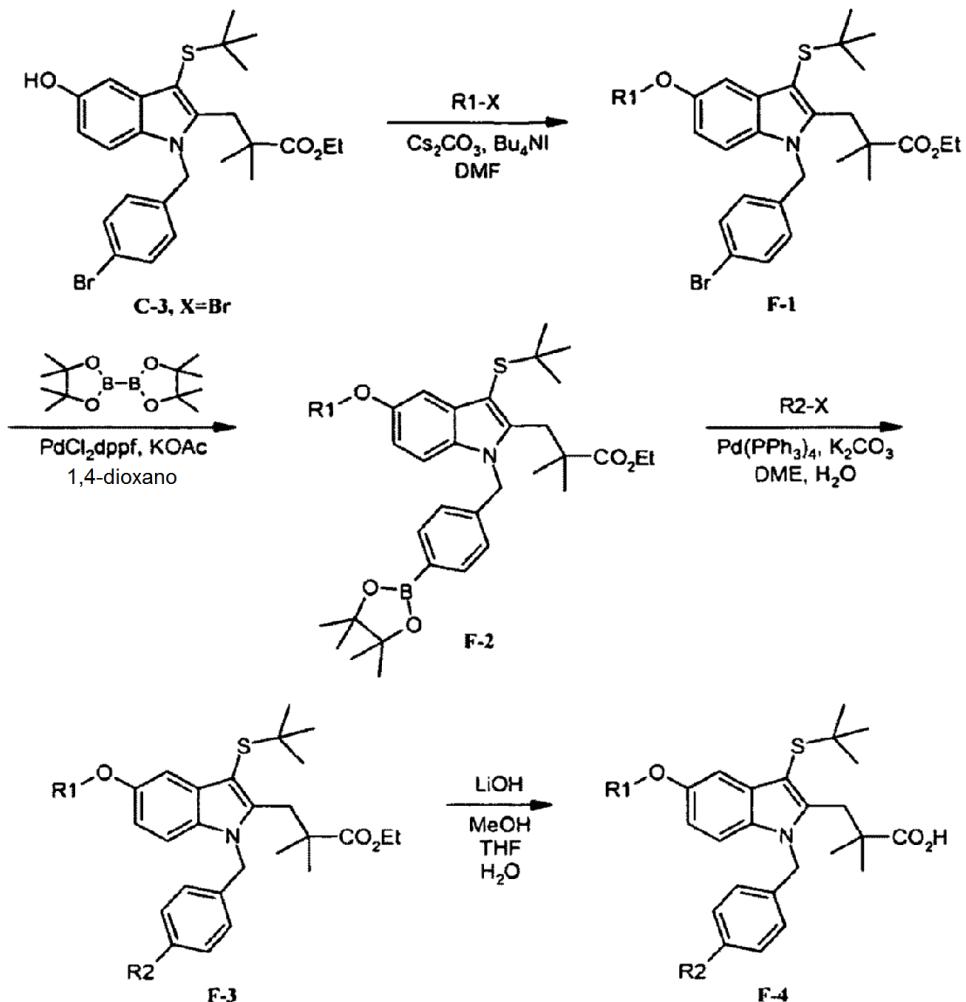
15 Para el Compuesto de Referencia 2-64, las Etapas 2 y 3 se realizaron en el orden inverso.

Para el Compuesto de Referencia 2-87, durante la Etapa 3, el 5-cianopiridilo en el precursor también se hidrolizó, dando el 5-carbamoilpiridilo en el producto final.

Para el Compuesto de Referencia 2-88, las Etapas 2 y 3 se realizaron en el orden inverso.

20 Para el Compuesto de Referencia 2-97, durante la Etapa 3, el 6-cianopiridilo en el precursor también se hidrolizó, dando el 6-carbamoilpiridilo en el producto final.

Esquema F:



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

El Compuesto de Referencia 2-1, Compuesto de Referencia 2-2, Compuesto de Referencia 2-3, Compuesto de Referencia 2-4, Compuesto de Referencia 2-5, Compuesto de Referencia 2-6, Compuesto de Referencia 2-7, Compuesto de Referencia 2-17, Compuesto de Referencia 2-18, Compuesto de Referencia 2-20, Compuesto de Referencia 2-34, Compuesto de Referencia 2-39, Compuesto de Referencia 2-41, Compuesto de Referencia 2-43, Compuesto de Referencia 2-47, Compuesto de Referencia 2-55, Compuesto de Referencia 2-65, Compuesto de Referencia 2-67, Compuesto de Referencia 2-68, Compuesto de Referencia 2-90, Compuesto de Referencia 2-91, Compuesto de Referencia 2-92, Compuesto de Referencia 2-93, Compuesto de Referencia 2-94, Compuesto de Referencia 2-95, Compuesto de Referencia 2-96, Compuesto de Referencia 2-98, Compuesto de Referencia 2-102, Compuesto de Referencia 2-103, Compuesto de Referencia 2-105, Compuesto de Referencia 2-106, Compuesto de Referencia 2-109, Compuesto de Referencia 2-110, Compuesto de Referencia 2-111, Compuesto de Referencia 2-112, Compuesto de Referencia 2-113, Compuesto de Referencia 2-114, Compuesto de Referencia 2-115, Compuesto de Referencia 2-116, Compuesto de Referencia 2-117, Compuesto de Referencia 2-118, Compuesto de Referencia 2-119, Compuesto de Referencia 2-120, Compuesto de Referencia 2-125, Compuesto de Referencia 2-126, Compuesto de Referencia 2-127, Compuesto de Referencia 2-128, Compuesto de Referencia 2-129, Compuesto de Referencia 2-130, Compuesto de Referencia 2-131, Compuesto de Referencia 2-136, Compuesto de Referencia 2-137, Compuesto de Referencia 2-138, Compuesto de Referencia 2-139, Compuesto de Referencia 2-140, Compuesto de Referencia 2-142, Compuesto de Referencia 2-143, Compuesto de Referencia 2-144, Compuesto de Referencia 2-145, Compuesto de Referencia 2-146, Compuesto de Referencia 2-147, Compuesto de Referencia 2-157, Compuesto de Referencia 2-158, Compuesto de Referencia 2-159, Compuesto de Referencia 2-160, Compuesto de Referencia 2-161, Compuesto de Referencia 2-162, Compuesto de Referencia 2-164, Compuesto de Referencia 2-165, Compuesto de Referencia 2-166, Compuesto de Referencia 2-167, Compuesto de Referencia 2-168, Compuesto de Referencia 2-169, Compuesto de Referencia 2-171, Compuesto de Referencia 2-172, Compuesto de Referencia 2-173, Compuesto de Referencia 2-174, Compuesto de Referencia 2-175, Compuesto de Referencia 2-176, Compuesto de Referencia 2-177, Compuesto de Referencia 2-178, Compuesto de Referencia 2-179, Compuesto de Referencia 2-180, Compuesto de Referencia 2-181, Compuesto de Referencia 2-182, Compuesto de Referencia 2-185, Compuesto de Referencia 2-186 y el Compuesto de Referencia 2-187, se prepararon como se muestra en el Esquema F. Un ejemplo ilustrativo detallado de las condiciones de reacción que se han mostrado en el Esquema F se describe para la síntesis de ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto de Referencia 2-140).

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-[1-(4-bromo-bencil)-3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

A éster etílico del ácido 3-[1-(4-Bromo-bencil)-3-terc-butilsulfanil-5-hidroxi-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (**C-3**; 2,0 g, 3,9 mmol) en MeCN (25 ml) se le añadió 2-bromometil-6-fluoro-quinolina (1,0 g, 4,2 mmol) y Cs₂CO₃ (2,5 g, 7,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual el análisis por CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El

residuo se recristalizó en EtOAc:hexano, dando el producto deseado (**F-1**, 1,9 g). El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 15% en hexanos), dando 1 g más de **F-1**.

Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

5 **F-1** (1,0 g, 1,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (Combi-Blocks; 1,1 g, 4,3 mmol) y KOAc (0,44 g, 4,5 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (15 ml) y se desgasificaron con N₂ durante 10 minutos en un recipiente cerrado herméticamente. Se añadió PdCl₂dppf (0,13 g, 0,16 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó 10 minutos más con N₂. El recipiente se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 20% en hexanos), dando el producto deseado (**F-2**).

10 **Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico**

15 **F-2** (0,25 g, 0,35 mmol), 2-bromo-6-metoxipiridina (0,09 g, 0,48 mmol) y K₂CO₃ (0,15 g, 1,05 mmol) se disolvieron en DME (3,5 l) y agua (1,8 ml) y se desgasificaron con N₂ durante 10 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,06 g, 0,05 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 10 minutos más. La solución se calentó a 85 °C durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 25% en hexanos), dando el producto deseado (**F-3**).

20 **Etapa 4: Ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico**

25 **F-3** (0,22 g, 0,31 mmol) se disolvió en MeOH (1,5 ml), THF (3 ml) y agua (1,5 l). Se añadió hidróxido de litio (0,08 g, 1,9 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 3,5 horas hasta que no se observó material de partida mediante el análisis por TLC. La reacción se diluyó con agua, se acidificó a pH 5 con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado (**F-4**).

30 Los datos de espectrometría de masas para el Compuesto de Referencia 2-1, Compuesto de Referencia 2-2, Compuesto de Referencia 2-3, Compuesto de Referencia 2-4, Compuesto de Referencia 2-5, Compuesto de Referencia 2-6, Compuesto de Referencia 2-7, Compuesto de Referencia 2-17, Compuesto de Referencia 2-18, Compuesto de Referencia 2-20, Compuesto de Referencia 2-34, Compuesto de Referencia 2-39, Compuesto de Referencia 2-41, Compuesto de Referencia 2-43, Compuesto de Referencia 2-47, Compuesto de Referencia 2-55, Compuesto de Referencia 2-65, Compuesto de Referencia 2-67, Compuesto de Referencia 2-68, Compuesto de Referencia 2-90, Compuesto de Referencia 2-91, Compuesto de Referencia 2-92, Compuesto de Referencia 2-93, Compuesto de Referencia 2-94, Compuesto de Referencia 2-95, Compuesto de Referencia 2-96, Compuesto de Referencia 2-98, Compuesto de Referencia 2-102, Compuesto de Referencia 2-103, Compuesto de Referencia 2-105, Compuesto de Referencia 2-106, Compuesto de Referencia 2-109, Compuesto de Referencia 2-110, Compuesto de Referencia 2-111, Compuesto de Referencia 2-112, Compuesto de Referencia 2-113, Compuesto de Referencia 2-114, Compuesto de Referencia 2-115, Compuesto de Referencia 2-116, Compuesto de Referencia 2-117, Compuesto de Referencia 2-118, Compuesto de Referencia 2-119, Compuesto de Referencia 2-120, Compuesto de Referencia 2-125, Compuesto de Referencia 2-126, Compuesto de Referencia 2-127, Compuesto de Referencia 2-128, Compuesto de Referencia 2-129, Compuesto de Referencia 2-130, Compuesto de Referencia 2-131, Compuesto de Referencia 2-136, Compuesto de Referencia 2-137, Compuesto de Referencia 2-138, Compuesto de Referencia 2-139, Compuesto de Referencia 2-140, Compuesto de Referencia 2-142, Compuesto de Referencia 2-143, Compuesto de Referencia 2-144, Compuesto de Referencia 2-145, Compuesto de Referencia 2-146, Compuesto de Referencia 2-147, Compuesto de Referencia 2-157, Compuesto de Referencia 2-158, Compuesto de Referencia 2-159, Compuesto de Referencia 2-160, Compuesto de Referencia 2-161, Compuesto de Referencia 2-162, Compuesto de Referencia 2-164, Compuesto de Referencia 2-165, Compuesto de Referencia 2-166, Compuesto de Referencia 2-167, Compuesto de Referencia 2-168, Compuesto de Referencia 2-169, Compuesto de Referencia 2-171, Compuesto de Referencia 2-172, Compuesto de Referencia 2-173, Compuesto de Referencia 2-174, Compuesto de Referencia 2-175, Compuesto de Referencia 2-176, Compuesto de Referencia 2-177, Compuesto de Referencia 2-178, Compuesto de Referencia 2-179, Compuesto de Referencia 2-180, Compuesto de Referencia 2-181, Compuesto de Referencia 2-182, Compuesto de Referencia 2-185, Compuesto de Referencia 2-186 y el Compuesto de Referencia 2-187, se muestran en las Tablas 1-4.

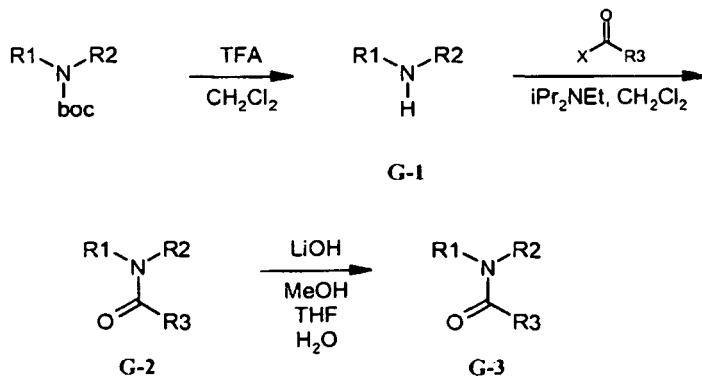
55 Notas:

Para el Compuesto de Referencia 2-17, durante la Etapa 4, el 6-metoxipiridazinilo en el precursor también se hidrolizó, dando el 6-hidroxipiridazinilo en el producto final.

Para el Compuesto de Referencia 2-172, después de la Etapa 2, el 3-terc-butilsulfanilo en el precursor se oxidó con ácido m-cloroperoxibenzoico, dando el 2-metilpropano-2-sulfonilo en el producto final.

Para el Compuesto de Referencia 2-173, después de la Etapa 2, el resto de 3-terc-butilsulfanilo en el precursor se oxidó con ácido m-cloroperoxibenzoico, dando el resto de 2-metilpropano-2-sulfinilo en el producto final.

5 **Esquema G:**



Ejemplo 7: Ácido 3-{5-((S)-1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilmetoxi)-3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-[(S)-1-(2,3-dihidro-1H-indol-2-il)metoxi]-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

10 Se disolvió (S)-éster terc-butílico del ácido 2-{3-terc-butilsulfanil-2-(2-eticocarbonil-2-metil-propil)-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-1H-indol-5-iloximetil}-2,3-dihidro-indolo-1-carboxílico (0,23 g, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml). Se añadió TFA (1,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos hasta que no se observó material de partida mediante el análisis por TLC. La solución se concentró al vacío, y el producto en bruto (**G-1**) se usó sin purificación adicional.

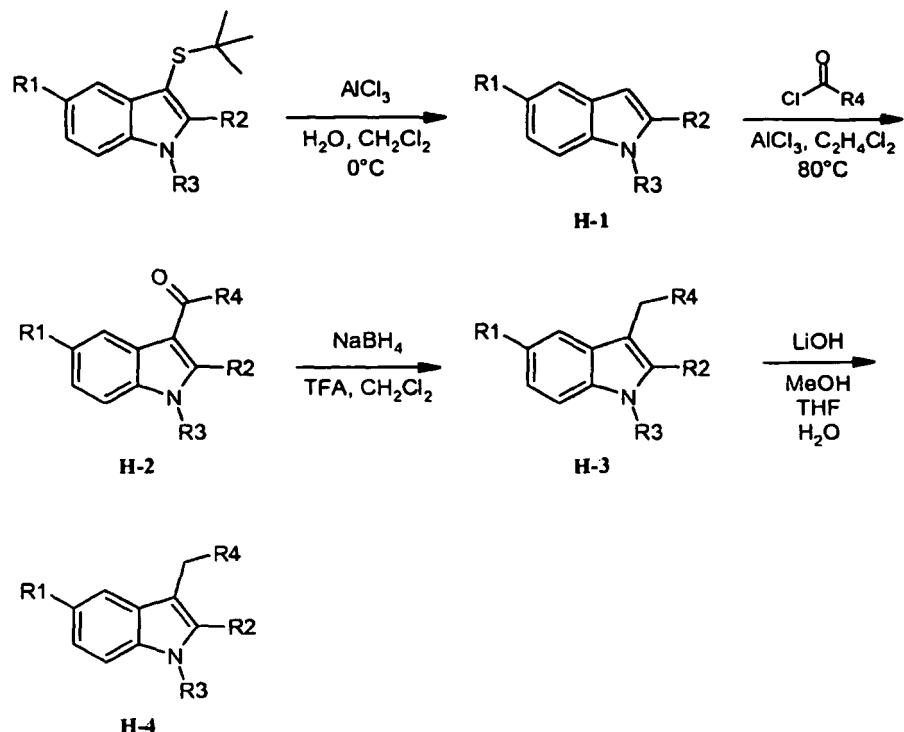
Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-{5-((S)-1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilmetoxi)-3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

15 **G-1** (0,30 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml). Se añadió diisopropiletilamina (0,5 ml) seguido de anhídrido acético (33 ul, 0,35 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se observó material de partida mediante el análisis por CLEM. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y MeOH, se concentró, se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 , se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, dando el producto deseado (**G-2**).

Etapa 3: Ácido 3-{5-((S)-1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilmetoxi)-3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

20 **G-2** (0,05 g, 0,07 mmol) se disolvió en MeOH (0,5 ml), THF (0,5 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,03 g, 0,7 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 6 horas hasta que no se observó material de partida mediante el análisis por TLC. La reacción se diluyó con agua, se acidificó a pH 5 con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, dando el producto deseado (**G-3**).

Esquema H:



Ejemplo 8: Preparación del Compuesto de Referencia 2-8, Compuesto de Referencia 2-9, Compuesto de Referencia 2-10, Compuesto de Referencia 2-11, Compuesto de Referencia 2-12, Compuesto de Referencia 2-13, Compuesto de Referencia 2-14, Compuesto de Referencia 2-15, Compuesto de Referencia 2-16, Compuesto de Referencia 2-22, Compuesto de Referencia 2-25, Compuesto de Referencia 2-26, Compuesto de Referencia 2-27, Compuesto de Referencia 2-28, Compuesto de Referencia 2-29, Compuesto de Referencia 2-123, Compuesto de Referencia 2-124; Compuesto de Referencia 2-132, Compuesto de Referencia 2-133, Compuesto de Referencia 2-134; Compuesto de Referencia 2-163, Compuesto de Referencia 2-170 y Compuesto de Referencia 2-194.

5 El Compuesto de Referencia 2-8, Compuesto de Referencia 2-9, Compuesto de Referencia 2-10, Compuesto de Referencia 2-11, Compuesto de Referencia 2-12, Compuesto de Referencia 2-13, Compuesto de Referencia 2-14, Compuesto de Referencia 2-15, Compuesto de Referencia 2-16, Compuesto de Referencia 2-22, Compuesto de Referencia 2-25, Compuesto de Referencia 2-26, Compuesto de Referencia 2-27, Compuesto de Referencia 2-28, Compuesto de Referencia 2-29, Compuesto de Referencia 2-123, Compuesto de Referencia 2-124, Compuesto de Referencia 2-132, Compuesto de Referencia 2-133, Compuesto de Referencia 2-134, Compuesto de Referencia 2-163, Compuesto de Referencia 2-170 y el Compuesto de Referencia 2-194, se prepararon como se muestra en el

10 Esquema H. Un ejemplo ilustrativo detallado de las condiciones de reacción que se han mostrado en el Esquema H se describe para la síntesis de ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-ciclobutilmetil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto de Referencia 2-124).

15 El Compuesto de Referencia 2-8, Compuesto de Referencia 2-9, Compuesto de Referencia 2-10, Compuesto de Referencia 2-11, Compuesto de Referencia 2-12, Compuesto de Referencia 2-13, Compuesto de Referencia 2-14, Compuesto de Referencia 2-15, Compuesto de Referencia 2-16, Compuesto de Referencia 2-22, Compuesto de Referencia 2-25, Compuesto de Referencia 2-26, Compuesto de Referencia 2-27, Compuesto de Referencia 2-28, Compuesto de Referencia 2-29, Compuesto de Referencia 2-123, Compuesto de Referencia 2-124, Compuesto de Referencia 2-132, Compuesto de Referencia 2-133, Compuesto de Referencia 2-134, Compuesto de Referencia 2-163, Compuesto de Referencia 2-170 y el Compuesto de Referencia 2-194, se prepararon como se muestra en el Esquema H. Un ejemplo ilustrativo detallado de las condiciones de reacción que se han mostrado en el Esquema H se describe para la síntesis de ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-ciclobutilmetil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Compuesto de Referencia 2-124).

20 **Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico**

25 Se suspendió cloruro de aluminio (0,18 g, 1,37 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) y se añadió lentamente agua (19 μl , 1,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se enfrió a 0 °C. Se añadió éster etílico del ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (0,12 g, 0,17 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que no se observó material de partida por TLC, se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó, dando el producto deseado (H-1).

30 **Etapa 2: Éster etílico del ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-ciclobutancarbonil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico**

35 A H-1 (0,10 g, 0,17 mmol) en dicloroetano (5 ml) se le añadieron cloruro de ciclobutancarbonilo (57 μl , 0,50 mmol) y cloruro de aluminio (0,09 g, 0,66 mmol). La reacción se calentó en una atmósfera de N_2 durante 1,5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con tartrato potásico sódico ac. saturado. La mezcla se extrajo

con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice, dando el producto deseado (**H-2**).

Etapa 3: Éster etílico del ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-ciclobutilmetil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

5 **H-2** (0,05 g, 0,08 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 y se añadió gota a gota borohidruro sódico (0,03 g, 0,8 mmol) en TFA (1 ml) y CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se inactivó con agua y se basificó con gránulos de NaOH sólido. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice, dando el producto deseado (**H-3**).

10 **Etapa 4: Ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-ciclobutilmetil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico**

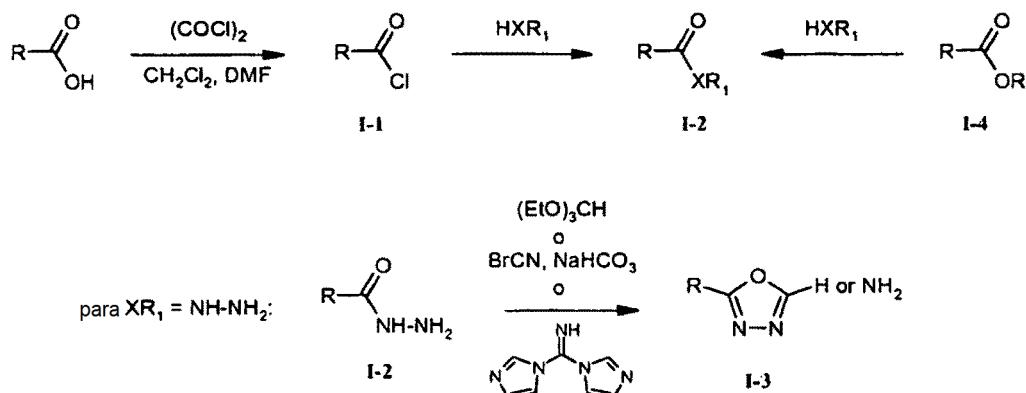
15 **H-3** (0,03 g, 0,04 mmol) se disolvió en MeOH (0,5 ml) y THF (0,5 ml). Se añadió hidróxido de litio ac. (1 N, 0,5 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 4 horas hasta que no se observó material de partida mediante el análisis por CLEM. La reacción se diluyó con agua, se acidificó a pH 5 con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado (**H-4**).

20 Los datos de espectrometría de masas para el Compuesto de Referencia 2-8, Compuesto de Referencia 2-9, Compuesto de Referencia 2-10, Compuesto de Referencia 2-11, Compuesto de Referencia 2-12, Compuesto de Referencia 2-13, Compuesto de Referencia 2-14, Compuesto de Referencia 2-15, Compuesto de Referencia 2-16, Compuesto de Referencia 2-22, Compuesto de Referencia 2-25, Compuesto de Referencia 2-26, Compuesto de Referencia 2-27, Compuesto de Referencia 2-28, Compuesto de Referencia 2-29, Compuesto de Referencia 2-123, Compuesto de Referencia 2-124, Compuesto de Referencia 2-132, Compuesto de Referencia 2-133, Compuesto de Referencia 2-134, Compuesto de Referencia 2-163, Compuesto de Referencia 2-170 y Compuesto de Referencia 2-194, se muestran en las Tablas 1-4.

25 Notas:

30 Para el Compuesto de Referencia 2-8, únicamente se realizaron las Etapas 1, 2 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-9, únicamente se realizaron las Etapas 1 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-10, únicamente se realizaron las Etapas 1, 2 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-11, únicamente se realizaron las Etapas 1 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-12, únicamente se realizaron las Etapas 1, 2 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-13, únicamente se realizaron las Etapas 1, 2 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-14, únicamente se realizaron las Etapas 1, 2 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-15, únicamente se realizaron las Etapas 1, 2 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-16, únicamente se realizaron las Etapas 1, 2 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-25, únicamente se realizaron las Etapas 1 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-26, únicamente se realizaron las Etapas 1, 2 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-27, únicamente se realizaron las Etapas 1 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-28, únicamente se realizaron las Etapas 1, 2 y 4. Para el Compuesto de Referencia 2-123, únicamente se realizaron las Etapas 1, 2 y 4.

35 **Esquema I:**



40 Ejemplo 9: Preparación del Compuesto de Referencia 1-1, Compuesto de Referencia 1-3, Compuesto de Referencia 1-7, Compuesto de Referencia 1-8, Compuesto de Referencia 1-9, Compuesto de Referencia 1-10, Compuesto de Referencia 1-11, Compuesto de Referencia 1-12, Compuesto de Referencia 1-13, Compuesto de Referencia 1-14 y Compuesto de Referencia 1-15.

El Compuesto de Referencia 1-1, Compuesto de Referencia 1-3, Compuesto de Referencia 1-7, Compuesto de Referencia 1-8, Compuesto de Referencia 1-9, Compuesto de Referencia 1-10, Compuesto de Referencia 1-11,

Compuesto de Referencia 1-12, Compuesto de Referencia 1-13, Compuesto de Referencia 1-14 y el Compuesto de Referencia 1-15, se prepararon como se ha representado en el Esquema 1. Un ejemplo ilustrativo detallado de las condiciones de reacción que se han mostrado en el Esquema H se describe para la síntesis de 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-clorobencil)-5-isopropil-1H-indol-2-il]-N-(2-hidroxi-ethyl)-2,2-dimetil-propionamida.

5 **Etapa 1: Cloruro de 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-isopropil-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionilo**

A ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-isopropil-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos 5.081.138 expedida el 14 de enero de 1992; 0,25 g, 0,53 mmol) suspendido en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (48 μl , 0,56 mmol) y DMF catalítica. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se concentró, dando I-1, que se usó sin purificación adicional.

10 **Etapa 2: 3-[3-terc-Butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-isopropil-1H-indol-2-il]-W-(2-hidroxi-ethyl)-2,2-dimetil-propionamida**

A I-1 (0,18 mmol) en CH_2Cl_2 se le añadieron trietilamina (0,1 ml, 0,70 mmol) y 2-aminoetanol (10 μl , 0,19 mmol). La reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, después se concentró y se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:hexanos), dando el producto deseado (I-2).

15 **Etapa 3: 5-[4-[3-terc-Butilsulfanil-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-indol-1-ilmetil]-fenil }-1,3,4]oxadiazol-2-ilamina**

A hidrazida del ácido 4-[3-terc-Butilsulfanil-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-indol-1-ilmetil]-benzoico (0,05 g, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió C-(Di-imidazol-1-il)-metilenoamina (0,08 g, 0,50 mmol), y la reacción se calentó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc:hexano), dando el producto deseado.

20 Los datos de espectrometría de masas para el Compuesto de Referencia 1-1, Compuesto de Referencia 1-7, Compuesto de Referencia 1-8, Compuesto de Referencia 1-9, Compuesto de Referencia 1-10, Compuesto de Referencia 1-11, Compuesto de Referencia 1-12, Compuesto de Referencia 1-13 y Compuesto de Referencia 1-14, se muestran en las Tablas 1-4. Los datos de RMN para el Compuesto de Referencia 1-3 se muestran a continuación.

Notas:

25 Para el Compuesto de Referencia 1-3, RMN ^1H (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).

30 Para el Compuesto de Referencia 1-7, durante la Etapa 3, la hidrazida I-2 se convirtió en el 1,3,4-oxadiazol-2-ilo I-3 usando ortoformato de trietilo.

35 Para el Compuesto de Referencia 1-8, i) la hidrazida I-2 se hizo directamente a partir del éster I-4, ii) durante la Etapa 3, la hidrazida I-2 se convirtió en 1,3,4-oxadiazol-2-ilo I-3 usando ortoformato de trietilo.

40 Para el Compuesto de Referencia 1-9, i) hidrazida I-2 se hizo directamente a partir del éster I-4, ii) durante la Etapa 3, la hidrazida I-2 se convirtió en la 1,3,4-oxadiazol-2-ilamina I-3 usando bromuro de cianógeno y bicarbonato sódico.

45 Para el Compuesto de Referencia 1-14, durante la Etapa 3, la hidrazida I-2 se convirtió en la 1,3,4-oxadiazol-2-ilamina I-3 usando C-(di-imidazol-1-il)-metilenoamina.

10: Ensayos de unión a FLAP

A continuación se indica un ejemplo no limitante de dicho ensayo de unión a FLAP:

50 Se resuspendieron sedimentos concentrados de células polimorfonucleares humanas ($1,8 \times 10^9$ células) (Biological Speciality Corporation), se realizó la lisis y se prepararon como se describe (Charleson y col. Mol. Pharmacol, 41, 873-879, 1992). Se resuspendieron 100.000 x g de membranas sedimentadas en tampón de ensayo Tris-Tween (Tris HCl 100 mM, pH 7,4, NaCl 140 mM, EDTA 2mM, DTT 0,5 mM, glicerol al 5%, Tween 20 al 0,05%) para producir una concentración de proteína de 50-100 ug/ml. A una placa Millipore de 96 pocillos se añadió una suspensión de membrana 10 μl , tampón Tris-Tween 78 μl , ^3H MK886 o ^3H ácido 3-[5-(pirid-2-ilmetoxi)-3-terc-butilio-1-benzil-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionico (o derivado de ^{125}I MK591 (Eggler y col, J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1994, vXXXIV, 1147)) 10 μl hasta ~30.000 rpm, inhibidor 2 μl y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de incubación se añadió tampón de lavado enfriado con hielo 100 μl . Despues las placas se filtraron y se lavaron 3x con tampón Tris-Tween enfriado con hielo 200 μl , se selló la parte inferior del centelleo, se añadió centelleo 100 μl , se agitó durante 15 minutos y después se realizó el recuento en un TopCount. La unión específica se determinó según se define como unión radioactiva total menos unión no específica en presencia de MK886 10 μM . Los valores CI50 se determinaron usando análisis de curvas de valoración de fármaco con el programa informático Graphpad Prism

55

Ejemplo 11: Ensayo de inhibición de LTB₄ en sangre humana

A continuación se indica un ejemplo no limitante de dicho ensayo de inhibición de LTB₄ en sangre humana:

5 Se extrajo sangre de voluntarios humanos que habían dado su consentimiento en tubos heparinizados y se añadieron alícuotas de 125 µl a pocillos que contenían 2,5 µl de DMSO al 50% (vehículo) o 2,5 µl de fármaco en DMSO al 50%. Las muestras se incubaron durante 15 minutos a 37°C. Se añadieron 2 µl de ionóforo de calcio A23817 (de una reserva de DMSO 50 mM diluida justo antes del ensayo en solución salina equilibrada con Hanks (Invitrogen) a 1,25 mM), la soluciones se mezclaron y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. Las muestras se centrifugaron a 1.000 rpm (~200 x g) durante 10 minutos a 4 °C, se eliminó el plasma y se ensayó una dilución 1:100 para determinar la concentración de LTB₄ usando ELISA (Assay Designs). Las 10 concentraciones de fármaco para conseguir una inhibición del 50% (CI50) de LTB₄ vehículo se determinaron por regresión no lineal (Graphpad Prism) del % de inhibición frente a concentración logarítmica de fármaco.

Ejemplo 12: Ensayo de inflamación peritoneal y edema en rata

A continuación se indica un ejemplo no limitante de dicho ensayo de inflamación peritoneal y edema en rata: la eficacia *in vivo* de inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos se evaluó usando un modelo de rata de inflamación peritoneal. Ratas macho Sprague-Dawley (con un peso de 200 - 300 gramos) recibieron una sola inyección intraperitoneal (i. p.) de solución salina 3 ml que contenía zymosan (5 mg/ml) seguido inmediatamente de una inyección intravenosa (i. v.) de colorante azul Evans (2 ml de solución al 1,5%). Los compuestos se administraron por vía oral (3 ml/kg en vehículo metilcelulosa al 0,5 %) de 2 a 4 horas antes de la inyección de zymosan. De una a 20 dos horas después de la inyección de zymosan, se realizó la eutanasia de las ratas y la cavidad peritoneal se lavó abundantemente con solución salina tamponada con fosfato (PBS) 10 ml. El líquido resultante se centrifugó a 1.200 rpm durante 10 minutos. El edema vascular se evaluó cuantificando la cantidad de colorante azul Evans en el sobrenadante usando un espectrofotómetro (Absorbancia a 610 nm). Las concentraciones de LTB₄ y cisteinil 25 leucotrienos en el sobrenadante se determinaron por ELISA. Las concentraciones del fármaco para conseguir una inhibición de filtración en plasma del 50% (colorante azul Evans) e inhibición de LTB₄ y cisteinil leucotrienos peritoneales pudieron calcularse por regresión no lineal (Graphpad Prism) del % de inhibición frente a concentración logarítmica de fármaco.

Ejemplo 13: ensayo de inhibición de leucocitos humanos

A continuación se indica un ejemplo no limitante de un ensayo de inhibición de leucocitos humanos:

30 Se extrajo sangre de voluntarios humanos que habían dado su consentimiento en tubos heparinizados y se añadió dextrano al 3% y el mismo volumen de solución salina al 0,9%. Después de la sedimentación de eritrocitos se realizó una lisis hipotónica de los eritrocitos restantes y los leucocitos se sedimentaron a 1000 rpm. El sedimento se resuspendió a $1,25 \times 10^5$ células/ml y se separó en alícuotas en pocillos que contenían 2,5 µl de DMSO (vehículo) al 20% o 2,5 µl de fármaco en DMSO al 20%. Las muestras se incubaron durante 5 35 minutos a 37 °C y se añadieron 2 µl de ionóforo de calcio A23817 (desde una reserva de DMSO de 50 mM diluida justo antes del ensayo en solución salina equilibrada con Hanks (Invitrogen) hasta 1,25 mM), las soluciones se mezclaron y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. Las muestras se centrifugaron a 1.000 rpm (~200 x g) durante 10 minutos a 4 °C, el plasma se eliminó y se ensayó una dilución 1:4 para determinar la 40 concentración de LTB₄ usando ELISA (Assay Designs). Las concentraciones de fármaco para conseguir una inhibición del 50% (CI50) de LTB₄ vehículo se determinaron por regresión no lineal (Graphpad Prism) del % de inhibición frente a concentración logarítmica de fármaco. Con este ensayo, los compuestos y los compuestos de referencia presentados en las Tablas I-4 tuvieron ensayos de 1 nM a 5 µm..

Ejemplo 14: composiciones farmacéuticas**Ejemplo 14a: composición parenteral**

45 Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para administración por inyección, se disolvieron 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) en DMSO y después se mezclaron con 10 ml de solución salina estéril al 0,9%. La mezcla se incorporó en una forma unitaria de dosificación adecuada para administración por inyección.

Ejemplo 14b: composición oral.

50 Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se mezclaron 100 mg de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) con 750 mg de almidón. La mezcla se incorporó en una unidad de dosificación oral, tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para administración oral.

Ejemplo 14c: composición sublingual (pastilla dura para chupar)

Para preparar una composición farmacéutica para administración bucal, tal como una pastilla dura para chupar, se mezclaron 100 mg de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) con 420 mg de

azúcar en polvo mezclado con 1,6 ml de jarabe de maíz ligero, agua destilada 2,4 ml y extracto de menta 0,42 ml. La mezcla se combinó cuidadosamente y se vertió en un molde para formar una pastilla para chupar adecuada para administración bucal.

Ejemplo 14d: composición para inhalación

5 Para preparar una composición farmacéutica para administrar por inhalación, se mezclaron 20 mg de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) con 50 mg de ácido cítrico anhídrico y 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%. La mezcla se incorporó en una unidad de administración para inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuado para administración por inhalación.

Ejemplo 14e: composición de gel rectal

10 Para preparar una composición farmacéutica para administración rectal, se mezclaron 100 mg de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) con 2,5 g de meticelulosa (1500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 ml de agua purificada. La mezcla del gel resultante se incorporó después en unidades de administración rectal, tales como jeringas, que son adecuadas para la administración rectal.

Ejemplo 14f: composición de gel tópica

15 Para preparar una composición de gel tópica farmacéutica, se mezclaron 100 mg de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol USP purificado. La mezcla de gel resultante se incorporó después en recipientes, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

Ejemplo 14g: composición de solución oftálmica

20 Para preparar una composición de solución oftálmica farmacéutica, se mezclaron 100 mg de un compuesto de cualquiera de Fórmula (G), Fórmula (G-I) o Fórmula (G-II) con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtró usando un filtro de 0,2 micrómetros. La solución isotónica resultante se incorporó después en unidades de administración oftálmica, tal como recipientes oculares, que son adecuados para la administración oftálmica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que es ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico.
- 10 4. Una sal farmacéuticamente aceptable de ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico de acuerdo con la reivindicación 2, que es una sal de adición de ácidos.
- 15 5. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 4, seleccionada entre un clorhidrato, un bromhidrato, un sulfato, un nitrato, un fosfato, un metafosfato, un acetato, un propionato, un hexanoato, un ciclopentanopropionato, un glicolato, un piruvato, un lactato, un malonato, un succinato, un malato, un maleato, un fumarato, un p-toluenosulfonato, un tartarato, un trifluoroacetato, un citrato, un benzoato, un 3-(4-hidroxibenzoil)benzoato, un cinnamato, un mandelato, un arilsulfonato, un metanosulfonato, un etanosulfonato, un 1,2-etanodisulfonato, un 2-hidroxietanosulfonato, un bencenosulfonato, un 2-naftalenosulfonato, un 4-metilbiciclo-[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxilato, un glucoheptonato, un 4,4'-metilenobis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxilato), un 3-fenilpropionato, un trimetilacetato, un butilacetato terciario, un lauril sulfato, un gluconato, un glutamato, un hidroxinaftoato, un salicilato, un estearato y un muconato.
- 20 6. Una sal farmacéuticamente aceptable de ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico de acuerdo con la reivindicación 2, que es una sal de adición de bases.
- 25 7. Una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 6, seleccionada entre una sal de amonio, una sal sódica, una sal potásica, una sal cálcica, una sal magnésica, una sal de una base orgánica seleccionada entre una sal de diciclohexilamina, una sal de N-metil-D-glucamina y una sal de tris(hidroximetil)methylamina y sales con aminoácidos seleccionadas entre una sal de arginina y una sal de lisina.
- 30 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, para su administración oral.
- 35 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como un medicamento.
11. El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de inflamación en un mamífero.
- 40 12. El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria en un mamífero.
13. El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad cardiovascular en un mamífero.
- 45 14. El uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del SNC en un mamífero.
15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de inflamación en un mamífero.
- 50 16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en

el tratamiento de una enfermedad respiratoria en un mamífero.

17. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la enfermedad respiratoria es asma.

5 18. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la enfermedad respiratoria es rinitis.

10 19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

20. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de enfermedad cardiovascular en un mamífero.

15 21. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de un trastorno del SNC en un mamífero.

22. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso de acuerdo con la reivindicación 21 en el que el trastorno del SNC es neuropatía periférica/dolor neuropático.

20 23. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide u osteoartritis en un mamífero.

25 24. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23 en el que el mamífero es un ser humano.

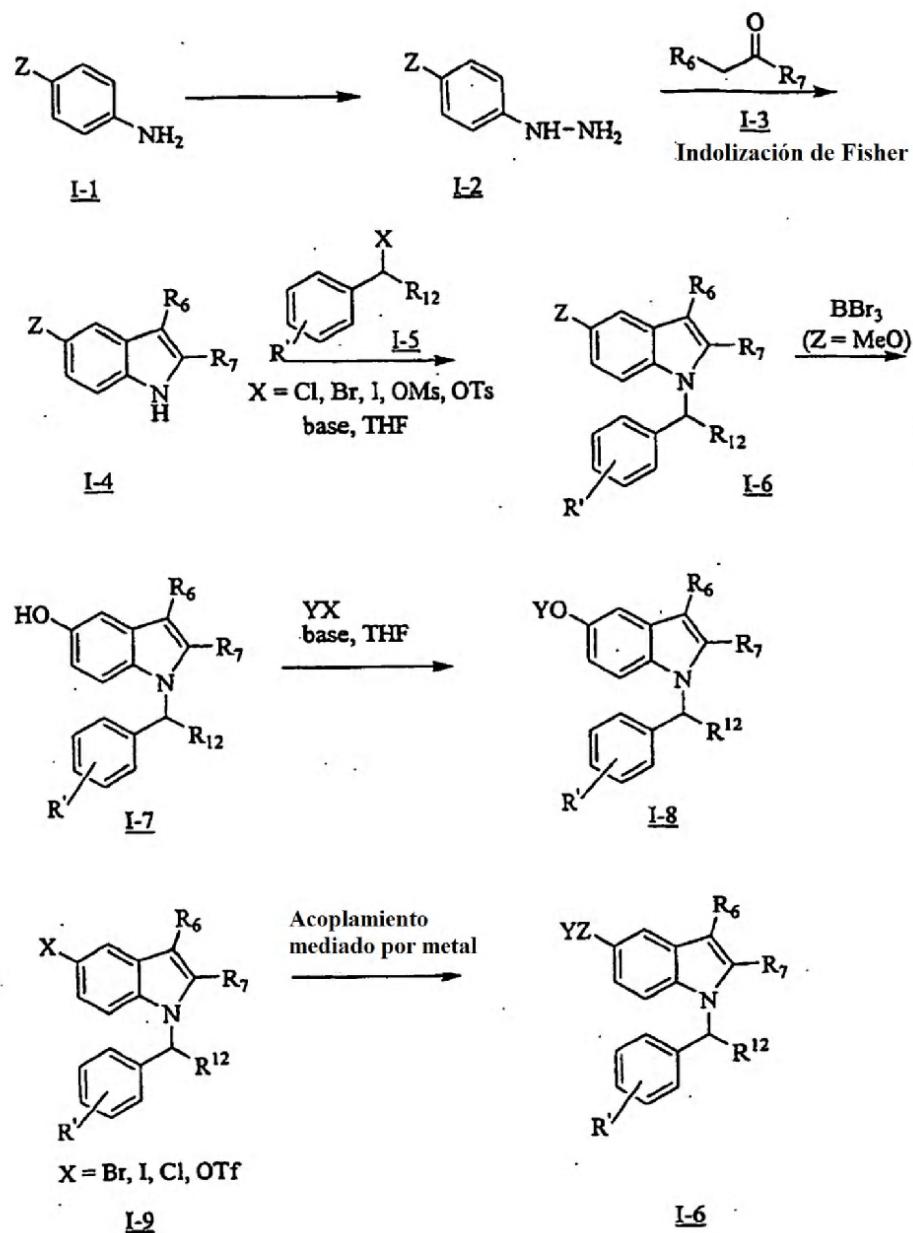
25. Una combinación fija que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un co-agente.

30 26. Una combinación no fija que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un co-agente.

27. Una combinación fija o no fija, de acuerdo con la reivindicación 25 o con la reivindicación 26, en la que el co-agente es un agente antiinflamatorio.

35 28. Una combinación fija o no fija, de acuerdo con la reivindicación 25 ó con la reivindicación 26, en la que el co-agente es un antagonista de receptores de CysLT₁.

29. Una combinación fija o no fija, de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el antagonista de receptores de CysLT₁ se selecciona de zafirlukast, montelukast y pranlukast.

Esquema I**Figura 1**

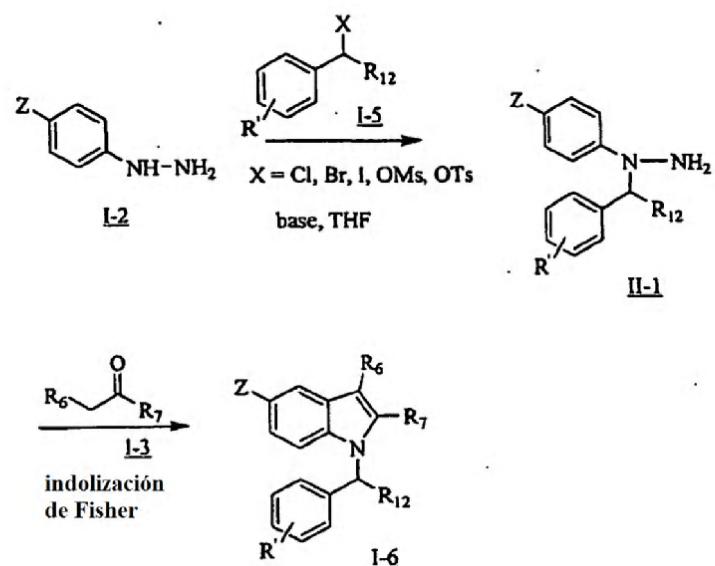
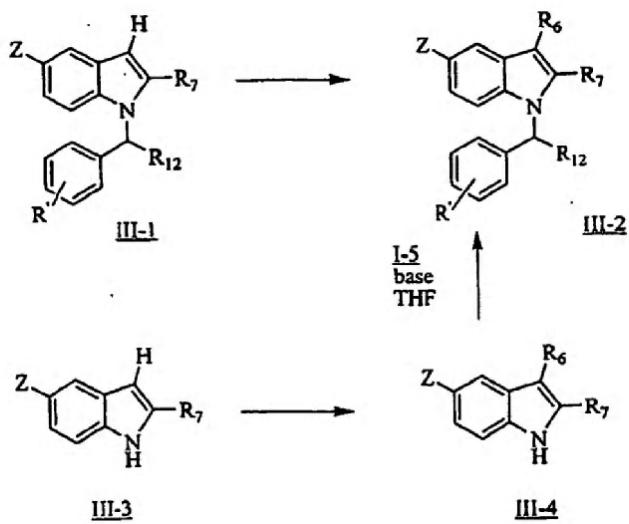
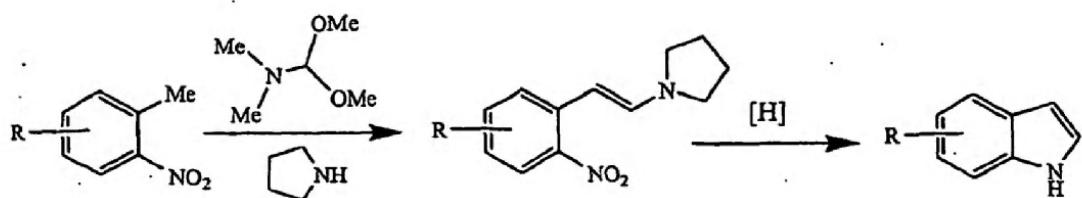
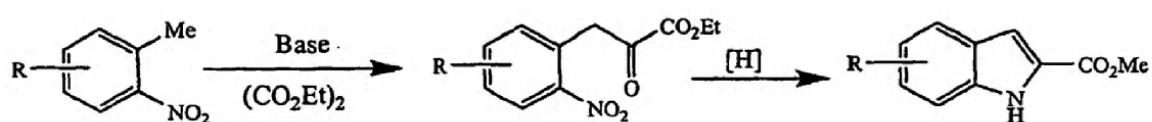
Esquema IIEsquema III

Figura 2

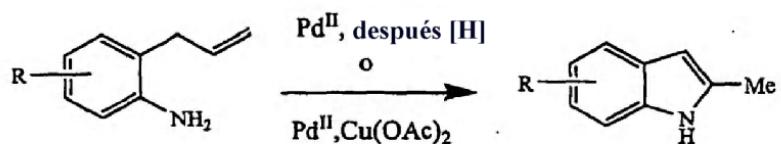
Síntesis de indoles de Batcho-Leimgruber



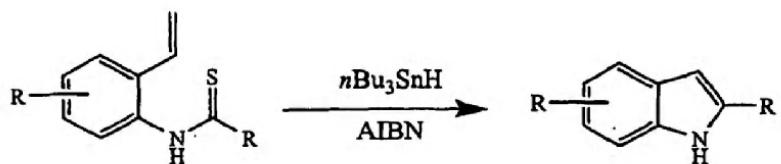
Síntesis de indoles de Reissert



Síntesis de indoles de Hegedus



Síntesis de indoles de Fukuyama



Síntesis de indoles de Sugasawa

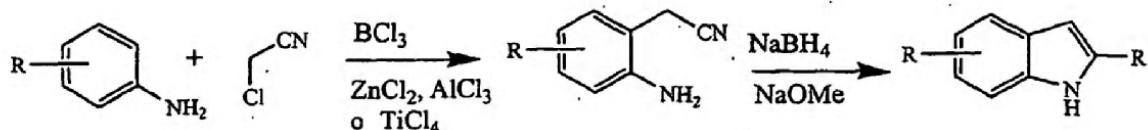
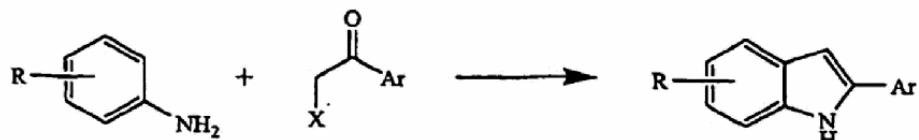
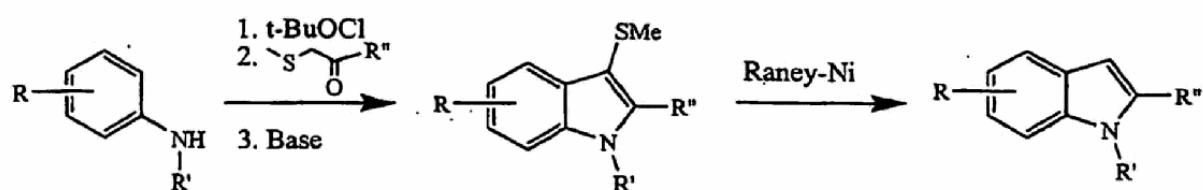


Figura 3

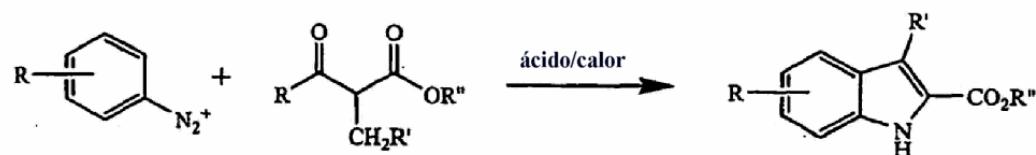
Síntesis de indoles de Bischler



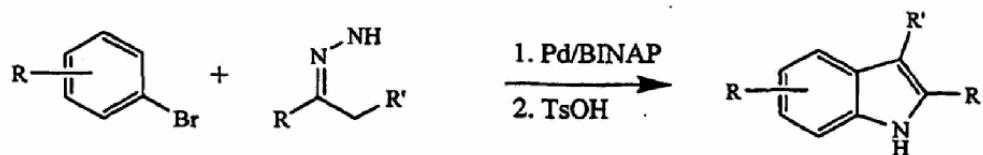
Síntesis de indoles de Gassman



Síntesis de indoles de Japp-Klingemann



Síntesis de indoles de Buchwald



Síntesis de indoles de Larock

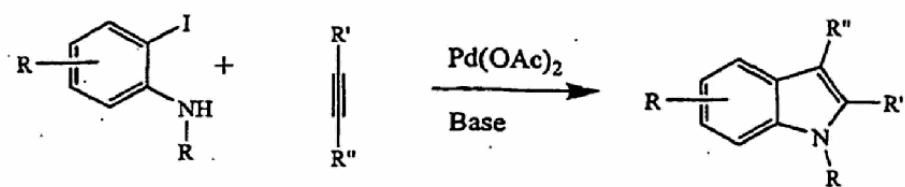
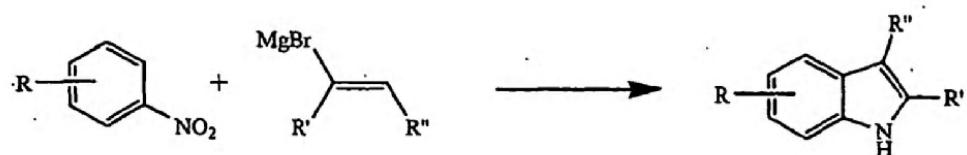
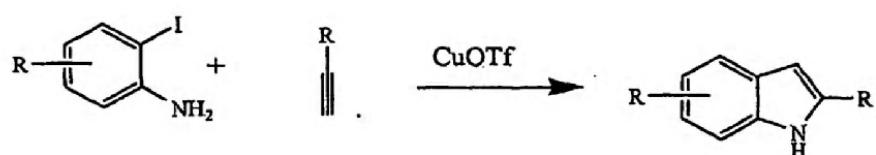


Figura 4

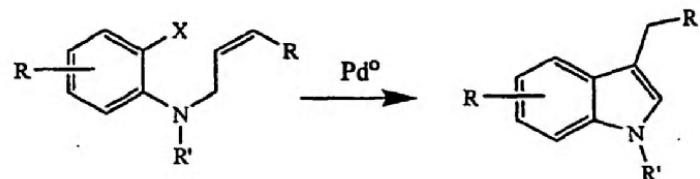
Síntesis de indoles de Bartoli



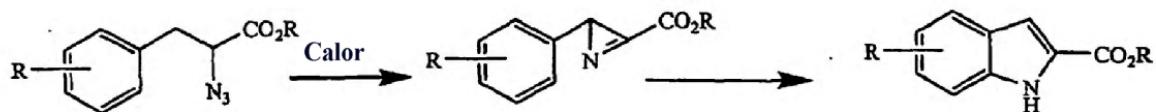
Síntesis de indoles de Castro



Síntesis de indoles de Heck



Síntesis de indoles de Hemetsberger



Síntesis de indoles de Mori-Ban

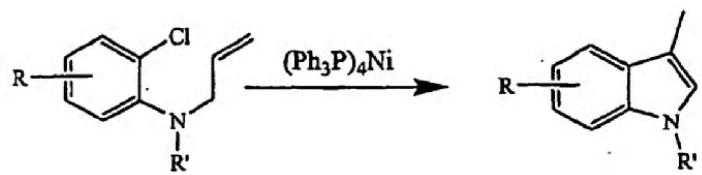
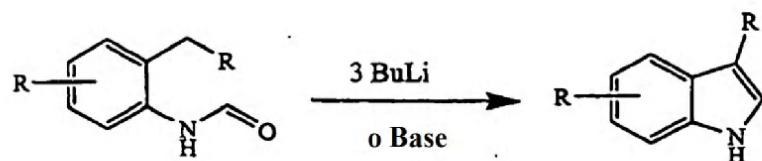
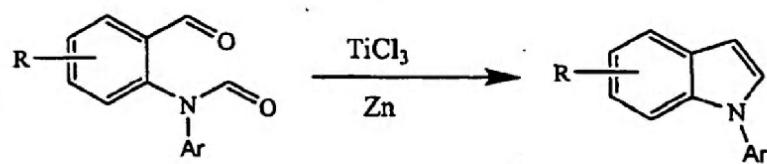


Figura 5

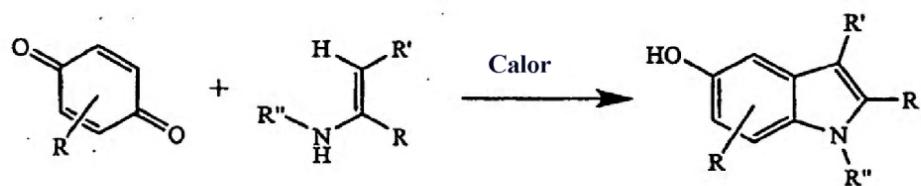
Síntesis de indoles de Madelung



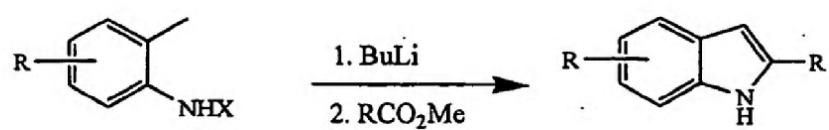
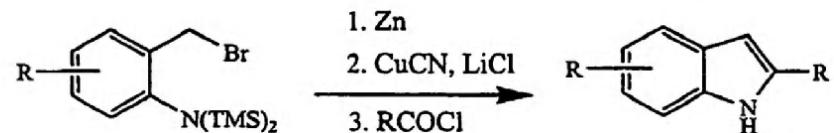
Síntesis de indoles de McMurray



Síntesis de indoles de Nenitzescu



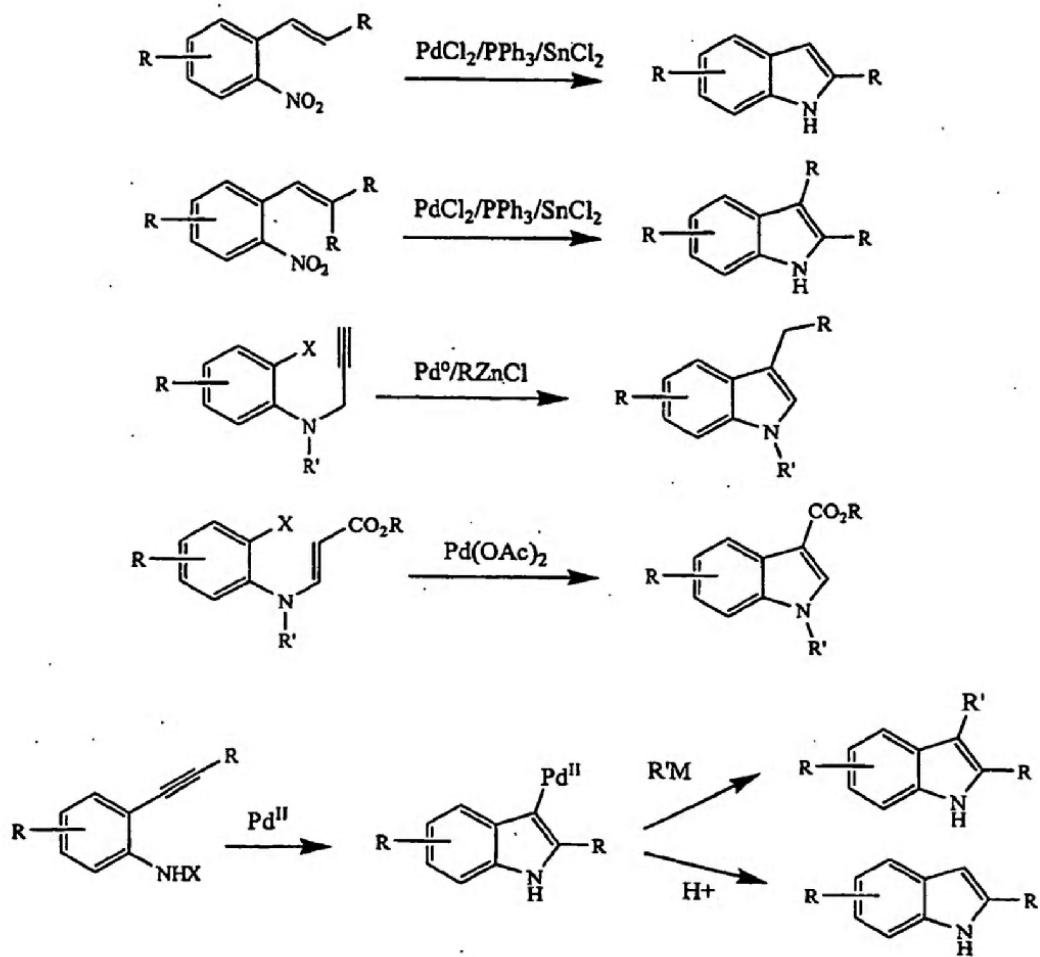
Otras síntesis



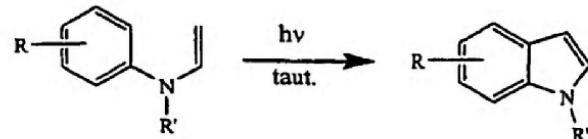
$\text{X} = \text{TMS, Boc}$

Figura 6

Usando paladio



Fotoquímica



Ciclización catalizada por ácido

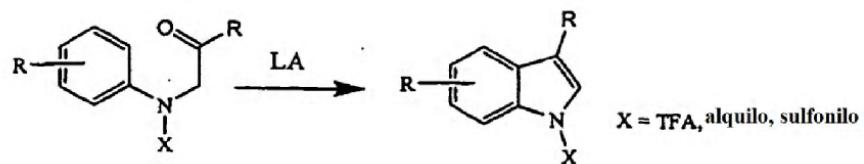


Figura 7

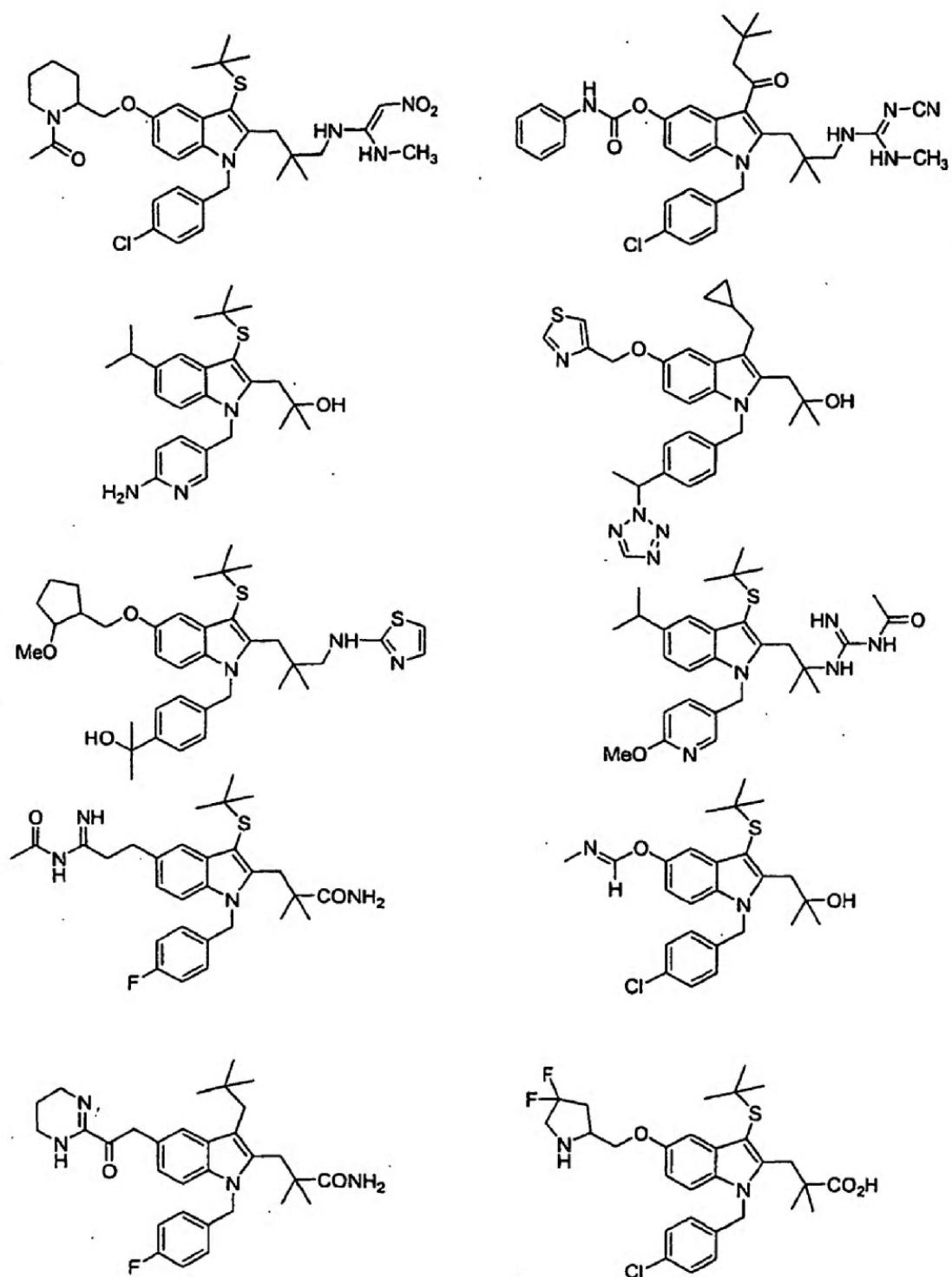


Figura 8

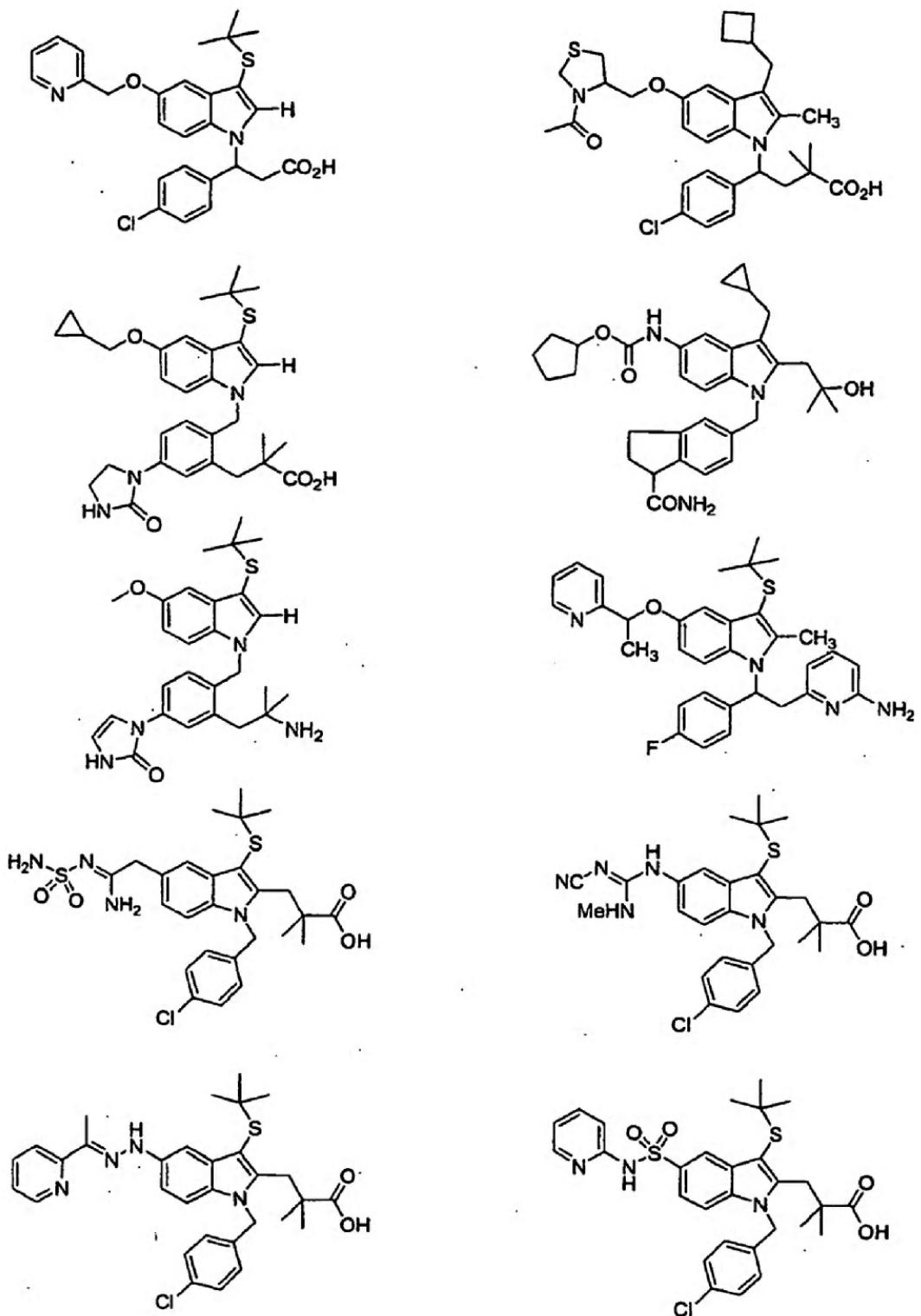
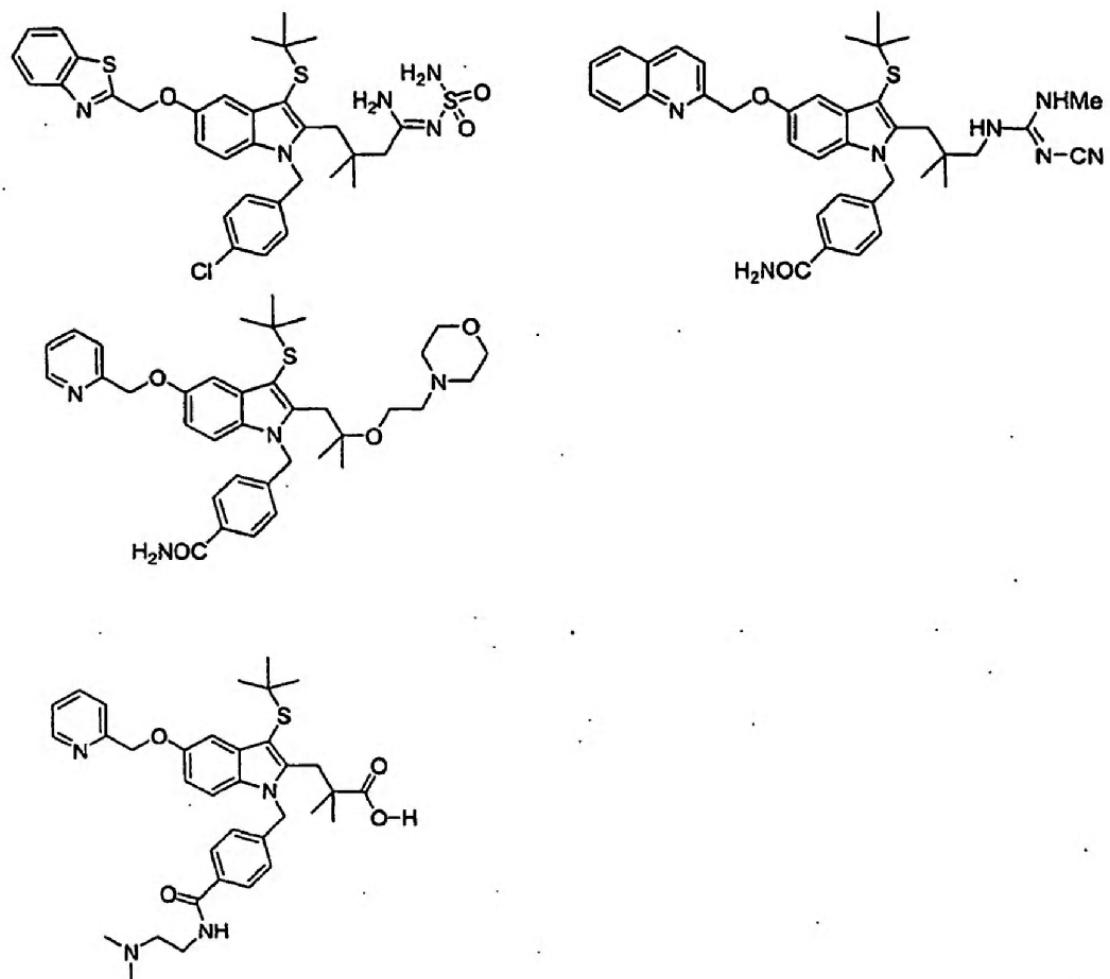


Figura 9

**Figura 10**

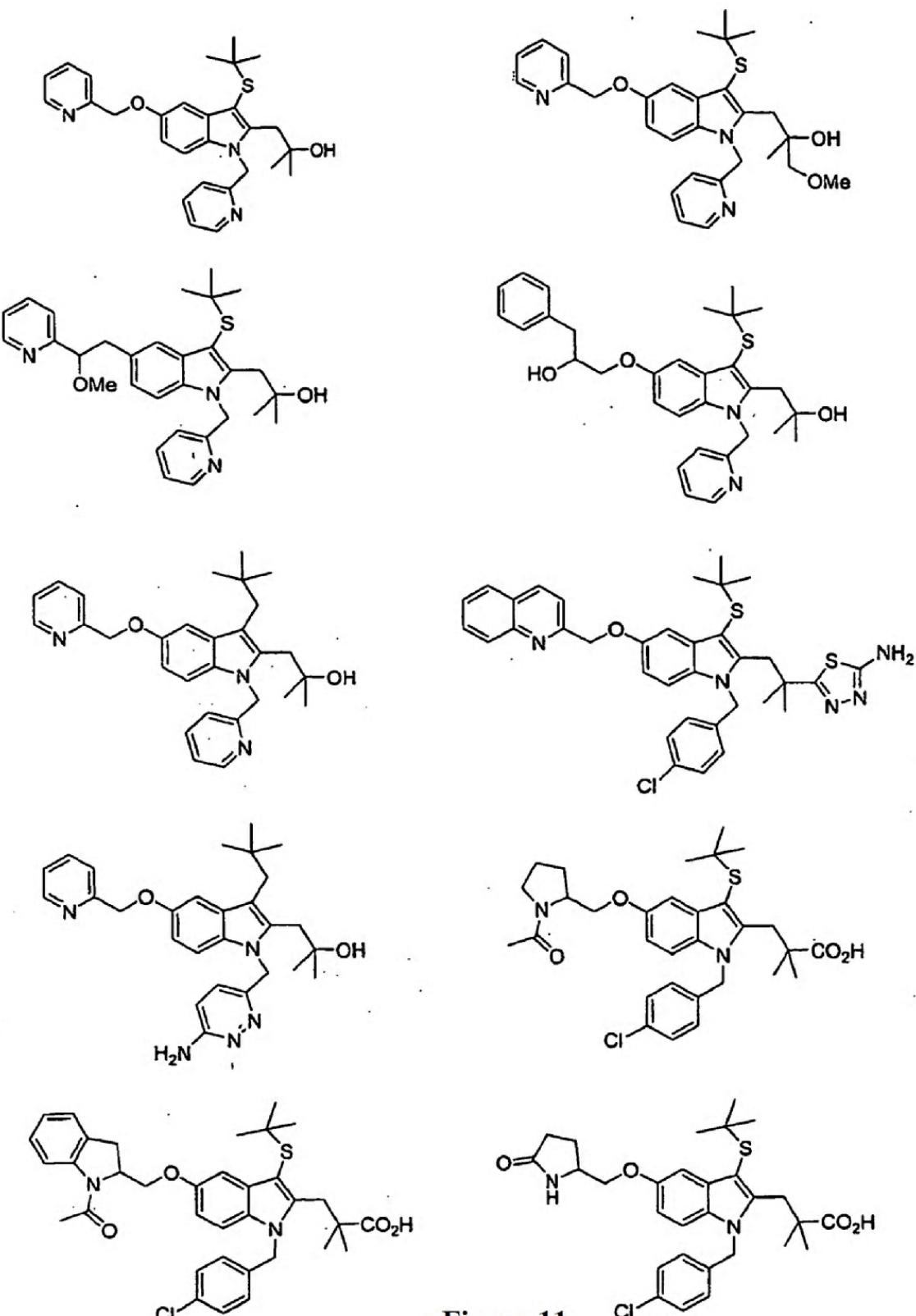


Figura 11

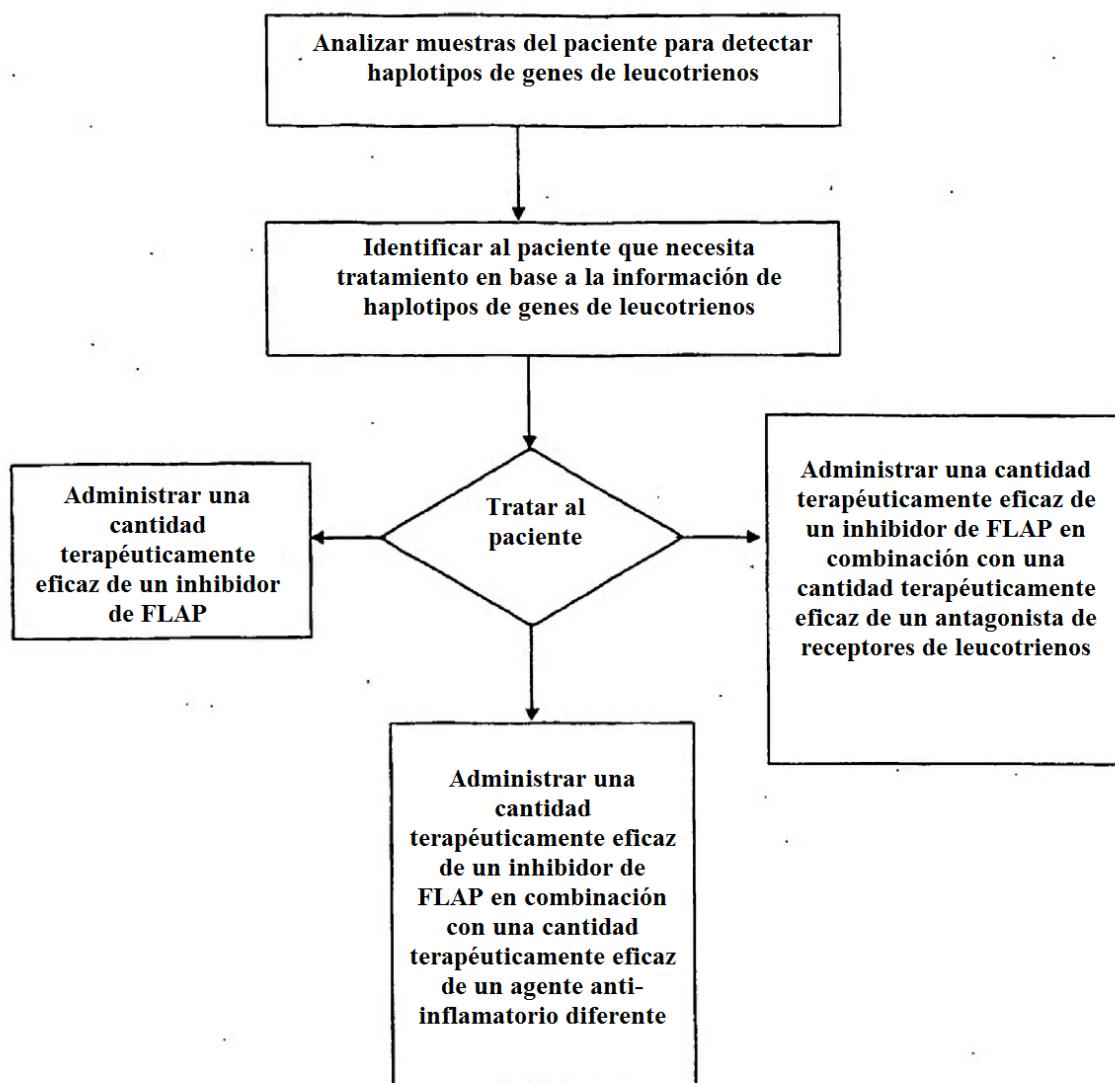


Figura 12

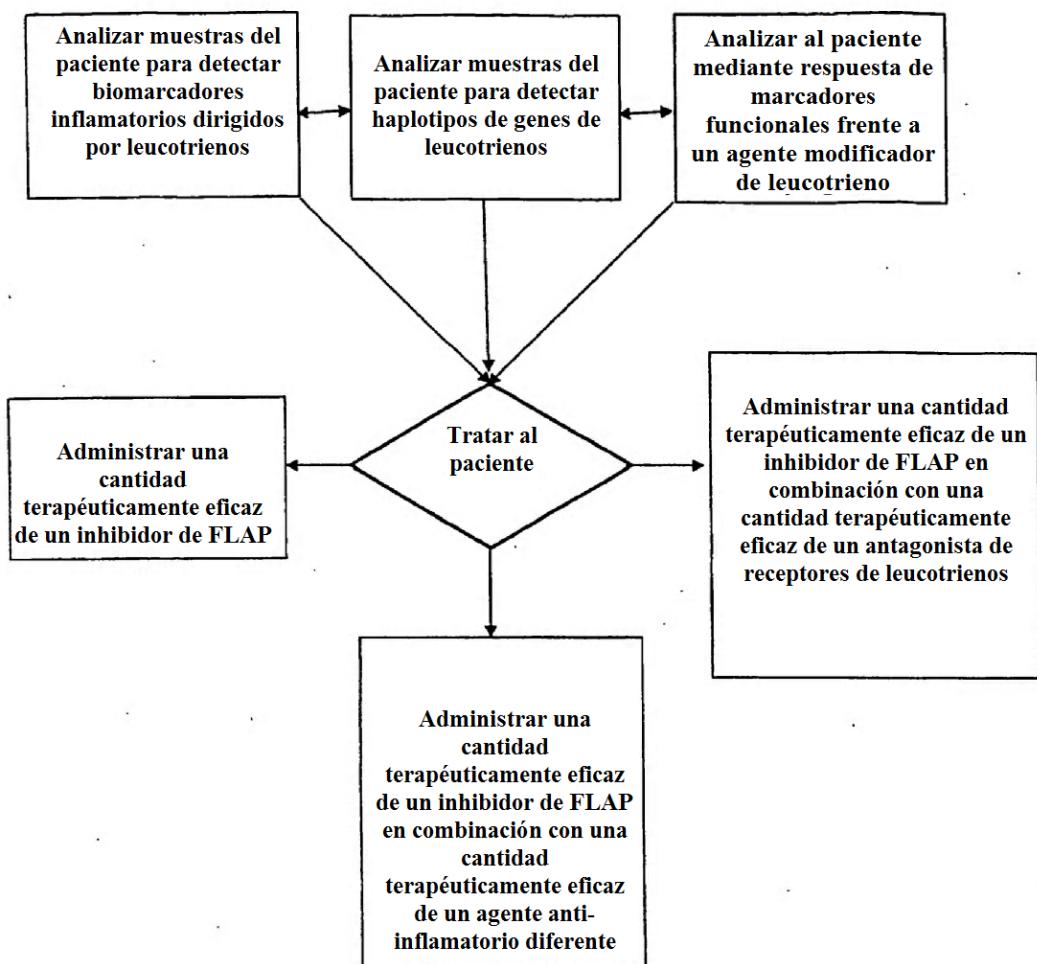


Figura 13

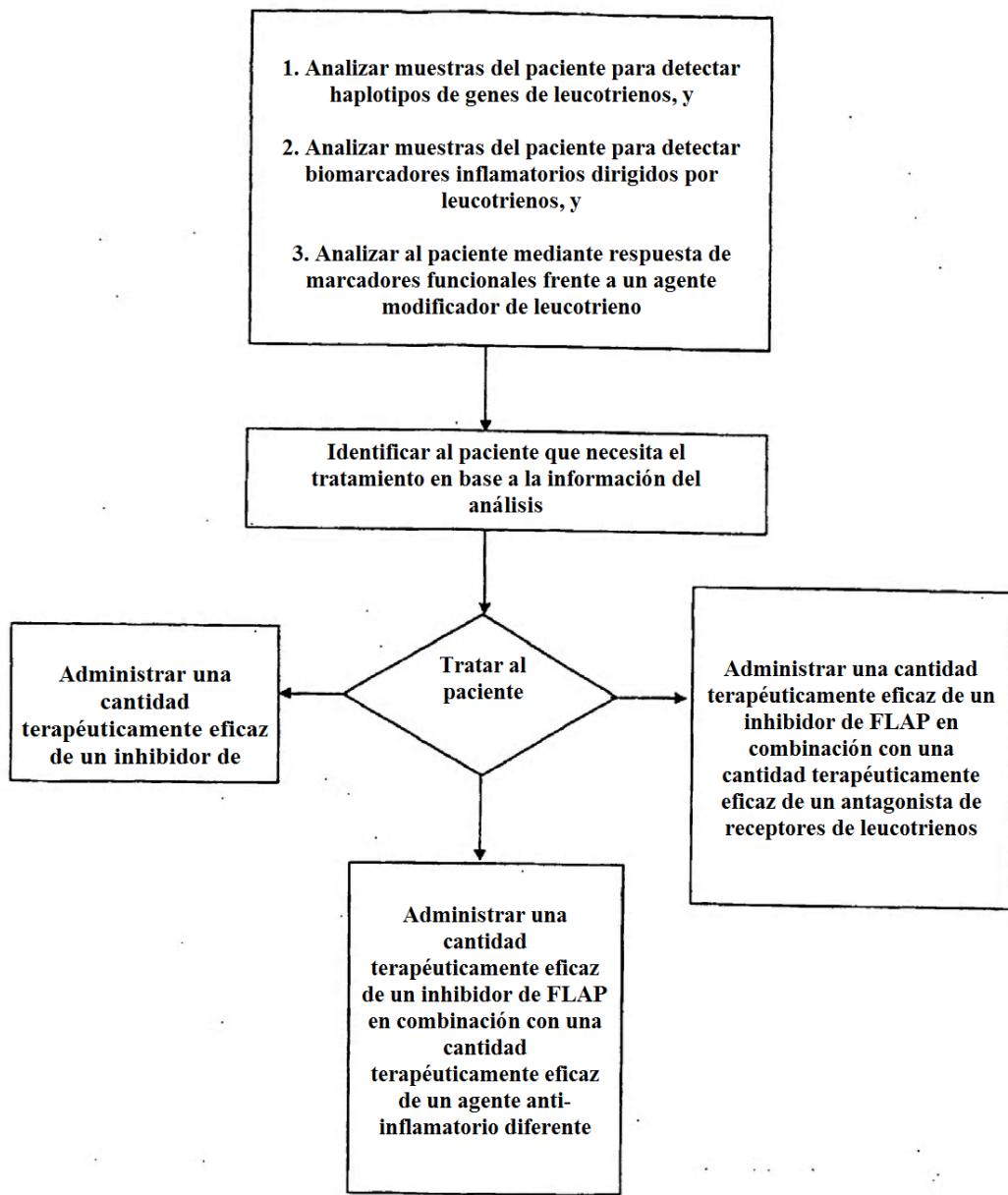


Figura 14