

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 399 702**

(51) Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/52** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2006 E 06816555 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 1933842**

(54) Título: **Inhibidores de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP)**

(30) Prioridad:

**11.10.2005 US 725573 P  
04.10.2006 US 538762**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.04.2013**

(73) Titular/es:

**PANMIRA PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)  
9535 Waples Street, Suite 100  
San Diego, CA 92121, US**

(72) Inventor/es:

**HUTCHINSON, JOHN H.;  
PRASIT, PETPIBOON PESSI;  
MORAN, MARK;  
EVANS, JILLIAN F.;  
ZUNIC, JASMINE ELEANOR y  
STOCK, NICHOLAS SIMON**

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 399 702 T3**

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 proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP)

**Campo de la invención**

En el presente documento se describen compuestos, procedimientos de preparación de tales compuestos, 5 composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden tales compuestos, y procedimientos de uso de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o afecciones asociadas a la actividad de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP).

**Antecedentes de la invención**

- 10 La proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) está asociada a la ruta de la síntesis de leucotrienos. En particular, la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) es responsable de unirse a ácido araquidónico y transferirlo a 5-lipoxigenasa. Véase, por ejemplo, Abramovitz, M. y col., Eur. J. Biochem. 215:105-111 (1993). La 5-lipoxigenasa puede entonces catalizar la oxigenación y deshidratación de dos etapas del ácido araquidónico, convirtiéndolo en el compuesto intermedio 5-HPETE (ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico) y, en presencia de FLAP, convierten el 5-HPETE en leucotrieno A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>).
- 15 Los leucotrienos son compuestos biológicos formados a partir de ácido araquidónico en la ruta de síntesis de leucotrienos (Samuelsson y col., Science, 220, 568-575, 1983; Cooper, The cell, A Molecular Approach, 2<sup>a</sup> ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland (MA), 2000). Se sintetizan principalmente por eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, basófilos, células dendríticas, macrófagos y monocitos. Los leucotrienos participan en acciones 20 biológicas que incluyen, sólo a modo de ejemplo, contracción de músculo liso, activación de leucocitos, secreción de citocinas, secreción mucosa y función vascular.

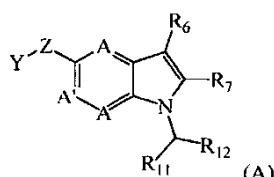
El documento US 5.252.585 (Frenette y col.) describe quinolinindoles fluorados como inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos útiles como agentes antiasmáticos, antialérgicos, antiinflamatorios y citoprotectores.

El documento US 5.081.138 (Gillard y col.) describe N-bencil-indoles 3-hetero-sustituidos como inhibidores de la síntesis de leucotrienos útiles como agentes antiasmáticos, antialérgicos, antiinflamatorios y citoprotectores.

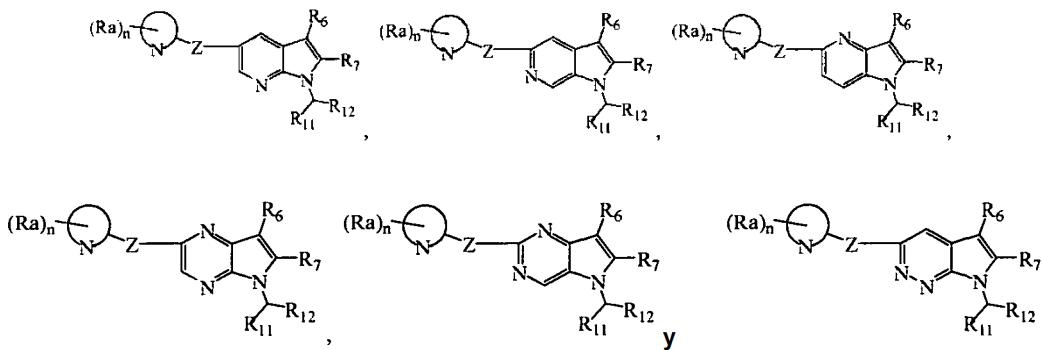
25 **Resumen de la invención**

En el presente documento se presentan procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades o afecciones en las que la actividad de FLAP produce directamente, o indirectamente, al menos un síntoma de la enfermedad o afección. En el presente documento también se presentan procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos. En el presente documento también se presentan procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para (a) diagnosticar, prevenir o tratar inflamación alérgica y no alérgica, (b) controlar signos y síntomas que están asociados a inflamación, y/o (c) controlar trastornos proliferativos o metabólicos. Estos trastornos pueden producirse a partir de etiología genética, iatrogénica, inmunológica, infecciosa, metabólica, 35 oncológica, tóxica y/o traumática. En un aspecto, los procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento comprenden los inhibidores de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) descritos en el presente documento.

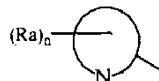
40 En un aspecto son compuestos de fórmula (A), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos que antagonizan o inhiben FLAP y pueden usarse para tratar pacientes que padecen afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos que incluyen, pero no se limitan a, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, rinitis, artritis, anafilaxia, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome disneico del adulto, infarto de miocardio, aneurisma, accidente cerebrovascular, cáncer, choque endotóxico, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias;



en el que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en



en las que



- 5 es un heterociclo que contiene N seleccionado del grupo que consiste en un heterocicloalquilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un heterocicloalquilo bicíclico, un heteroarilo bicíclico, un heterocicloalquilo multicíclico o un heteroarilo multicíclico;

10 cada  $R_a$  es independientemente H, halógeno,  $-N_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , OH,  $NH_2$ ,  $-L_a$ -(alquilo sustituido o sin sustituir),  $-L_a$ -(alquenilo sustituido o sin sustituir),  $-L_a$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o  $-L_a$ -(arilo sustituido o sin sustituir) en los que  $L_a$  es un enlace, O, S,  $-S(=O)$ ,  $-S(=O)_2$ , NH, C(O),  $CH_2$ ,  $-NHC(O)O$ ,  $-NHC(O)$  o  $-C(O)NH$ , y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o dos grupos  $R_a$  sobre el mismo átomo de anillo pueden formar juntos un oxo;

Z es  $-CH_2O$ ;

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 las que  $L_2$  es un enlace, O, S,  $-S(=O)$ ,  $-S(=O)_2$ , C(O), -(alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o sin sustituir) o -(alquenilo  $C_2-C_6$  sustituido o sin sustituir);

20  $R_7$  es  $L_3-X-L_4-G$  en la que

25 X es un enlace, O,  $-C(=O)$ , S,  $-S(=O)$ ,  $-S(=O)_2$ , NH,  $-NR_8$ ,  $-NHC(O)$ ,  $-C(O)NH$ ,  $-NR_8C(O)$ ,  $-C(O)NR_8$ ,  $-S(=O)_2NH$ ,  $-NHS(=O)_2$ ,  $-S(=O)_2NR_8$ ,  $-NR_8S(=O)_2$ ,  $-OC(O)NH$ ,  $-NHC(O)O$ ,  $-OC(O)NR_8$ ,  $-NR_8C(O)O$ ,  $-CH=NO$ ,  $-ON=CH$ ,  $-NR_9C(O)NR_9$ , heteroarilo, arilo,  $-NR_9C(=NR_{10})NR_9$ ,  $-NR_9C(=NR_{10})-$ ,  $-C(=NR_{10})NR_9$ ,  $-OC(=NR_{10})-$  o  $-C(=NR_{10})O$ ;

30  $L_3$  es un enlace, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir;

35  $L_4$  es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, cicloalquilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, alquenilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, alquinilo opcionalmente sustituido o sin sustituir;

40 G es H,  $-CO_2H$ , tetrazolilo,  $-NHS(=O)_2R_8$ ,  $S(=O)_2N(R_9)$ , OH,  $-OR_8$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(O)NHS(=O)_2R_8$ ,  $-S(=O)_2NHC(O)R_8$ , CN,  $N(R_9)_2$ ,  $-C(=NR_{10})N(R_8)_2$ ,  $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ ,  $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$ ,  $-CO_2R_8$ ,  $-C(O)R_8$ ,  $-CON(R_9)_2$ ,  $-SR_8$ ,  $-S(=O)R_8$ ,  $-S(=O)_2R_8$ ,  $-L_5$ -(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 las que  $L_5$  es  $-NHC(O)O$ ,  $-NHC(O)$ ,  $-C(O)NH$ ,  $-C(O)O$  o  $-OC(O)$ ;

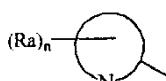
o G es W-G<sub>1</sub> en la que W es un arilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y G<sub>1</sub> es H,  $-CO_2H$ , tetrazolilo,  $-NHS(=O)_2R_8$ ,  $S(=O)_2N(R_9)$ , OH,  $-OR_8$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(O)NHS(=O)_2R_8$ ,  $-S(=O)_2NHC(O)R_8$ , CN,  $N(R_9)_2$ ,  $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$ ,  $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ ,  $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$ ,  $-CO_2R_8$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR_8$  o  $-CON(R_8)_2$ ;

cada  $R_8$  es alquilo sustituido o sin sustituir que tiene 1 a 5 átomos de carbono;

cada  $R_9$  está seleccionado independientemente de H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior 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

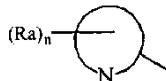
- 5 cada  $R_{10}$  está seleccionado independientemente de H,  $-S(=O)_2R_8$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-C(O)R_8$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , heteroarilo o heteroalquilo;
- 10  $R_{11}$  es  $L_7$ -G,  $L_7$ -(cicloalquilo sustituido o sin sustituir)-G,  $L_7$ -(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir)-G,  $L_7$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir)-G o  $L_7$ -(arilo sustituido o sin sustituir)-G,  $L_7$ -(heterociclo sustituido o sin sustituir)-G en las que  $L_7$  es un enlace,  $-C(O)$ ,  $-C(O)NH$ , (alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o sin sustituir) o (alquenilo  $C_2$ - $C_6$  sustituido o sin sustituir);
- 15  $R_{12}$  es H, o  $L_8$ - $L_9$ - $R_{13}$  en el que  $L_8$  es un enlace, (alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o sin sustituir) o (alquenilo  $C_2$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir);  $L_9$  es un enlace, O, S,  $-S(=O)$ ,  $S(=O)_2$ , NH, C(O),  $-NHC(O)O$ ,  $-OC(O)NH$ ,  $-NHC(O)$ ,  $-C(O)NH$ ,  $-C(O)O$  o  $-OC(O)$ ;  $R_{13}$  es H, (alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o sin sustituir), (arilo sustituido o sin sustituir), (heteroarilo sustituido o sin sustituir) o (heterociclo sustituido o sin sustituir);
- 20 o  $R_7$  y  $R_{12}$  pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros.
- 25 En otra realización o realización alternativa, el grupo "G" de fórmula (A) es cualquier grupo que se usa para confeccionar las propiedades físicas y biológicas de la molécula. Tal confección/modificaciones se consiguen usando grupos que modulan la acidez, basicidad, lipofilia, solubilidad y otras propiedades físicas de la molécula. Las propiedades físicas y biológicas moduladas por tales modificaciones a G incluyen, sólo a modo de ejemplo, solubilidad, absorción *in vivo* y metabolismo *in vivo*. Además, el metabolismo *in vivo* puede incluir, sólo a modo de ejemplo, controlar las propiedades FC *in vivo*, actividades no deseadas, posibles toxicidades asociadas a interacciones de cypP450, interacciones fármaco-fármaco y similares. Además, las modificaciones a G permiten la confección de la eficacia *in vivo* del compuesto mediante la modulación de, a modo de ejemplo, proteína específica y no específica que se une a proteínas y lípidos del plasma y distribución de tejido *in vivo*. Adicionalmente, tal confección/modificaciones a G permiten el diseño de compuestos selectivos para proteína activadora de 5-lipoxigenasa con respecto a otras proteínas.
- 30 En realizaciones adicionales o alternativas, G es  $L_{20}$ -Q en la que  $L_{20}$  es un ligador enzimáticamente escindible y Q es un fármaco, o un resto de afinidad. En realizaciones adicionales o alternativas, el fármaco incluye, sólo 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 no se limitan a, antagonistas duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> y antagonistas de CysLT<sub>1</sub>. En realizaciones adicionales o alternativas, los restos de afinidad permiten la unión específica a sitio e incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ADN, ARN, ARNip y ligandos.

En otra realización o realización alternativa,



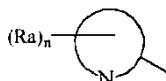
- 35 está seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, oxazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, benzoxazinilo y benzotiazinilo.

En otra realización o realización alternativa,

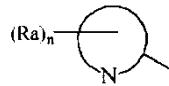


- 40 es un heteroarilo monocíclico que contiene N, mientras que en realizaciones adicionales o alternativas, el heteroarilo monocíclico que contiene N está seleccionado del grupo que consiste en piridina, pirazina, pirimidina o tiazol, cada uno sustituido o sin sustituir.

En otra realización o realización alternativa,

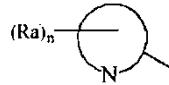


- 45 es un heteroarilo bicíclico que contiene N, mientras que en realizaciones adicionales o alternativas, el heteroarilo bicíclico está seleccionado del grupo que consiste en quinolina o benzotiazol, cada uno sustituido o sin sustituir.
- 46 En otra realización o realización alternativa,



es un heterocicloalquilo monocíclico que contiene N, mientras que en realizaciones adicionales o alternativas, el heterocicloalquilo monocíclico está seleccionado del grupo que consiste en pirrolidona o piperidina, cada una sustituido o sin sustituir.

- 5 En otra realización o realización alternativa,



es un heterocicloalquilo bicíclico que contiene N.

En otra realización o realización alternativa, R<sub>6</sub> es L<sub>2</sub>-(alquilo sustituido o sin sustituir), o L<sub>2</sub>-(alquenilo sustituido o sin sustituir) en las que L<sub>2</sub> es un enlace, O, S, -S(=O), -S(O)<sub>2</sub>, -C(O), o alquilo sustituido o sin sustituir.

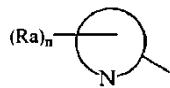
- 10 En otra realización o realización alternativa, R<sub>7</sub> es (alquieno opcionalmente sustituido)-X-L<sub>4</sub>-G. En otra realización alternativa, G es H, -CO<sub>2</sub>H, tetrazolilo, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>), OH, -OR<sub>8</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>8</sub>, CN, N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=CR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -C(O)R<sub>8</sub>, -CON(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -SR<sub>8</sub>, -S(=O)R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, o G es W-G<sub>1</sub> en la que W es un heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y G<sub>1</sub> es H, -CO<sub>2</sub>H, tetrazolilo, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>), OH, -OR<sub>8</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>8</sub>, CN, N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=CR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>8</sub> o -CON(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización alternativa, X es un enlace, -O-, S, -S(O), -S(O)<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>, -O-N=CH, -CH=N-O, -NHC(=O) o -C(=O)NH. En otra realización alternativa, R<sub>11</sub> es L<sub>7</sub>-G, L<sub>7</sub>-(heteroarilo sustituido o sin sustituir)-G, L<sub>7</sub>-(arilo sustituido o sin sustituir)-G o L<sub>7</sub>-(heterociclo sustituido o sin sustituir)-G en las que L<sub>7</sub> es un enlace, -C(O), -C(O)NH, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o (alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir). En otra realización alternativa, R<sub>12</sub> es H, o L<sub>8</sub>-L<sub>9</sub>-R<sub>13</sub> en la que L<sub>8</sub> es un enlace, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o (alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir); L<sub>9</sub> es un enlace, -O-, -S-, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>, -NH-, -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)- o -C(O)NH; R<sub>13</sub> es H o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir).
- 15

En realizaciones adicionales o alternativas, G es L<sub>20</sub>-Q en la que L<sub>20</sub> es un ligador enzimáticamente escindible y Q es un fármaco, o un resto de afinidad. En realizaciones adicionales o alternativas, el fármaco incluye, sólo 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 no se limitan a, antagonistas duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> y antagonistas de CysLT<sub>1</sub>. En realizaciones adicionales o alternativas, los restos de afinidad permiten la unión específica a sitio e incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ADN, ARN, ARNip y ligandos.

- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- En realizaciones adicionales o alternativas, cada R<sub>a</sub> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>. En todavía realizaciones adicionales o alternativas, R<sub>6</sub> es L<sub>2</sub>-(alquilo sustituido o sin sustituir) o L<sub>2</sub>-(alquenilo sustituido o sin sustituir) en las que L<sub>2</sub> es un enlace, O, S, -S(=O), -S(O)<sub>2</sub>, -C(O) o alquilo sustituido o sin sustituir, mientras que en realizaciones adicionales o alternativas R<sub>7</sub> es (alquieno opcionalmente sustituido)-X-L<sub>8</sub>-G. En incluso realizaciones adicionales o alternativas, G es H, -CO<sub>2</sub>H, tetrazolilo, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>), OH, -OR<sub>8</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>8</sub>, CN, N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=CR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -C(O)R<sub>8</sub>, -CON(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -SR<sub>8</sub>, -S(=O)R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, o G es W-G<sub>1</sub> en la que W es un heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y G<sub>1</sub> es H, -CO<sub>2</sub>H, tetrazolilo, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>), OH, -OR<sub>8</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>8</sub>, CN, N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=CR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>8</sub> o -CON(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>. En realizaciones adicionales o alternativas, X es un enlace, -O-, -S-, -S(O), -S(O)<sub>2</sub>, -NR-, -O-N=CH, -CH=N-O -NHC(=O) o -C(=O)NH, mientras que en realizaciones adicionales o alternativas R<sub>11</sub> es L<sub>7</sub>-G, L<sub>7</sub>-(heteroarilo sustituido o sin sustituir)-G o L<sub>7</sub>-(arilo sustituido o sin sustituir)-G, L<sub>7</sub>-(heterociclo sustituido o sin sustituir)-G en las que L<sub>7</sub> es un enlace, -C(O), -C(O)NH, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o (alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir). En incluso realizaciones adicionales o alternativas, R<sub>12</sub> es H, o L<sub>8</sub>-L<sub>9</sub>-R<sub>13</sub> en la que L<sub>8</sub> es un enlace, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o (alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir); L<sub>9</sub> es un enlace, -O-, -S-, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>, -NH-, -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)- o -C(O)NH; R<sub>13</sub> es H o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir).

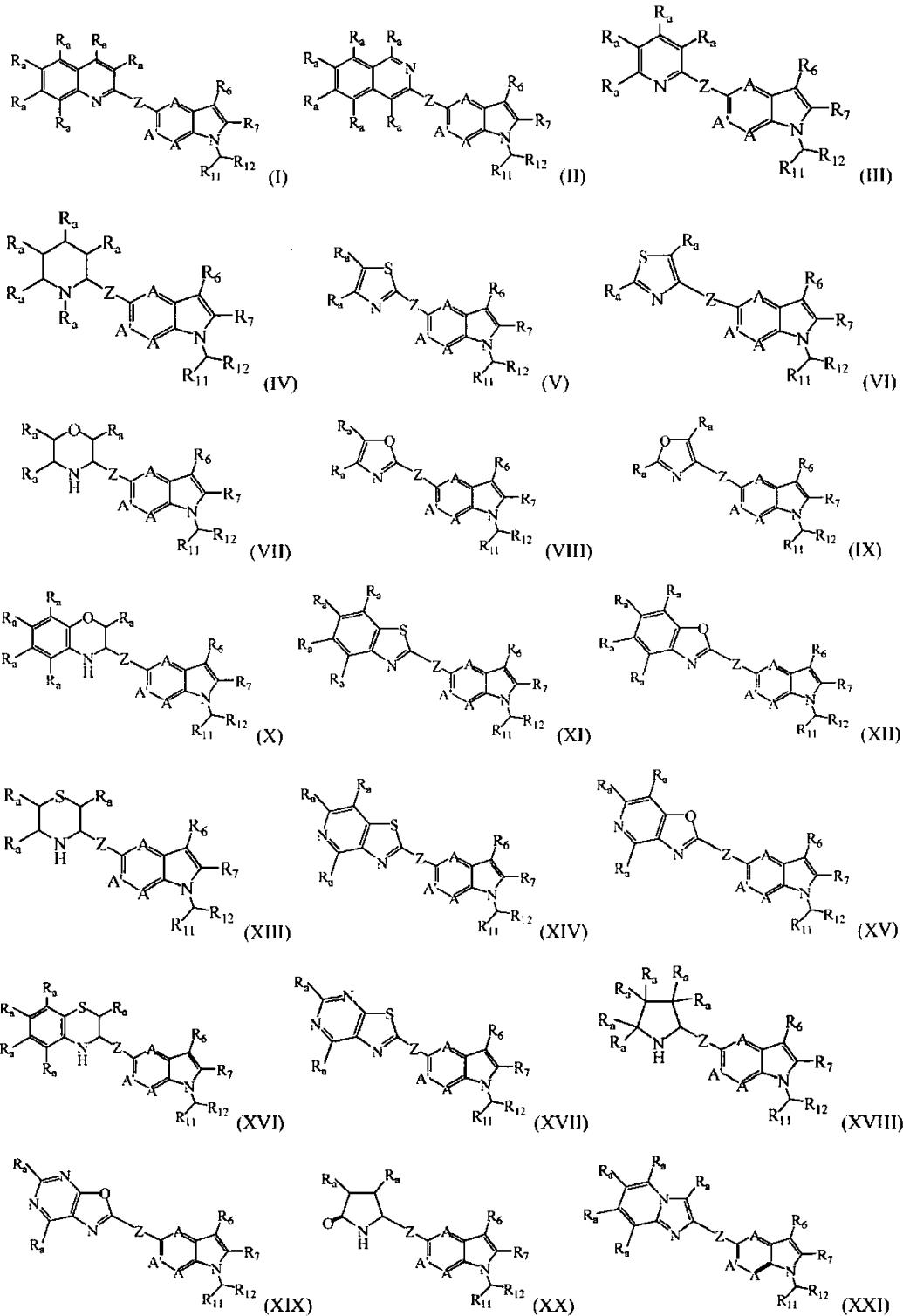
En realizaciones adicionales o alternativas de tales compuestos de fórmula (A), G es L<sub>20</sub>-Q en la que L<sub>20</sub> es un ligador enzimáticamente escindible y Q es un fármaco, o un resto de afinidad. En realizaciones adicionales o alternativas, el fármaco incluye, sólo a modo de ejemplo, antagonistas de receptores de leucotrienos y agentes antiinflamatorios. En realizaciones adicionales o alternativas, los antagonistas de receptores de leucotrienos incluyen, pero no se limitan a, antagonistas duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> y antagonistas de CysLT<sub>1</sub>. En realizaciones adicionales o alternativas, los restos de afinidad permiten la unión específica a sitio e incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ADN, ARN, ARNip y ligandos.

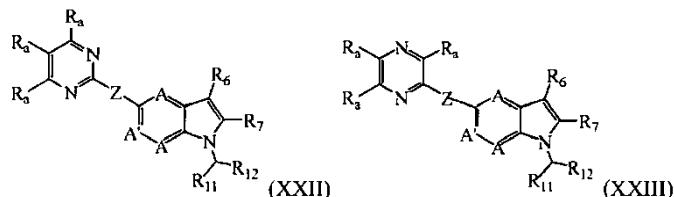
En realizaciones adicionales o alternativas,



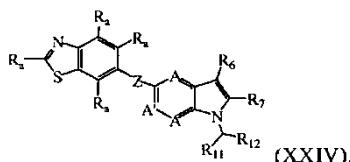
está seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, oxazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, benzoxazinilo y benzotiazinilo.

- 5 En realizaciones adicionales o alternativas, los compuestos de fórmula (A) son compuestos que tienen la estructura de fórmulas (I) a (XXIV):





y



En realizaciones adicionales o alternativas,  $R_6$  es  $L_2$ -(alquilo sustituido o sin sustituir) o  $L_2$ -(alquenilo sustituido o sin sustituir) en las que  $L_2$  es un enlace, O, S,  $-S(=O)$ ,  $-S(O)_2$ ,  $-C(O)$ , o alquilo sustituido o sin sustituir. En realizaciones adicionales o alternativas,  $R_7$  es (alquileno opcionalmente sustituido)-X- $L_4$ -G, mientras que en realizaciones adicionales o alternativas G es H,  $-CO_2H$ , tetrazolilo,  $-NHS(=O)_2R_8$ ,  $S(=O)_2N(R_9)$ , OH,  $-OR_8$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(O)NHS(=O)_2R_8$ ,  $-S(=O)_2NHC(O)R_8$ , CN,  $N(R_9)_2$ ,  $-C(=NR_{10})N(R_8)_2$ ,  $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ ,  $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$ ,  $-CO_2R_8$ ,  $-C(O)R_8$ ,  $-CON(R_9)_2$ ,  $-SR_8$ ,  $-S(=O)R_8$ ,  $-S(-O)_2R_8$ , o G es W- $G_1$  en la que W es un heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y  $G_1$  es H,  $-CO_2H$ , tetrazolilo,  $-NHS(=O)_2R_8$ ,  $S(=O)_2N(R_9)$ , OH,  $-OR_8$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(O)NHS(=O)_2R_8$ ,  $-S(=O)_2NHC(O)R_8$ , CN,  $N(R_9)_2$ ,  $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$ ,  $-NR_9(=NR_{10})N(R_9)_2$ ,  $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$ ,  $-CO_2R_8$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR_8$ , o  $-CON(R_8)_2$ . En realizaciones adicionales o alternativas, X es un enlace,  $-O$ ,  $-S$ ,  $-S(O)$ ,  $-S(O)_2$ ,  $-NR$ ,  $-O-N=CH$ ,  $-CH=N-O$   $-NHC(=O)$  o  $-C(=O)NH$ , mientras que en realizaciones adicionales o alternativas  $R_{11}$  es  $L_7$ -G,  $L_7$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir)-G o  $L_7$ -(arilo sustituido o sin sustituir)-G,  $L_7$ -(heterociclo sustituido o sin sustituir)-G en las que  $L_7$  es un enlace,  $-C(O)$ ,  $-C(O)NH$ , (alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o sin sustituir) o (alquenilo  $C_2$ - $C_6$  sustituido o sin sustituir). En realizaciones adicionales o alternativas,  $R_{12}$  es H o  $L_8$ - $L_9$ - $R_{13}$  en la que  $L_8$  es un enlace, (alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o sin sustituir) o (alquenilo  $C_1$ - $C_4$  sustituido o sin sustituir);  $L_9$  es un enlace,  $-O$ ,  $-S$ ,  $-S(=O)$ ,  $-S(=O)_2$ ,  $-NH$ ,  $-C(O)$ ,  $-(CH_2)$ ,  $-NHC(O)O$ ,  $-NHC(O)$  o  $-C(O)NH$ ;  $R_{13}$  es H o (alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido o sin sustituir).

20 En realizaciones adicionales o alternativas de tales compuestos de fórmula (A), G es L<sub>20</sub>-Q en la que L<sub>20</sub> es un ligador enzimáticamente escindible y Q es un fármaco, o un resto de afinidad. En realizaciones adicionales o alternativas, el fármaco incluye, sólo 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 no se limitan a, antagonistas duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> y antagonistas de CysLT<sub>1</sub>. En realizaciones adicionales o alternativas, los restos de afinidad permiten la unión específica a sitio e incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ADN, ARN, ARNp y ligandos.

25

En realizaciones adicionales o alternativas, los compuestos de fórmula (A) pueden ser inhibidores de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), mientras que en todavía realizaciones adicionales o alternativas, tales inhibidores son selectivos para FLAP. En incluso realizaciones adicionales o alternativas, tales inhibidores tienen una  $IC_{50}$  inferior a 50 microM en el ensayo de unión a FLAP.

En realizaciones adicionales o alternativas, los compuestos de fórmula (A) pueden incluirse en composiciones farmacéuticas o medicamentos usados para tratar una afección o enfermedad dependiente de leucotrienos o mediada por leucotrienos en un paciente.

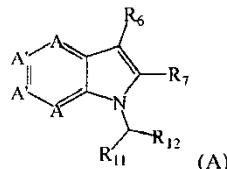
35 En otro aspecto las afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, rinitis, aneurisma aórtica, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. En otros aspectos, los trastornos proliferativos incluyen, pero no se limitan a, cáncer y trastornos no cancerosos que incluyen, pero no se limitan a, aquellos que implican la piel o tejidos linfáticos. En otros aspectos, los trastornos metabólicos incluyen, pero no se limitan a, remodelación, pérdida o aumento de hueso. En aspectos adicionales, tales afecciones son iatrogénicas y pueden inducirse aumentos en, o localización anormal de, leucotrienos por otras terapias o procedimientos médicos o quirúrgicos.

40

En otros aspectos, los procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento pueden usarse para prevenir la activación celular de 5-lipoxygenasa, 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, tales procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos pueden comprender inhibidores de FLAP desvelados en el presente documento para el tratamiento de asma (a) reduciendo las concentraciones de leucotrienos en cierto(s) tejido(s) del cuerpo o en el cuerpo entero de un paciente, (b) modulando la actividad de enzimas o proteínas en un paciente en el que tales enzimas o proteínas participan en la ruta del leucotrieno tal como, a modo de ejemplo,

proteína activadora de 5-lipoxygenasa o 5-lipoxigenasa, o (c) combinando los efectos de (a) y (b). En todavía otros aspectos, los procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con otros tratamientos médicos o modalidades quirúrgicas.

5 Aquí se describen procedimientos para reducir/inhibir la actividad sintética del leucotrieno de proteína activadora de 5-lipoxygenasa (FLAP) en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A):



en la que

10	cada A	está seleccionado independientemente de N o CR <sub>5</sub> , y cada A' es C-Z-Y, N o CR <sub>5</sub> , a condición de que un A' sea C-Z-Y y el otro A' sea N o CR <sub>5</sub> y a condición de que el número de grupos N de A más el número de grupos N de A' sea 1 ó 2;
15	Z	está seleccionado de un enlace, CR <sub>1</sub> =CR <sub>1</sub> , -C≡C-, C(R <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> , C(R <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> O, OC(R <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> , C(R <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> S(O) <sub>m</sub> , S(O) <sub>m</sub> C(R <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> , C(R <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> NH, NHC(R <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> , C(R <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(R <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> O, C(R <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> OC(R <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> , OC(R <sub>1</sub> ) <sub>2</sub> C(R <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , C(O)NH, NHC(O) en las que cada R <sub>1</sub> es independientemente H, CF <sub>3</sub> , o un alquilo inferior opcionalmente sustituido; y cada R <sub>2</sub> es independientemente H, OH, OMe, CF <sub>3</sub> , o un alquilo inferior opcionalmente sustituido; m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3;
20	Y	es -L <sub>1</sub> -(heterociclo sustituido o sin sustituir), -L <sub>1</sub> -(heteroarilo sustituido o sin sustituir), -L <sub>1</sub> -(arilo sustituido o sin sustituir) o -L <sub>1</sub> -C(=NR <sub>3</sub> )N(R <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , -L <sub>1</sub> -NR <sub>4</sub> C(=NR <sub>3</sub> )N(R <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , -L <sub>1</sub> -NR <sub>4</sub> C(=CR <sub>3</sub> )N(R <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ; en las que R <sub>3</sub> está seleccionado independientemente de H, -S(=C) <sub>2</sub> R <sub>4</sub> , -S(=O) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , -C(O)R <sub>4</sub> , -CN, -NO <sub>2</sub> , heteroarilo o heteroalquilo; cada R <sub>4</sub> está seleccionado independientemente de H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir; o dos grupos R <sub>4</sub> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; y o grupos R <sub>3</sub> y R <sub>4</sub> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; en las que L <sub>1</sub> es un enlace, un alquilo sustituido o sin sustituir, un alquenilo sustituido o sin sustituir, un alquinilo sustituido o sin sustituir, un heteroalquilo sustituido o sin sustituir;
25	R <sub>6</sub>	es H, L <sub>2</sub> -(alquilo sustituido o sin sustituir), L <sub>2</sub> -(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), L <sub>2</sub> -(alquenilo sustituido o sin sustituir), L <sub>2</sub> -(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir), L <sub>2</sub> -(heterociclo sustituido o sin sustituir), L <sub>2</sub> -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o L <sub>2</sub> -(arilo sustituido o sin sustituir) en las que L <sub>2</sub> es un enlace, O, S, -S(=O), -S(=O) <sub>2</sub> , C(O), -(alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o -(alquenilo C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> sustituido o sin sustituir);
30	R <sub>7</sub>	es L <sub>3</sub> -X-L <sub>4</sub> -G en la que
35	X	es un enlace, O, -C(=O), S, -S(=O), -S(=O) <sub>2</sub> , -NH, -NR <sub>8</sub> , -NHC(O), -C(O)NH, -NR <sub>8</sub> C(O), -C(O)NR <sub>8</sub> , -S(=O) <sub>2</sub> NH, -NHS(=O) <sub>2</sub> , -S(=O) <sub>2</sub> NR <sub>8</sub> -, -NR <sub>8</sub> S(=O) <sub>2</sub> , -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR <sub>8</sub> -, -NR <sub>8</sub> C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR <sub>9</sub> C(O)NR <sub>9</sub> -, heteroarilo, arilo, -NR <sub>9</sub> C(=NR <sub>10</sub> )NR <sub>9</sub> -, -NR <sub>9</sub> C(=NR <sub>10</sub> )-, -C(=NR <sub>10</sub> )NR <sub>9</sub> -, -OC(=NR <sub>10</sub> )- o -C(=NR <sub>10</sub> )O-;
40	L <sub>3</sub>	es un enlace, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir;
45	L <sub>4</sub>	es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, cicloalquilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, alquenilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, alquinilo opcionalmente sustituido o sin sustituir;
50	G	es H, -CO <sub>2</sub> H, tetrazolilo, -NHS(=O) <sub>2</sub> R <sub>8</sub> , S(=O) <sub>2</sub> N(R <sub>9</sub> ), OH, -OR <sub>8</sub> , -C(=O)CF <sub>3</sub> , -C(O)NHS(=O) <sub>2</sub> R <sub>8</sub> , -S(=O) <sub>2</sub> NHC(O)R <sub>8</sub> , CN, N(R <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> , -C(=NR <sub>10</sub> )N(R <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> , -NR <sub>9</sub> C(=NR <sub>10</sub> )N(R <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> , -NR <sub>9</sub> C(=CR <sub>10</sub> )N(R <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> , -CO <sub>2</sub> R <sub>8</sub> , -C(O)R <sub>8</sub> , -CON(R <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> , -SR <sub>8</sub> , -S(=O)R <sub>8</sub> , -S(=O) <sub>2</sub> R <sub>8</sub> , -L <sub>5</sub> -(alquilo sustituido o sin sustituir), -L <sub>5</sub> -(alquenilo sustituido o sin sustituir), -L <sub>5</sub> -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o -L <sub>5</sub> -(arilo sustituido o sin sustituir) en las que L <sub>5</sub> es -NHC(O)O, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O o -OC(O);
50	o G	es W-G <sub>1</sub> en la que W es un arilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y G <sub>1</sub> es H, -CO <sub>2</sub> H, tetrazolilo, -NHS(=O) <sub>2</sub> R <sub>8</sub> , S(=O) <sub>2</sub> N(R <sub>9</sub> ), OH, -OR <sub>8</sub> , -C(=O)CF <sub>3</sub> , -C(O)NHS(=O) <sub>2</sub> R <sub>8</sub> , -S(=O) <sub>2</sub> HC(O)R <sub>8</sub> , CN, N(R <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> , -C(=NR <sub>10</sub> )N(R <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> , -NR <sub>9</sub> C(=NR <sub>10</sub> )N(R <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> , -NR <sub>9</sub> C(=CR <sub>10</sub> )N(R <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> , -CO <sub>2</sub> R <sub>8</sub> , -CONH <sub>2</sub> , -CONHR <sub>8</sub> o -CON(R <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> ;

	cada R <sub>8</sub>	está seleccionado independientemente de alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir;
5	cada R <sub>9</sub>	está seleccionado independientemente de H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir o dos grupos R <sub>9</sub> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; o R <sub>8</sub> y R <sub>9</sub> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros y
	cada R <sub>10</sub>	está seleccionado independientemente de H, -S(=O) <sub>2</sub> R <sub>8</sub> , -S(=O) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , -C(O)R <sub>8</sub> , -CN, -NO <sub>2</sub> , heteroarilo o heteroalquilo;
10	R <sub>5</sub>	es H, halógeno, -N <sub>3</sub> , -CN, -ONO <sub>2</sub> , -L <sub>6</sub> -(alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> sustituido o sin sustituir), -L <sub>6</sub> -(alquenilo C <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> sustituido o sin sustituir), -L <sub>6</sub> -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o -L <sub>6</sub> -(arilo sustituido o sin sustituir) en las que L <sub>6</sub> es un enlace, O, S, -S(=O), S(=O) <sub>2</sub> , NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O), -C(O)NH;
15	R <sub>11</sub>	es L <sub>7</sub> -G, L <sub>7</sub> -(cicloalquilo sustituido o sin sustituir)-G, L <sub>7</sub> -(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir)-G, L <sub>7</sub> -(heteroarilo sustituido o sin sustituir)-G o L <sub>7</sub> -(arilo sustituido o sin sustituir)-G, L <sub>7</sub> -(heterociclo sustituido o sin sustituir)-G en las que L <sub>7</sub> es un enlace, -C(O), -C(O)NH, (alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o (alquenilo C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> sustituido o sin sustituir);
20	R <sub>12</sub>	es H, o L <sub>8</sub> -L <sub>9</sub> -R <sub>13</sub> en la que L <sub>8</sub> es un enlace, (alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o (alquenilo C <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> sustituido o sin sustituir); L <sub>9</sub> es un enlace, O, S, -S(=O), S(=O) <sub>2</sub> , NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O- o -OC(O)-; R <sub>13</sub> es H, (alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> sustituido o sin sustituir), (arilo sustituido o sin sustituir), (heteroarilo sustituido o sin sustituir) o (heterociclo sustituido o sin sustituir);
	o R <sub>7</sub> y R <sub>12</sub>	pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros,
		o sal farmacéuticamente aceptable.

En otra realización o realización alternativa, el grupo "G" de fórmula (A) es cualquier grupo que se usa para confeccionar las propiedades físicas y biológicas de la molécula. Tal confección/modificaciones se consiguen usando grupos que modulan la acidez, basicidad, lipofilia, solubilidad y otras propiedades físicas de la molécula. Las propiedades físicas y biológicas moduladas por tales modificaciones a G incluyen, sólo a modo de ejemplo, solubilidad, absorción *in vivo* y metabolismo *in vivo*. Además, el metabolismo *in vivo* puede incluir, sólo a modo de ejemplo, controlar las propiedades FC *in vivo*, actividades no deseadas, posibles toxicidades asociadas a interacciones de cypP450, interacciones fármaco-fármaco y similares. Además, las modificaciones a G permiten la confección de la eficacia *in vivo* del compuesto mediante la modulación de, a modo de ejemplo, proteína específica y no específica que se une a proteínas y lípidos del plasma y distribución de tejido *in vivo*. Adicionalmente, tal confección/modificaciones a G permiten el diseño de compuestos selectivos para proteína activadora de 5-lipoxigenasa con respecto a otras proteínas. En realizaciones adicionales o alternativas, G es L<sub>20</sub>-Q en la que L<sub>20</sub> es un ligador enzimáticamente escindible y Q es un fármaco, o un resto de afinidad. En realizaciones adicionales o alternativas, el fármaco incluye, sólo 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 no se limitan a, antagonistas duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> y antagonistas de CysLT<sub>1</sub>. En realizaciones adicionales o alternativas, los restos de afinidad permiten la unión específica a sitio e incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ADN, ARN, ARNip y ligandos.

40 En otro aspecto se describen procedimientos para modular, que incluyen reducir y/o inhibir la actividad de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa, directa o indirectamente, 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 fórmula (A).

45 En otro aspecto se describen procedimientos para modular, que incluyen reducir y/o inhibir la actividad de leucotrienos en un mamífero, directa o indirectamente, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A).

En otro aspecto se describen 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 fórmula (A).

50 En otro aspecto se describen procedimientos para tratar inflamación que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A).

55 En otro aspecto se describen 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 fórmula (A). En otra realización de este aspecto, la enfermedad respiratoria es asma. En otra realización de este aspecto, la enfermedad respiratoria incluye, pero no se limita a, síndrome disneico del adulto y asma (extrínseco) alérgico, asma (intrínseco) no alérgico, asma grave agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por

alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducido por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en niños, asma de aparición en adultos, asma con tos variante, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional.

- 5 En otro aspecto se describen procedimientos para tratar 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 fórmula (A). En otra realización de este aspecto, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero no se limita a, bronquitis o enfisema crónico, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística.
- 10 En otro aspecto se describen procedimientos para prevenir secreción mucosa elevada 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 fórmula (A).
- En otro aspecto se describen procedimientos para tratar vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma arterial, vasculitis y accidente cerebrovascular que comprenden administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A).
- 15 En otro aspecto se describen procedimientos para tratar lesión por reperfusión de órgano tras 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 fórmula (A).
- 20 En otro aspecto se describen procedimientos para reducir la constrección 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 fórmula (A).
- En otro aspecto se describen procedimientos para reducir o prevenir un aumento en la tensión 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 fórmula (A).
- 25 En otro aspecto se describen procedimientos para prevenir el reclutamiento 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 fórmula (A).
- 30 En otro aspecto se describen procedimientos para la prevención o tratamiento de remodelación, pérdida o aumento de hueso anormal que incluyen enfermedades o afecciones 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 fórmula (A).
- En otro aspecto se describen 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 fórmula (A).
- 35 En otro aspecto se describen 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 fórmula (A). Los trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, isquemia retiniana, disfunción cognitiva posquirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor periférico, lesión de la médula espinal, edema cerebral y lesión en la cabeza.
- 40 En otro aspecto se describen procedimientos para el tratamiento de cáncer que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A). El tipo de cáncer puede incluir, pero no se limita a, cáncer pancreático y otros tumores sólidos o hematológicos.
- En otro aspecto se describen 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 que tiene la estructura de fórmula (A).
- 45 En otro aspecto se describen procedimientos para prevenir artritis reumatoide y osteoartritis que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A).
- En otro aspecto se describen 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 fórmula (A). Tales enfermedades incluyen, sólo a modo de ejemplo, gastritis crónica, gastroenteritis eosinofílica y disfunción motora gástrica.
- 50 En otro aspecto se describen procedimientos para tratar enfermedades renales que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A). Tales enfermedades incluyen, sólo a modo de ejemplo, glomerulonefritis, nefrotoxicidad por ciclosporina, reperfusión

por isquemia renal.

En otro aspecto se describen 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 fórmula (A).

5 En otro aspecto se describen procedimientos para tratar diabetes de tipo II que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A).

En otro aspecto se describen procedimientos para disminuir los aspectos inflamatorios de infecciones agudas dentro de uno o más órganos sólidos o tejidos tales como el riñón con pielonefritis aguda.

10 En otro aspecto se describen procedimientos para prevenir o tratar trastornos agudos o crónicos que implican reclutamiento 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 fórmula (A).

15 En otro aspecto se describen procedimientos para prevenir o tratar enfermedad erosiva aguda o crónica o disfunción motora del tubo gastrointestinal producida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores de ciclooxigenasa -1 o -2 selectivos o no selectivos) que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A).

En otro aspecto se describen procedimientos para la prevención o tratamiento de rechazo o disfunción en un órgano o tejido trasplantado que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A).

20 En otro aspecto se describen 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 fórmula (A). Tales respuestas inflamatorias de la piel incluyen, a modo de ejemplo, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea y cicatrización. En otro aspecto son procedimientos para reducir lesiones psoriásicas 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 fórmula (A).

25 En otro aspecto se describen procedimientos para el tratamiento de cistitis que incluye, sólo 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 fórmula (A).

30 En otro aspecto se describen 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 fórmula (A).

En otro aspecto se describen procedimientos para tratar síndrome hepatorenal que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A).

35 En otro aspecto es el uso de un compuesto de fórmula (A) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección inflamatoria en un animal en el que la actividad de al menos una proteína de leucotrieno contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad o afección. En una realización de este aspecto, la proteína de la ruta del leucotrieno es proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP). En otra realización o realización adicional de este aspecto, la enfermedad inflamatoria o afecciones son enfermedades respiratorias, cardiovasculares o proliferativas.

40 En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados se describen realizaciones de procedimientos en las que la administración es enteral, parenteral, o ambas, y en las que (a) la cantidad eficaz del compuesto se administra sistémicamente 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 intravenosamente 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; o y/o (f) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inyección al mamífero; y/o (g) la cantidad eficaz del compuesto se administra tópicamente (dérmicamente) 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 rectalmente al mamífero.

45 En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados se describen otras realizaciones en las que el mamífero es un ser humano, que incluye realizaciones en las que (a) el ser humano tiene una afección asmática o una o varias de otras afecciones seleccionadas del grupo que consiste en asma (extrínseco) alérgico, asma (intrínseco) no alérgico, asma grave agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducido por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en niños, asma de aparición en adultos, asma con tos variante, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, o asma estacional, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial. En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados se describen otras realizaciones en las que el mamífero es un modelo

animal para inflamación pulmonar, ejemplos de los cuales se proporcionan en el presente documento.

En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados se describen otras realizaciones que comprenden administraciones únicas de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen otras realizaciones en las que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante el periodo de un día; (iii) constantemente; o (iv) continuamente.

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

En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos se describen otras realizaciones que comprenden administrar al menos un agente adicional, cada agente puede administrarse en cualquier orden que incluye, a modo de ejemplo, un agente antiinflamatorio, un compuesto diferente que tiene la estructura de fórmula (A), un antagonista de receptores de CysLT<sub>1</sub>, o un antagonista de receptores duals de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub>. En realizaciones adicionales o alternativas, el antagonista de CysLT<sub>1</sub> está seleccionado de montelukast (Singulair<sup>TM</sup>: ácido [1-[[1-[3-[2-[7-cloro-2-quinolil]]vinil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-propil]sulfanilmetil]ciclopropil]acético), zafirlukast (Accolate<sup>TM</sup>: éster ciclopentílico de ácido 3-[[2-metoxi-4-(o-tolilsulfonilcarbamol)fenil]metil]-1-metil-1H-indol-5-il]aminofórmico) o pranlukast (Onon<sup>TM</sup>: 4-oxo-8-[p-(4-fenilbutiloxi)benzoilamino]-2-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopirano)

En realizaciones adicionales o alternativas, el agente antiinflamatorio incluye, pero no se limita a, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como un inhibidor de ciclooxygenasa (COX-1 y/o COX-2), inhibidores de lipoxigenasa y esteroides tales como prednisona o dexametasona. En realizaciones adicionales o alternativas, el agente antiinflamatorio está seleccionado del grupo que consiste en Arthrotec<sup>®</sup>, Asacol, Auralgan<sup>®</sup>, Azulfidine, Daypro, etodolac, Ponstan, Salofalk, Solu-Medrol, aspirina, indometacina (Indocin<sup>TM</sup>), rofecoxib (Vioxx<sup>TM</sup>), celecoxib (Celebrex<sup>TM</sup>), valdecoxib (Bextra<sup>TM</sup>), diclofenac, etodolac, ketoprofeno, Lodine, Mobic, nabumetona, naproxeno, piroxicam, Celestone, prednisona, Deltasone, o cualquier equivalente genérico de los mismos.

En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, que incluyen cáncer, se describen otras realizaciones que comprenden administrar al menos un agente adicional que puede seleccionarse del grupo que consiste en alemtuzumab, trióxido arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecan, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metrotrexato, Paclitaxel<sup>TM</sup>, taxol, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno, o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como interferón alfa, mostazas de nitrógeno tales como busulfano o melfalano o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de la topoisomerasa tales como irinotecan o topotecan, inhibidores de tirosina cinasas tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por tal terapia que incluyen alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol).

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

En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican la terapia de cistitis intersticial se describen otras realizaciones que comprenden administrar al menos un agente adicional seleccionado de sulfóxido de dimetilo, omalizumab y polisulfato de pentosano.

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

En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican la prevención o tratamiento de inflamación se describen otras realizaciones que comprenden: (a) monitorizar la inflamación en un mamífero; (b) medir la broncoconstricción en un mamífero; (c) medir el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o linfocitos en un mamífero; (d) monitorizar la secreción mucosa en un mamífero; (e) medir el edema de mucosa en un mamífero; (e) medir los niveles de LTB<sub>4</sub> en la sangre expuesta a ionóforos del calcio de un mamífero; (f) medir los niveles de LTE<sub>4</sub> en la secreción urinaria de un mamífero; o (g) identificar un paciente midiendo biomarcadores inflamatorios accionados por leucotrienos tales como LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, IL-6, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- $\alpha$ , sICAM, IL-4, IL-13.

En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos se describen otras realizaciones que comprenden identificar pacientes cribando un SNP o haplotipo de gen de leucotrieno. En realizaciones adicionales o alternativas el SNP o haplotipo de gen de leucotrieno es un gen de la ruta del leucotrieno, mientras que en todavía realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrieno es un SNP o haplotipo de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP).

En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados que implican la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos se describen otras realizaciones que comprenden identificar pacientes monitorizando al paciente para tanto:

- 10      i) al menos un biomarcador inflamatorio relacionado con leucotrieno; como
  - ii) al menos una respuesta de marcador funcional a un agente modificador de leucotrienos; como
  - iii) al menos un biomarcador inflamatorio relacionado con leucotrienos y al menos una respuesta de marcador funcional a un agente modificador de leucotrienos.

En realizaciones adicionales o alternativas, los biomarcadores inflamatorios relacionados con leucotrienos están seleccionados del grupo que consiste en LTB<sub>4</sub>, leucotrienos de cisteínilo, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- $\alpha$ , sICAM, IL-6, IL-4 y IL-13, mientras que en todavía realizaciones adicionales o alternativas, la respuesta del marcador funcional es volumen pulmonar significativo (VEF1).

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

- 20      i) cribando al paciente para al menos un SNP y/o haplotipo de gen de leucotrieno que incluye SNP en localizaciones intrónicas o exónicas; como
  - ii) monitorizando al paciente para al menos un biomarcador inflamatorio accionado por leucotrienos; como
  - ii) monitorizando al paciente para al menos una respuesta de marcador funcional a un agente modificador de leucotrienos.

En realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrieno es un gen de la ruta del leucotrieno. En todavía realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrieno es un SNP o haplotipo de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP). En realizaciones adicionales o alternativas, los biomarcadores inflamatorios accionados por leucotrienos están seleccionados del grupo que consiste en LTB<sub>4</sub>, leucotrienos de cisteínilo, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- $\alpha$ , sICAM, IL-6, IL-4 y IL-13, mientras que en todavía realizaciones adicionales o alternativas, la respuesta del marcador funcional es volumen pulmonar significativo (VEF1).

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

- 35      i) cribando al paciente para al menos un SNP o haplotipo de gen de leucotrieno;
  - ii) monitorizando al paciente para al menos un biomarcador inflamatorio accionado por leucotrienos;
  - ii) monitorizando al paciente para al menos una respuesta de marcador funcional a un agente modificador de leucotrienos.
- 40      En realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrieno es un gen de la ruta del leucotrieno. En todavía realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrieno es un SNP o haplotipo de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP). En realizaciones adicionales o alternativas, los biomarcadores inflamatorios accionados por leucotrienos están seleccionados del grupo que consiste en LTB<sub>4</sub>, leucotrienos de cisteínilo, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- $\alpha$ , sICAM, IL-6, IL-4 y IL-13, mientras que en todavía realizaciones adicionales o alternativas, la respuesta del marcador funcional es volumen pulmonar significativo (VEF1).

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

- 50      i) cribando al paciente para al menos un SNP o haplotipo de gen de leucotrieno; y
  - ii) monitorizando al paciente para al menos un biomarcador inflamatorio accionado por leucotrienos; y
  - ii) monitorizando al paciente para al menos una respuesta de marcador funcional a un agente modificador de leucotrienos.

En realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrieno es un gen de la ruta del leucotrieno. En todavía realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrieno es un SNP o haplotipo de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP). En realizaciones adicionales o alternativas, los

biomarcadores inflamatorios accionados por leucotrienos están seleccionados del grupo que consiste en LTB<sub>4</sub>, leucotrienos de cisteinilo, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- $\alpha$ , sICAM, IL-6, IL-4 y IL-13, mientras que en todavía realizaciones adicionales o alternativas, la respuesta del marcador funcional es volumen pulmonar significativo (VEF1).

- 5 En otro aspecto se describe la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos que comprenden administrar a un paciente una cantidad eficaz de un modulador de FLAP, en el que los pacientes se han identificado usando información obtenida:
- 10 i) cribando al paciente para al menos un SNP o haplotipo de gen de leucotrieno; y  
ii) monitorizando al paciente para al menos un biomarcador inflamatorio accionado por leucotrienos; y  
ii) monitorizando al paciente para al menos una respuesta de marcador funcional a un agente modificador de leucotrienos.

En realizaciones adicionales o alternativas, el modulador de FLAP es un inhibidor de FLAP. En realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrieno es un gen de la ruta del leucotrieno. En todavía realizaciones adicionales o alternativas, el SNP o haplotipo de gen de leucotrieno es un SNP o haplotipo de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP). En realizaciones adicionales o alternativas, los biomarcadores inflamatorios accionados por leucotrienos están seleccionados del grupo que consiste en LTB<sub>4</sub>, leucotrienos de cisteinilo, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- $\alpha$ , sICAM, IL-6, IL-4 y IL-13, mientras que en todavía realizaciones adicionales o alternativas, la respuesta del marcador funcional es 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 en necesidad de tratamiento con un modulador de FLAP, la pauta de tratamiento y el tipo de modulador de FLAP usado.

25 En cualquiera de los aspectos anteriormente mencionados, las enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos incluyen, pero no se limitan a, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, rinitis, artritis, alergia, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome disneico del adulto, infarto de miocardio, aneurisma, accidente cerebrovascular, cáncer y choque endotóxico.

#### Cierta terminología química

30 A menos que se establezca de otro modo, los siguientes términos usados en la presente solicitud, que incluyen la memoria descriptiva y reivindicaciones, tienen las definiciones facilitadas a continuación. Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. La definición de términos químicos convencionales puede encontrarse en trabajos de referencia, que incluyen Carey y Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>TH</sup> ED.” vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique lo contrario, procedimientos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología se emplean dentro de la experiencia de la materia.

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

40 Un grupo “alquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático. El resto alquilo puede ser un grupo “alquilo saturado”, que significa que no contiene ningún resto de 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, tanto si es saturado como insaturado, puede ser ramificado, de cadena lineal o cíclico.

45 El resto “alquilo” puede tener 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como “1 a 10” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “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 cubre la aparición del término “alquilo” en el que no se designa intervalo numérico). El grupo alquilo también podría ser un “alquilo inferior” que tiene 1 a 5 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos descritos en el presente documento puede designarse “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” o designaciones similares. Sólo a modo de ejemplo, “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo está seleccionada del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna forma a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

55 El término “alquilamina” se refiere al grupo -N(alquil)<sub>x</sub>H<sub>y</sub> en el que x e y están seleccionados del grupo x=1, y=1 y x=2, y=0. Si x=2, los grupos alquilo, tomados conjuntamente, pueden formar opcionalmente un sistema de anillo cíclico.

El término “alquenilo” se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un doble enlace que no es parte de un grupo aromático. Es decir, un grupo alquenilo empieza con los átomos  $-C(R)=C-R$  en los que R se refiere a las porciones restantes del grupo alquenilo, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen  $-CH=CH$ ,  $-C(CH_3)=CH$ ,  $-CH=CCH_3$  y  $-C(CH_3)=CCH_3$ . El resto alquenilo puede ser ramificado, de cadena lineal o cíclico (en cuyo caso también se conocería como un grupo “cicloalquenilo”).

5 El término “alquinilo” se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un triple enlace. Es decir, un grupo alquinilo empieza con los átomos  $-C\equiv C-R$  en los que R se refiere a las porciones restantes del grupo alquinilo, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv CCH_3$  y  $-C\equiv CCH_2CH_3$ . La porción “R” del resto alquinilo puede ser ramificada, de cadena lineal o cíclica.

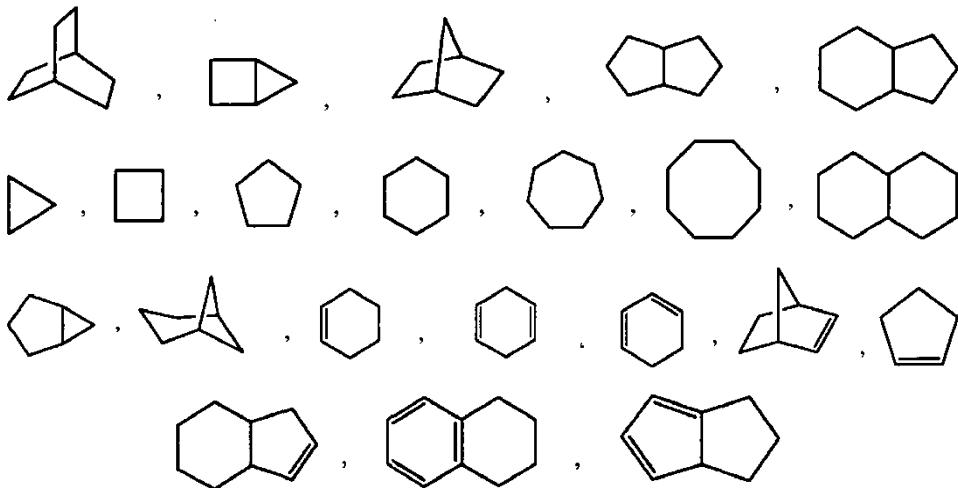
10 Una “amida” es un resto químico con fórmula  $-C(O)NHR$  o  $-NHC(O)R$  en las que R está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido por un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido por un carbono del anillo). Una amida puede ser un aminoácido o una molécula de péptido unida a un compuesto de fórmula (A), formando así un profármaco. Cualquier amina, o cadena lateral de carboxilo sobre los compuestos descritos en el presente documento, puede estar ramificada. Los procedimientos y grupos específicos para preparar tales amidas son conocidos para aquellos expertos en la materia y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999.

15 20 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 arilo carbocíclicos (por ejemplo, fenilo) como arilo heterocíclicos (o “heteroarilo” o “heteroaromático”) (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados (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 covalentemente cerradas y que los átomos que forman el esqueleto del anillo son todos átomos de carbono. Por tanto, el término distingue anillos carbocíclicos de heterocíclicos en los que el esqueleto de anillo contiene al menos un átomo que es diferente de carbono.

25 30 El término “enlace” o “enlace sencillo” se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran que son parte de una subestructura mayor.

35 30 Un grupo “ciano” se refiere a un grupo  $-CN$ .

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene sólo carbono e hidrógeno, y puede estar saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado. Grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes restos:

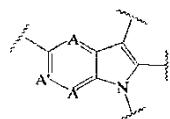


40 y similares.

El término “éster” se refiere a un resto químico con fórmula  $-COOR$  en la que R está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido por un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido por un carbono del anillo). Cualquier cadena lateral de hidroxi o carboxilo en los compuestos descritos en el presente documento puede estar esterificada. Los procedimientos y grupos específicos para preparar tales ésteres son conocidos para aquellos expertos en la materia y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999. El

termino “halo” o, alternativamente, “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “andamiaje fusionado con pirrolo” como se usa en el presente documento se refiere al resto que tiene la siguiente estructura química

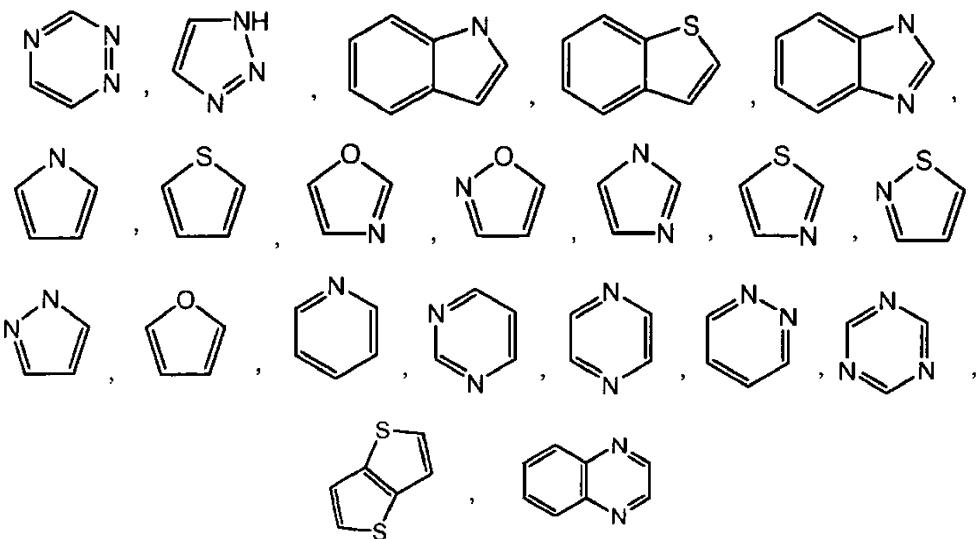


- 5 en la que el andamiaje fusionado con pirrolo incluye, pero no se limita a, pirrolo-piridinas, pirrolo-pirimidinas, pirrolo-pirazinas y pirrolo-piridazinas.

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

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

Los términos “heteroarilo” o, alternativamente, “heteroaromático” se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de 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 de esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. El grupo heteroarilo policíclico puede fusionarse o no fusionarse. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



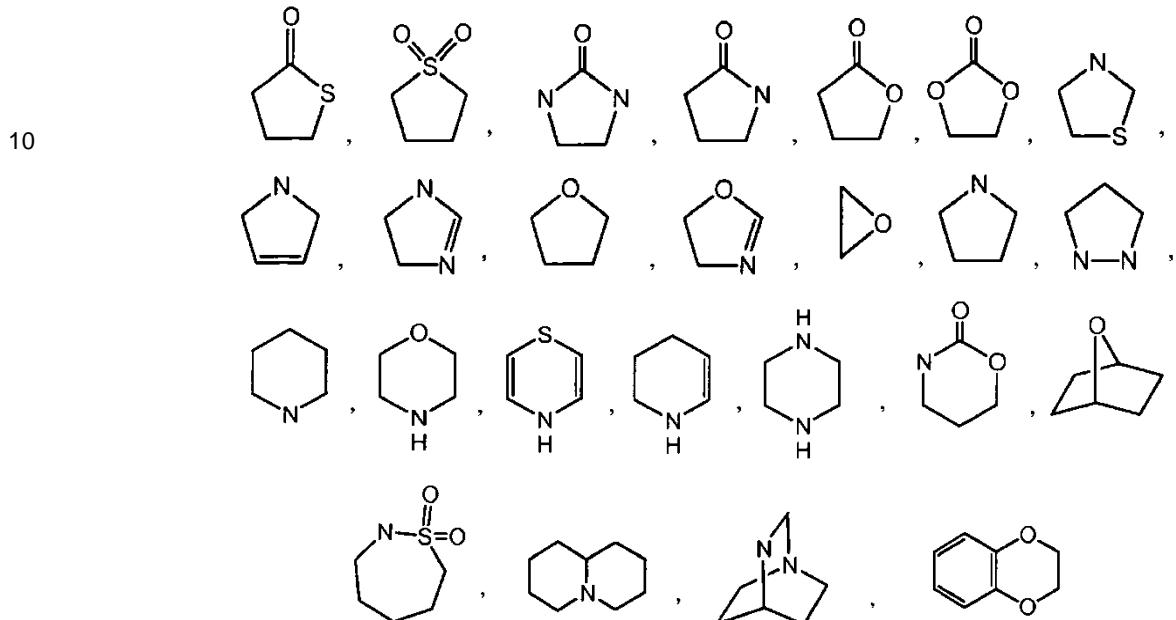
y similares.

25 El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen uno a cuatro heteroátomos cada uno seleccionado de O, S y N, en el que cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo 4 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo fusionados con benzo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidinilo (derivado 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. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 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, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabaciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabaciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. 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 derivan de los grupos enumerados anteriormente, puede estar unidos a *C* o unidos a *N* cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a *N*) o pirrol-3-ilo (unido a *C*). Además, un grupo derivado 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 heterociclicos incluyen sistemas de anillo fusionados con benzo y sistemas de anillo sustituidos con uno o dos restos oxo (=O) tales como pirrolidin-2-ona.

Un grupo “heteroalicíclico” se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden fusionarse con un arilo o heteroarilo. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen:



y similares. El término heteroalícílico también incluye todas las formas de anillo de los hidratos de carbono que incluyen, pero no se limitan a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

El término “anillo de miembros” puede englobar cualquier estructura cíclica. El término “de miembros” pretende denotar el número de átomos de esqueleto que constituyen el anillo. Por 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.

20 Un grupo “isotiocianato” se refiere a un grupo -NCS.

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

El término “resto” se refiere a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Los restos químicos son entidades químicas frecuentemente reconocidas incorporadas o añadidas a una molécula.

25 Un grupo “sulfinilo” se refiere a un -S(=O)-R en el que R está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido por un carbono del anillo) y heteroalícílico (unido por un carbono del anillo).

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un  $-S(=O)_2-R$  en el que R está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido por un carbono del anillo) y heteroalícíclico (unido por un carbono del anillo).

Un grupo “tiocianato” se refiere a un grupo -CNS.

30 El término “opcionalmente sustituido” o “sustituido” significa que el grupo referenciado puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales individualmente e independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícílico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, perhaloalquilo, perfluoroalquilo, sililo y amino, que incluye grupos amino mono- y di-sustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores son conocidos para aquellos expertos en la materia y pueden encontrarse en referencias tales como Greene y Wuts, anteriormente.

35

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 diaestereoméricas, enantioméricas y epiméricas, además de 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 fórmula (A). 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 en formas sin solvatar, además de solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se consideran que están desveladas en el presente documento.

Cierta terminología farmacéutica

15 El término “aceptable” con respecto a una formulación, composición o componente, como se usa en el presente documento, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está tratándose.

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

20 El término “antagonista”, como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un inhibidor de enzima o un modulador de hormona, que disminuye, o previene la acción de otra molécula o la actividad de un sitio de receptor.

25 El término “asma” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier trastorno de los pulmones caracterizado por variaciones en el flujo de gas pulmonar asociado a 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.

30 El término “enfermedad ósea”, como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad o afección del hueso que incluye, pero no se limita a, remodelación, pérdida o aumento de hueso inapropiado, osteopenia, osteomalacia, osteofibrosis y enfermedad de Paget [Garcia, “Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in vitro and in vivo”, J Bone Miner Res. 1996; 11:1619-27].

35 El término “enfermedad cardiovascular”, como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan al corazón o los vasos sanguíneos, o ambos, que incluyen, pero no se limitan a: arritmia; aterosclerosis y sus secuelas; angina; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardíaca o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión tras isquemia del cerebro, corazón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad cardíaca valvular, insuficiencia cardíaca, tensión arterial anormal; choque; vasoconstricción (incluyendo la asociada a migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un único 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. 2004 Mar;36(3):233-9. Epub 2004 Feb 8; [Heise CE, Evans JF y col., “Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor”, J Biol Chem. 2000 Sep 29; 275(39):30531-6].

45 El término “cáncer”, como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de una forma incontrolada y, en algunos casos, a metastatizar (extenderse). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limita a, tumores sólidos (tales como aquellos de la vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (tales como las leucemias) [Ding XZ y col., “A novel anti-pancreatic cancer agent, LY293111”, Anticancer Drugs. 2005 Jun;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. 2004 Oct 1;10(19):6703-9].

50 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 células o tejidos.

55 Los términos “co-administración” o similares, como se usan en el presente documento, pretenden englobar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y está previsto que incluyan pautas de tratamiento en las que los agentes se administran por la misma vía de administración o vías de administración diferentes o en el mismo momento o en momentos diferentes.

El término “trastorno dermatológico”, como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno de la piel. Tales trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica, trastornos bulbosos, collagenosis, dermatitis de contacto, eccema, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjögren-Larsson, urticaria [Wedi B y col., “Pathophysiological role of leukotrienes in dermatological diseases: potential therapeutic implications”, BioDrugs. 2001;15(11):729-43].

El término “diluyente” se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir el compuesto de interés antes de la administración. Los diluyentes también pueden usarse para estabilizar compuestos debido a que pueden proporcionar un entorno más estable. Sales disueltas en disoluciones tamponadas (que también pueden proporcionar control o mantenimiento de pH) se utilizan como diluyentes en la materia, incluyendo, pero no se limitan a, una solución salina tamponada con fosfato.

Los términos “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará hasta cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que está tratándose. El resultado puede ser reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se desvela en el presente documento requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de enfermedad. Una cantidad “eficaz” apropiada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas tales como un estudio de aumento de la dosis.

Los términos “potencian” o “potenciar”, como se usan en el presente documento, significan aumentar o prolongar tanto en potencia como en duración un efecto deseado. Por tanto, con respecto a potenciar el efecto de agentes terapéuticos, el término “potenciar” se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, tanto en potencia como en duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una “cantidad eficaz potenciadora”, como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

El término “ligador enzimáticamente escindible”, como se usa en el presente documento, se refiere a enlaces inestables o degradables que puede ser degradados por una o más enzimas.

Los términos “fibrosis” o “trastorno fibrosante”, como se usan en el presente documento, se refieren a afecciones que siguen a inflamación aguda o crónica y están asociadas a la acumulación anormal de células y/o colágeno e incluyen, pero no se limitan a, fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, riñón, articulaciones, pulmón o piel, e incluye 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). 2005 Jun; 108(6):479-91].

El término “iatrogénica” significa una afección, trastorno o enfermedad dependiente de leucotrienos o mediada por leucotrienos creada o empeorada por terapia médica o quirúrgica.

El término “trastornos inflamatorios” se refiere a aquellas enfermedades o afecciones que se caracterizan por uno o más de los signos de dolor (*dolor*, de la generación de sustancias tóxicas y la estimulación de nervios), calor (*calor*, de vasodilatación), eritema (*rubor*, de vasodilatación y aumento de la circulación sanguínea), hinchazón (*rumor*, de entrada excesiva o salida limitada de líquido) y pérdida de función (*functio laesa*, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente). La inflamación adopta muchas formas e incluye, pero no se limita a, inflamación que es una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterante, parenquimatoso, plástica, productiva, proliferativa, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerativa. Trastornos inflamatorios incluyen adicionalmente, sin limitarse a aquellos que afectan los vasos sanguíneos (poliarteritis, arteritis temporal); articulaciones (artritis: cristalina, osteo-, psoriásica, reactiva, reumatoide, de Reiter); tubo gastrointestinal (enfermedad); piel (dermatitis); o múltiples órganos y tejidos (lupus eritematoso sistémico) [Harrison's Principles of Internal Medicine, 16<sup>a</sup> edición, Kasper DL y col., editores; McGraw-Hill, editores].

El término “cistitis intersticial” se refiere a un trastorno caracterizado por molestia abdominal inferior, micción frecuente y algunas veces dolorosa que no es 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].

El término “mediadores accionados por leucotrienos”, como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas que pueden producirse en un paciente que pueden producir producción excesiva de la estimulación de leucotrieno de células tales como, sólo a modo de ejemplo, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, leucotrienos de cisteínilo, proteína inflamatoria de monocitos (MIP-1 $\alpha$ ), interleucina-8 (IL-8), interleucina-4 (IL-4), interleucina-13 (IL-13), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), molécula de adhesión intracelular soluble (sICAM; ICAM soluble), mieloperoxidasa (MPO), peroxidasa de eosinófilos (EPO) y moléculas de inflamación generales tales como interleucina-6 (IL-6), proteína reactiva C (CRP) y proteína amiloide A del suero (SAA).

El término "mediadores relacionados con leucotrieno", como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas que pueden producirse en un paciente que pueden asociarse a producción excesiva de estimulación de leucotrienos de células tales como, sólo a modo de ejemplo, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, leucotrienos de cisteinilo, proteína inflamatoria de monocitos (MIP-1 $\alpha$ ), interleucina-8 (IL-8), interleucina-4 (IL-4), interleucina-13 (IL-13), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), molécula de adhesión intracelular soluble (sICAM; ICAM soluble), mieloperoxidasa (MPO), peroxidasa de eosinófilos (EPO) y moléculas de inflamación generales tales como interleucina-6 (IL-6), proteína reactiva C (CRP) y proteína amiloide A del suero (SAA).

El término "dependiente de leucotrienos", como se usa en el presente documento, se refiere a afecciones o trastornos que no se producirían, o no se producirían al mismo grado, en ausencia de uno o más leucotrienos.

10 El término "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.

15 El término "paciente sensible a leucotrienos", como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente que se ha identificado tanto genotipando SNP o haplotipos de FLAP como genotipando uno o varios de otros genes en la ruta del leucotrieno y/o fenotipando pacientes tanto por respuesta clínica positiva previa a otro modulador de leucotrienos que incluye, sólo a modo de ejemplo, zileuton (Zyflo<sup>TM</sup>), montelukast (Singulair<sup>TM</sup>), pranlukast (Onon<sup>TM</sup>), zafirlukast (Accolate<sup>TM</sup>) y/o por su perfil de mediadores accionados por leucotrienos que indican estimulación de leucotrienos excesiva de células inflamatorias, ya que es probable que respondan favorablemente a terapia con moduladores de leucotrienos.

20 Los términos "kit" y "artículo de fabricación" se usan como sinónimos.

Un "metabolito" de un compuesto desvelado en el presente documento es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolizado", como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero no se limitan a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) por los que una sustancia particular es cambiada por un organismo. Por tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidantes y reductoras mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activado a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Más información sobre el metabolismo puede obtenerse de The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9<sup>a</sup> edición, McGraw-Hill (1996). Los metabolitos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden identificarse tanto por administración de compuestos a un huésped como por análisis de muestras de tejido del huésped, o por incubación de compuestos con células hepáticas *in vitro* y análisis de los compuestos resultantes. Ambos procedimientos son muy conocidos en la técnica.

35 El término "modular", como se usa en el presente documento, significa interaccionar con una diana tanto directamente como indirectamente de forma que se altere la actividad de la diana que incluye, sólo a modo de ejemplo, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o prolongar la actividad de la diana.

40 El término "modulador", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que interacciona con una diana tanto directamente como indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las interacciones de un agonista y un antagonista.

45 Los términos "enfermedad neurodegenerativa" o "trastorno del sistema nervioso", como se usan en el presente documento, se refieren a afecciones que alteran la estructura o función del cerebro, médula espinal o sistema nervioso periférico que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, aquellas encontradas después de contusión o 50 traumatismo quirúrgico (incluyendo disfunción cognitiva posquirúrgica y lesión de la médula espinal o del tronco encefálico), además de los aspectos neurológicos de trastornos tales como enfermedad degenerativa del disco 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 Feb;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 Jan;73(1):31-40. Epub 2004 Sep 27; [Zhang WP y col., "Neuroprotective effect of ONO-1078, a leukotriene receptor antagonist, on focal cerebral ischemia in rats", Acta Pharmacol Sin. 2002 Oct;23(10):871-7].

55 Los términos "enfermedad ocular" o "enfermedad oftálmica", como se usan en el presente documento, se refieren a enfermedades que afectan al ojo u ojos y posiblemente también a los tejidos de alrededor. Las enfermedades oculares u oftálmicas incluyen, pero no se limitan a, 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. 2000 Jun;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].

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

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no produce irritación significativa a un organismo al que se administra y no deroga la actividad biológica y propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A) 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. También pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A) con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metylamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares, o por otros procedimientos conocidos en la técnica

El término "combinación farmacéutica" como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de mezclar o combinar más de un principio activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los principios activos. El término "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) y un co-agente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) y un co-agente, se administran a un paciente como entidades separadas tanto simultáneamente, al mismo tiempo como secuencialmente sin límites de tiempo intervinientes específicos, en el que tal administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a terapia de combinación, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto de fórmula (A) con otros componentes químicos tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la materia existen múltiples técnicas de administrar un compuesto que incluyen, pero no se limitan a: administración intravenosa, oral, por aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco parental *in vivo*. Los profármacos son frecuentemente útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental. Pueden estar, por ejemplo, biodisponibles por administración por vía oral, mientras que no está el parental. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco parental. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto de fórmula (A) que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular en la que la solubilidad del agua es perjudicial para la movilidad, pero que luego es metabólicamente hidrolizado al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula en la que la solubilidad en agua es beneficiosa. Otro ejemplo de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido en el que el péptido es metabolizado para revelar el resto activo.

El término "enfermedad respiratoria", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que afectan los órganos que participan en la respiración tal como la nariz, garganta, laringe, tráquea, bronquios y pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan a, asma, síndrome disneico del adulto y asma (extrínseco) alérgico, asma (intrínseco) no alérgico, asma grave agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, 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 ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que incluye bronquitis o enfisema crónico, 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 Apr; 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. 2004 Nov-Dec; 25(6):445-8].

El término "sujeto" o "paciente" engloba mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de los mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y simios superiores y otras especies de simios inferiores; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. En una realización de los procedimientos y composiciones proporcionados en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, calmar o mejorar una enfermedad o síntomas de afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir 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, causar 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 tanto profilácticamente y/o terapéuticamente.

Otros objetos, características y ventajas de los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, a la vez que indican realizaciones específicas, sólo se facilitan a modo de ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la materia a partir de esta descripción detallada.

#### **Breve descripción de las figuras**

La FIG. 1 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 2 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 3 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 4 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 5 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 6 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 7 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 8 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 9 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 10 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 11 presenta esquemas ilustrativos para las síntesis de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 12 presenta ejemplos ilustrativos de compuestos descritos en el presente documento.

La FIG. 13 presenta ejemplos ilustrativos de compuestos descritos en el presente documento.

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

La FIG. 15 presenta un esquema ilustrativo para el tratamiento de pacientes usando los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento.

La FIG. 16 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**

Los leucotrienos (LT) son potentes mediadores contráctiles e inflamatorios producidos por la liberación de ácido araquidónico de membranas celulares y la conversión en leucotrienos por la acción de 5-lipoxigenasa, proteína activadora de 5-lipoxigenasa, LTA<sub>4</sub> hidrolasa y LTC<sub>4</sub> sintasa. La ruta de síntesis de leucotrienos, o la ruta de 5-lipoxigenasa, implica una serie de reacciones enzimáticas en las que el ácido araquidónico se convierte en leucotrieno LTB<sub>4</sub>, o los leucotrienos de cisteínilo, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. La ruta se produce principalmente en la envoltura nuclear y se ha descrito. 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, Cap. 1, 2 y 7, Marcel Dekker, Inc. NY, 1998. Los componentes de proteína dedicados a la ruta de síntesis de leucotrienos incluyen una 5-lipoxigenasa (5-LO), una proteína activadora de 5-lipoxigenasa, una LTA<sub>4</sub> hidrolasa y una LTC<sub>4</sub> 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 de ácido araquidónico por diferentes células que incluyen eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfocitos, macrófagos, monocitos y mastocitos. El exceso de LTA<sub>4</sub>, por ejemplo, de un neutrófilo activado, puede entrar en una célula por una ruta transcelular. La mayoría de las células en el cuerpo tienen LTA<sub>4</sub> hidrolasa de forma que pueden producir LTB<sub>4</sub>. Las plaquetas y células endoteliales tienen LTC<sub>4</sub> sintasa, de forma que pueden

preparar LTC<sub>4</sub> cuando se presentan a LTA<sub>4</sub> por una ruta transcelular.

El ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado y está presente principalmente en las membranas de las células del cuerpo. Tras la presentación de estímulos inflamatorios del exterior de la célula, el calcio es liberado y se une a fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) y 5-LO. La activación de células produce la translocalización de PLA<sub>2</sub> y 5-LO del citoplasma al retículo endoplásmico y/o membranas nucleares, en los que en presencia de FLAP, el ácido araquidónico liberado se convierte mediante un producto intermedio de 5-HPETE en el epóxido LTA<sub>4</sub>. Dependiendo del tipo de célula, el LTA<sub>4</sub> puede convertirse inmediatamente en LTC<sub>4</sub> por la LTC<sub>4</sub> sintasa unida a nuclear o en LTB<sub>4</sub> por la acción de LTA<sub>4</sub> hidrolasa citosólica. El LTB<sub>4</sub> es exportado de las células por un transportador todavía no caracterizado y puede activar otras células, o la célula en la que se preparó, mediante alta afinidad que se une a uno de dos receptores acoplados a proteína G (GPCR), concretamente BLT<sub>1</sub>R o BLT<sub>2</sub>R. LTC<sub>4</sub> es exportado a la sangre por la bomba de aniones de MRP-1 y rápidamente se convierte en LTD<sub>4</sub> por la acción de  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa y entonces LTD<sub>4</sub> se convierte en LTE<sub>4</sub> por la acción de dipeptidasas. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> se denominan en conjunto los leucotrienos de cisteinilo (o previamente sustancia de reacción lenta de anafilaxia, SRS-A). Los leucotrienos de cisteinilo activan otras células, o las células en las que se preparan, uniéndose mediante alta afinidad a uno de dos GPCR, concretamente CysLT<sub>1</sub>R o CysLT<sub>2</sub>R. Los receptores de CysLT<sub>1</sub> se encuentran en los eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, mastocitos, linfocitos B y músculo liso de las vías respiratorias humanas e inducen broncoconstricción. Zhu y col., Am J Respir Cell Mol Biol Epub Aug 25 (2005). Los receptores de CysLT<sub>2</sub> se localizan en los eosinófilos de las vías respiratorias humanas, macrófagos, mastocitos de la vasculatura pulmonar humana. Figueroa y col., Clin Exp Allergy 33:1380-1388 (2003).

#### 20      Participación de leucotrienos en enfermedades o afecciones

La participación de leucotrienos en enfermedad se describe en detalle en la bibliografía. Véase, por ejemplo, por Busse, Clin. Exp. Allergy 26:868-79, 1996; O'Byrne, Chest 111 (Supp. 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 fuertes respuestas inflamatorias en la piel humana. Pruebas de la participación de los leucotrienos en una enfermedad humana se encuentran en psoriasis, en la que los leucotrienos han sido detectados en lesiones psoriásicas (Kragballe y col., Arch. Dermatol., 119:548-552, 1983).

Por ejemplo, se ha sugerido que las respuestas inflamatorias reflejan tres tipos de cambios en los vasos sanguíneos locales. El cambio primario es un aumento en el diámetro vascular, que produce un aumento en la circulación sanguínea local y conduce a un aumento de la temperatura, eritema y una reducción en la velocidad de circulación sanguínea, especialmente a lo largo de las superficies de vasos sanguíneos pequeños. El segundo cambio es la activación de células endoteliales que revisten el vaso sanguíneo para expresar moléculas de adhesión que promueven la unión de leucocitos en circulación. La combinación de circulación sanguínea ralentizada y moléculas de adhesión inducidas permite que los leucocitos se unan al endotelio y migren a los tejidos, un proceso conocido como extravasación. Estos cambios se iniciaron por citocinas y leucotrienos producidos por macrófagos activados. Una vez ha comenzado la inflamación, las primeras células atraídas al sitio de infección son generalmente neutrófilos. Van seguidas de monocitos, que se diferencian en más macrófagos de tejido. En las últimas etapas de inflamación, otros leucocitos, tales como eosinófilos y linfocitos, también entran en el sitio infectado. El tercer cambio principal en los vasos sanguíneos locales es un aumento en la permeabilidad vascular. En lugar de estar estrechamente unidas juntas, las células endoteliales que revisten las paredes de los vasos sanguíneos se separan, 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<sup>a</sup> ed., Garland Publishing, Nueva York, 2001)

El LTB<sub>4</sub> produce contracciones relativamente débiles de tráquea aislada y parénquima de pulmón, y estas contracciones se bloquean en parte por inhibidores de la ciclooxygenasa, sugiriendo que las contracciones son secundarias a la liberación de prostaglandinas. Sin embargo, se ha mostrado que LTB<sub>4</sub> es un potente agente quimiotáctico para eosinófilos y progenitores de mastocitos y el ratón inactivado en BLT1-/- del receptor de LTB<sub>4</sub> se protege de inflamación eosinofílica e hiperreactividad de las vías respiratorias alérgica mediada por linfocitos T. Miyahara y col., J Immunol 174:4979-4784; Weller y col., J Exp Med 201:1961-1971(2005).

Los leucotrienos C<sub>4</sub> y D<sub>4</sub> son potentes agentes contráctiles de músculo liso que promueven la broncoconstricción en una variedad de especies, que incluyen seres humanos (Dahlen y col., Nature, 288:484-486, 1980). Estos compuestos tienen profundos efectos hemodinámicos, estrechando los vasos sanguíneos coronarios y produciendo una reducción de la eficiencia de salida cardíaca (Marone y col., en Biology of Leukotrienes, ed. Por R. Levi y R.D. Krell, Ann. Nueva York Acad. Sci. 524:321-333, 1988). Los leucotrienos también actúan de vasoconstrictores, sin embargo, existen fuertes diferencias para diferentes lechos vasculares. Hay informes que sugieren que los leucotrienos contribuyen a la lesión por reperfusión cardíaca tras isquemia miocárdica (Barst y Mullane, Eur. J. Pharmacol., 114: 383-387, 1985; Sasaki y col., Cardiovasc. Res., 22: 142-148, 1988). LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub> aumentan directamente la permeabilidad vascular promoviendo probablemente la retracción de células endoteliales capilares por activación del receptor de CysLT<sub>2</sub> y posiblemente otros receptores de CysLT todavía no definidos [Lotzer y col., Arterioscler Thromb Vasc Biol 23: e32-36.(2003)]. LTB<sub>4</sub> potencia la progresión aterosclerótica en dos modelos de ratón aterosclerótico, concretamente ratones deficientes en receptores de lipoproteína de receptores de baja densidad (LDLr-/-) y deficientes en apolipoproteína E (ApoE-/-) (Aiello 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 mostrado que LTB<sub>4</sub> aumenta la proteína quimioatraventante de monocitos humana (MCP-1), un potenciador conocido de la progresión aterosclerótica (Huang y col., *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 24:1783-1788 (2004)).

5 La función de FLAP en la ruta de síntesis de leucotrienos es significativa debido a que FLAP en sintonía con 5-lipoxigenasa realizan la primera etapa en la ruta para la síntesis de leucotrienos. Por tanto, la ruta de síntesis de leucotrienos proporciona varias dianas para compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos que incluyen, a modo de ejemplo, trastornos vasculares e inflamatorios, enfermedades proliferativas y trastornos no cancerosos.

10 Afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos tratadas usando los procedimientos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, 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

15 Se sabe que los leucotrienos contribuyen a la inflamación de las vías respiratorias de pacientes con asma. Se ha mostrado que los antagonistas de receptores de CysLT<sub>1</sub> tales como montelukast (Singulair™) son eficaces en asma y 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 mostrado que los antagonistas de CysLT<sub>1</sub>R pranlukast (Onon™) y zafirlukast (Accolate™) son eficaces en asma.

20 20 Se han diseñado varios fármacos para inhibir la formación de leucotrienos, que incluyen el inhibidor de 5-lipoxigenasa zileuton (Zyflo™) que ha mostrado eficacia en asma, Israel y col., *Ann Intern Med* 119:1059-1066 (1993). El inhibidor de 5-lipoxigenasa ZD2138 mostró eficacia en inhibir la disminución de VEF1 resultante de 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 proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), Brideau y col., *Ca. J. Physiol. Pharmacol.* 70:799-807 (1992), MK-886, un inhibidor específico de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), Friedman y col., *Am Rev Respir Dis.*, 147: 839-844 (1993), y BAY X1005, un inhibidor específico de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), Fructmann y col., *Agents Actions* 38: 188-195 (1993).

25 30 La inhibición de FLAP disminuirá LTB<sub>4</sub> de monocitos, neutrófilos y otras células que participan en inflamación vascular y así disminuirá la progresión aterosclerótica. Se ha mostrado que el inhibidor de FLAP MK-886 reduce la respuesta vasoconstrictora posangioplastia en un modelo de lesión de carótida porcina. Provost y col., *Brit J Pharmacol* 123: 251-258 (1998). También se ha mostrado que MK-886 suprime la hiperplasia de la íntima de la arteria femoral en un modelo fotoquímico de rata de lesión endotelial. Kondo y col., *Thromb Haemost* 79:635-639 (1998). Se ha mostrado que el inhibidor de 5-lipoxigenasa zileuton reduce la isquemia renal en un modelo de ratón, Nimesh y col., *Mol Pharm* 66:220-227 (2004).

35 35 Se han usado moduladores de FLAP para el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones que incluyen, sólo a modo de ejemplo, (i) inflamación (véase, por ejemplo, Leff AR y col., "Discovery of leukotrienes and the development of antileukotriene", *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86 (Suppl 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 que incluyen asma, síndrome disneico del adulto y asma (extrínseco) alérgico, asma (intrínseco) no alérgico, asma grave agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducido por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en niños, asma de aparición en adultos, asma con tos variante, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional (véase, por ejemplo, Riccioni y col., *Ann. Clin. Lab. Sci.*, v34, 379-387 (2004)); (iii) enfermedad pulmonar obstructiva crónica que incluye bronquitis o enfisema crónico, 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) secreción mucosa elevada y/o edema en una enfermedad o afección (véase, por ejemplo, Shahab R y col., "Prostaglandins, leukotrienes, and perennial rhinitis", *J Laryngol Otol.*, 2004;118:500-7); (v) vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma aórtica, vasculitis y accidente cerebrovascular (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) reducir la lesión por reperfusión de órgano tras isquemia de órganos y/o choque endotóxico (véase, por ejemplo, Matsui N, Fukuishi N, Fukuyama Y, Yasui Y, Akagi M., "Protective effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ardisiaquinone A on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats", *Planta Med.* 2005 Aug;71(8):717-20); (vii) reducir la constrictión de 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.* 2003 Sep; 140(1):186-94); (viii) reducir o prevenir un aumento en la tensión 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.* 2003 Sep;140(1):186-94, y Walch L, Norel X, Back M, Gascard JP, Dahlen SE, Brink C.,

"Pharmacological evidence for a novel cysteinyl-leukotriene receptor subtype in human pulmonary artery smooth muscle", Br J Pharmacol. 2002 Dec; 137(8):1339-45; (ix) prevenir el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos (véase, por ejemplo, Miyahara N, Takeda K, Miyahara S, Taube C, Joetham A, Koya T, Matsubara S, Dakhama A, Tager AM, Luster AD, Gelfand EW., "Leukotriene B4 receptor-1 is essential for allergen-mediated recruitment of CD8+ T cells and airway hyperresponsiveness", Immunol. 2005 Apr 15;174(8):4979-84); (x) remodelación, pérdida o aumento de hueso anormal que incluye osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, cáncer y otras enfermedades (véase, por ejemplo, Anderson GI, MacQuarrie R, Osinga C, Chen YF, Langman M, Gilbert R., "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 que incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, isquemia retiniana, disfunción cognitiva posquirúrgica, migraña (véase, por ejemplo, de Souza Carvalho D, Fragoso YD, Coelho FM, Pereira MM., "Asthma plus migraine in childhood and adolescence: prophylactic benefits with leukotriene receptor antagonist", Headache. 2002 Nov-Dec;42(10):1044-7; Sheftell F, Rapoport A, Weeks R, Walker B, Gamerman I, Bapiel S., "Montelukast in the prophylaxis of migraine: a potential role for leukotriene modifiers", Headache. 2000 Feb;40(2):158-63); (xiii) neuropatía periférica/dolor periférico, lesión de la médula espinal (véase, por ejemplo, Akpek EA, Bulutcu E, Alanay A, Korkusuz P, Acaroglu E, Kilinc K, Ors U., "A study of adenosine treatment in experimental acute spinal cord injury. Effect on arachidonic acid metabolites", Spine. 1999 Jan 15;24(2):128-32), edema cerebral y lesión en la cabeza; (xiv) cáncer que incluye, pero no se limita a, cáncer pancreático y 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, Pacheco P, Gomes RN, Guedes AT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, Koatz VL., "Mechanisms of increased survival after lipopolysaccharide-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet", Shock. 2005 Feb;23(2):173-8); (xvi) artritis reumatoide y osteoartritis (véase, por ejemplo, Alten R, Gromnica-Ihle E, Pohl C, Emmerich J, Steffgen J, Roscher R, Sigmund R, Schmolke B, Steinmann G., "Inhibition of leukotriene B4-induced CD11 B/CD18 (Mac-1) expression by BIIL 284, a new long acting LTB4 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis", Ann Rheum Dis. 2004 Feb;63(2):170-6); (xvii) prevenir el aumento de enfermedades GI que incluyen, sólo a modo de ejemplo, gastritis crónica, gastroenteritis eosinofílica y disfunción motora gástrica, (véase, por ejemplo, Gyomber y col., J Gastroenterol Hepatol., v11, 922-927 (1996); Quack I y col., BMC Gastroenterol v18, 24 (2005); Cuzzocrea S, Rossi A, Mazzon E, Di Paola R, Genovese T, Muia C, Caputi AP, Sautebin L., "5-Lipoxygenase modulates colitis through the regulation of adhesion molecule expression and neutrophil migration", Lab Invest. 2005 Jun;85(6):808-22); (xviii) enfermedades renales que incluyen, sólo a modo de ejemplo, glomerulonefritis, nefrotoxicidad por ciclosporina, reperfusión por isquemia renal (véase, por ejemplo, Guasch y col., Kidney Int., v 56, 261-267; Butterly y col., v 57, 2586-2593 (2000); Guasch A y col., "MK-591 acutely restores glomerular size selectivity and reduces proteinuria in human glomerulonephritis", Kidney Int. 1999;56:261-7; Butterly DW y col., "A role for leukotrienes in cyclosporine nephrotoxicity", Kidney 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., v16, 85-94 (2003); (xxi) disminuir los aspectos inflamatorios de infecciones agudas dentro de uno o más órganos sólidos o tejidos tales como el riñón con pielonefritis aguda (véase, por ejemplo, Tardif M, Beauchamp D, Bergeron Y, Lessard C, Gourde P, Bergeron MG. L-651,392, "A potent leukotriene inhibitor, controls inflammatory process in *Escherichia coli* pyelonephritis", Antimicrob Agents Chemother. 1994 Jul;38(7):1555-60); (xxii) prevenir o tratar trastornos agudos o crónicos que implican reclutamiento o 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 tubo gastrointestinal producida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores de ciclooxygenasa -1 o -2 selectivos o no selectivos) (véanse, 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) tratar diabetes de tipo II (véase, por ejemplo, Valdivielso JM, Montero A, Badr KF, Munger KA., "Inhibition of 5-lipoxygenase activating protein decreases proteinuria in diabetic rats", J Nephrol. 2003 Jan-Feb;16(1):85-94; Parlapiano C, Danese C, Marangi M, Campana E, Pantone P, Giovannillo T, Zavattaro E, Sanguigni S., "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 que incluyen, sólo a modo de ejemplo, fiebre mediterránea familiar (véase, por ejemplo, Bentancur AG, Naveh N, Lancri J, Selah BA, Livneh A., Urine leukotriene B4 in familial Mediterranean fever", Clin Exp Rheumatol. 2004 Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S56-8; y (xxvi) tratar síndrome hepatorenal (véase, por ejemplo, Capella GL., "Anti-leukotriene drugs in the prevention and treatment of hepatorenal syndrome", Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2003 Apr;68(4):263-5].

Se han descrito varios inhibidores de FLAP (Gillard y col., Can. J. Physiol. Pharmacol., 67, 456-464, 1989; Evans y col., Molecular Pharmacol., 40, 22-27, 1991; Brideau 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):S 112-6, 2000; Hakonarson, JAMA, 293(18):2245-56, 2005).

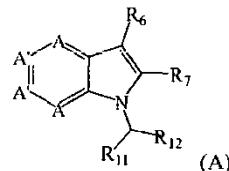
Identificación de inhibidores de la ruta de síntesis de leucotrienos

El desarrollo y la prueba de novedosos inhibidores de FLAP que son eficaces tanto solos como en combinación con otros fármacos, y que producen mínimos efectos secundarios negativos, sería beneficioso para tratar enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos. Los inhibidores de la ruta de síntesis de leucotrienos descritos en el presente documento pueden elegir como diana cualquier etapa de la ruta para prevenir o reducir la formación de leucotrienos. Tales inhibidores de la síntesis de leucotrienos pueden inhibir, a modo de ejemplo, al nivel de FLAP, o 5-LO, minimizando así la formación de diversos productos en la ruta del leucotrieno, 10 disminuyendo así las cantidades de tales 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.

Compuestos

Compuestos de fórmula (A):

15 Los compuestos de fórmula (A), sales 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 leucotrienos o mediadas por leucotrienos que incluyen, pero no se limitan a, asma, infarto de miocardio, cáncer y afecciones inflamatorias;



20 en la que

cada A está seleccionado independientemente de N o CR<sub>5</sub>, y cada A' es C-Z-Y, N o CR<sub>5</sub>, a condición de que un A' sea C-Z-Y y el otro A' sea N o CR<sub>5</sub>, y a condición de que el número de grupos N de A más el número de grupos N de A' sea 1 ó 2;

25 Z está seleccionado de un enlace, CR<sub>1</sub>=CR<sub>1</sub>, -C≡C-, C(R<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, C(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>O, OC(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, C(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>m</sub>, S(O)<sub>m</sub>C(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, C(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>NH, NHC(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, C(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>O, C(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>OC(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, OC(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>C(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH, NHC(O) en las que cada

R<sub>1</sub> es independientemente H, CF<sub>3</sub> o un alquilo inferior opcionalmente sustituido; y cada R<sub>2</sub> es independientemente H, OH, OMe, CF<sub>3</sub> o un alquilo inferior opcionalmente sustituido; m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1, 2 ó 3;

30 Y es -L<sub>1</sub>-(heterociclo sustituido o sin sustituir), -L<sub>1</sub>-(heteroarilo sustituido o sin sustituir), -L<sub>1</sub>-(arilo sustituido o sin sustituir) o -L<sub>1</sub>-C(=NR<sub>3</sub>)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -L<sub>1</sub>-NR<sub>4</sub>C(=NR<sub>3</sub>)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -L<sub>1</sub>-NR<sub>4</sub>C(=CR<sub>3</sub>)N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; en las que R<sub>3</sub> está seleccionado independientemente de H, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>4</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, heteroarilo o heteroalquilo;

35 cada R<sub>4</sub> está seleccionado independientemente de H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir; o dos grupos R<sub>4</sub> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; y o grupos R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; en las que L<sub>1</sub> es un enlace, un alquilo sustituido o sin sustituir, un alquenilo sustituido o sin sustituir, un alquinilo sustituido o sin sustituir, un heteroalquilo sustituido o sin sustituir;

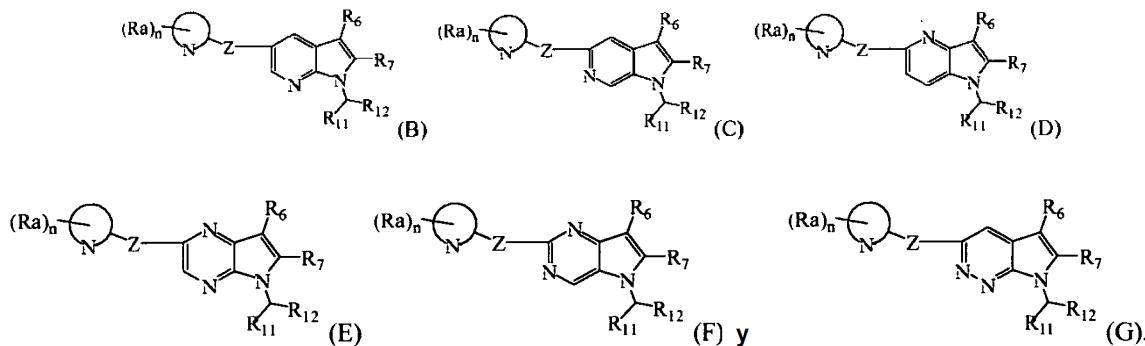
40 R<sub>6</sub> es H, L<sub>2</sub>-(alquilo sustituido o sin sustituir), L<sub>2</sub>-(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), L<sub>2</sub>-(alquenilo sustituido o sin sustituir), L<sub>2</sub>-(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir), L<sub>2</sub>-(heterociclo sustituido o sin sustituir), L<sub>2</sub>-(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o L<sub>2</sub>-(arilo sustituido o sin sustituir) en las que L<sub>2</sub> es un enlace, O, S, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>, C(O), -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o -(alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir);

R<sub>7</sub> es L<sub>3</sub>-X-L<sub>4</sub>-G en la que

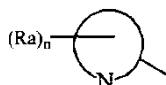
45 X es un enlace, O, -C(=O), S, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>, -NH, -NR<sub>8</sub>, -NHC(O), -C(O)NH, -NR<sub>8</sub>C(O), -C(O)NR<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH, -NHS(=O)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>-, -NR<sub>8</sub>S(=O)<sub>2</sub>, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR<sub>8</sub>-, -NR<sub>8</sub>C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>9</sub>-, heteroarilo, arilo, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)NR<sub>9</sub>-, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)-, -C(=NR<sub>10</sub>)NR<sub>9</sub>-, -OC(=NR<sub>10</sub>)- o -C(=NR<sub>10</sub>)O-;

	$L_3$	es un enlace, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir;
5	$L_4$	es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, cicloalquilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, alquenilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, alquinilo opcionalmente sustituido o sin sustituir;
10	G	es H, $-CO_2H$ , tetrazolilo, $-NHS(=O)_2R_8$ , $S(=O)_2N(R_9)$ , OH, $-OR_8$ , $-C(=O)CF_3$ , $-C(O)NHS(=O)_2R_8$ , $-S(=O)_2NHC(O)R_8$ , CN, $N(R_9)_2$ , $-C(=NR_{10})N(R_8)_2$ , $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ , $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$ , $-CO_2R_8$ , $-C(O)R_8$ , $-CON(R_9)_2$ , $-SR_8$ , $-S(=O)R_8$ , $-S(=O)_2R_8$ , $-L_5$ -(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 las que $L_5$ es $-NHC(O)O$ , $-NHC(O)$ , $-C(O)NH$ , $-C(O)O$ o $-OC(O)$ ;
15	o G	es $W-G_1$ en la que $W$ es un arilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y $G_1$ es H, $-CO_2H$ , tetrazolilo, $-NHS(=O)_2R_8$ , $S(=O)_2N(R_9)$ , OH, $-OR_8$ , $-C(=O)CF_3$ , $-C(O)NHS(=O)_2R_8$ , $-S(=O)_2NHC(O)R_8$ , CN, $N(R_9)_2$ , $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$ , $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$ , $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$ , $-COR_8$ , $-CONH_2$ , $-CONHR_8$ o $-CON(R_8)_2$ ;
20	cada $R_8$	está seleccionado independientemente de alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir;
25	cada $R_9$	está seleccionado independientemente de H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior 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
30	cada $R_{10}$	está seleccionado independientemente de H, $-S(=O)_2R_8$ , $-S(=O)_2NH_2$ , $-C(O)R_8$ , $-CN$ , $-NO_2$ , heteroarilo o heteroalquilo;
35	$R_5$	es H, halógeno, $-N_3$ , $-CN$ , $-ONO_2$ , $-L_6$ -(alquilo $C_1-C_3$ sustituido o sin sustituir), $-L_6$ -(alquenilo $C_2-C_4$ sustituido o sin sustituir), $-L_6$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o $-L_6$ -(arilo sustituido o sin sustituir) en las que $L_6$ es un enlace, O, S, $-S(=O)$ , $S(=O)_2$ , NH, C(O), $-NHC(O)O$ , $-OC(O)NH$ , $-NHC(O)$ , $-C(O)NH$ ;
40	$R_{11}$	es $L_7-G$ , $L_7$ -(cicloalquilo sustituido o sin sustituir)-G, $L_7$ -(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir)-G, $L_7$ -(heteroarilo sustituido o sin sustituir)-G o $L_7$ -(arilo sustituido o sin sustituir)-G, $L_7$ -(heterociclo sustituido o sin sustituir)-G en las que $L_7$ es un enlace, $-C(O)$ , $-C(O)NH$ , (alquilo $C_1-C_6$ sustituido o sin sustituir) o (alquenilo $C_2-C_6$ sustituido o sin sustituir);
45	$R_{12}$	es H, o $L_8-L_9-R_{13}$ en la que $L_8$ es un enlace, (alquilo $C_1-C_6$ sustituido o sin sustituir) o (alquenilo $C_2-C_4$ sustituido o sin sustituir); $L_9$ es un enlace, O, S, $-S(=O)$ , $S(=O)_2$ , NH, C(O), $-NHC(O)O$ , $-OC(O)NH$ , $-NHC(O)$ , $-C(O)NH$ , $-C(O)O$ o $-OC(O)$ ;
50	$R_{13}$	es H, (alquilo $C_1-C_6$ sustituido o sin sustituir), (arilo sustituido o sin sustituir), (heteroarilo sustituido o sin sustituir) o (heterociclo sustituido o sin sustituir);
	o $R_7$ y $R_{12}$	pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros.
	En otra realización o realización alternativa, el grupo "G" de fórmula (A) es cualquier grupo que se usa para confeccionar las propiedades físicas y biológicas de la molécula. Tal confección/modificaciones se consiguen usando grupos que modulan la acidez, basicidad, lipofilia, solubilidad y otras propiedades físicas de la molécula. Las propiedades físicas y biológicas moduladas por tales modificaciones a G incluyen, sólo a modo de ejemplo, solubilidad, absorción <i>in vivo</i> y metabolismo <i>in vivo</i> . Además, el metabolismo <i>in vivo</i> puede incluir, sólo a modo de ejemplo, controlar las propiedades FC <i>in vivo</i> , actividades no deseadas, posibles toxicidades asociadas a interacciones de cypP450, interacciones fármaco-fármaco y similares. Además, modificaciones a G permiten la confección de la eficacia <i>in vivo</i> del compuesto mediante la modulación de, a modo de ejemplo, proteína específica y no específica que se une a proteínas y lípidos del plasma y distribución de tejido <i>in vivo</i> . Adicionalmente, tal confección/modificaciones a G permiten el diseño de compuestos selectivos para proteína activadora de 5-lipoxigenasa con respecto a otras proteínas.	
	En realizaciones adicionales o alternativas, G es $L_{20}-Q$ en la que $L_{20}$ es un ligador enzimáticamente escindible y Q es un fármaco, o un resto de afinidad. En realizaciones adicionales o alternativas, el fármaco incluye, sólo 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 no se limitan a, antagonistas duales de CysLT <sub>1</sub> /CysLT <sub>2</sub> y antagonistas de CysLT <sub>1</sub> . En realizaciones adicionales o alternativas, los restos de afinidad permiten la unión específica a sitio e incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, ADN, ARN, ARNip y ligandos.	

Realizaciones adicionales de fórmula (A) se muestran a continuación como fórmula (B), fórmula (C), fórmula (D), fórmula (E), fórmula (F) y fórmula (G):

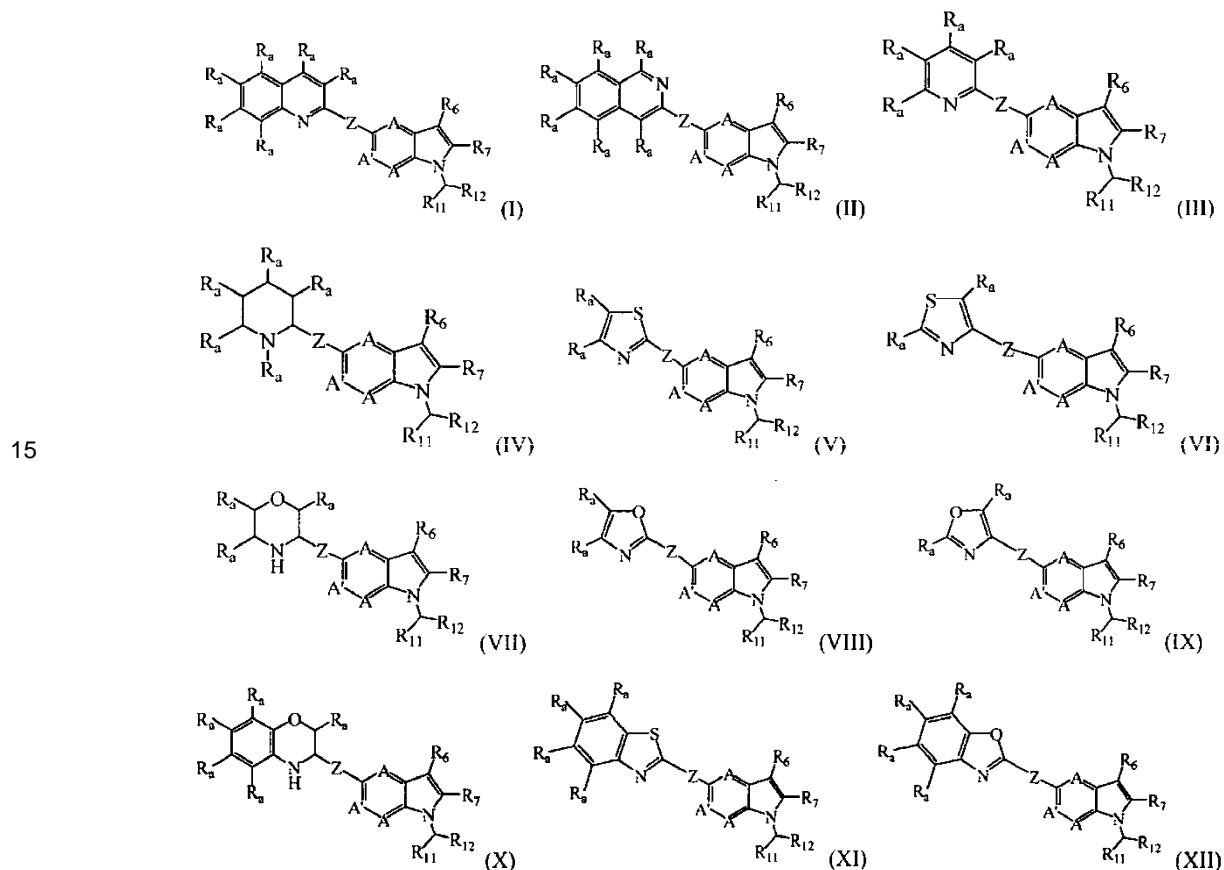


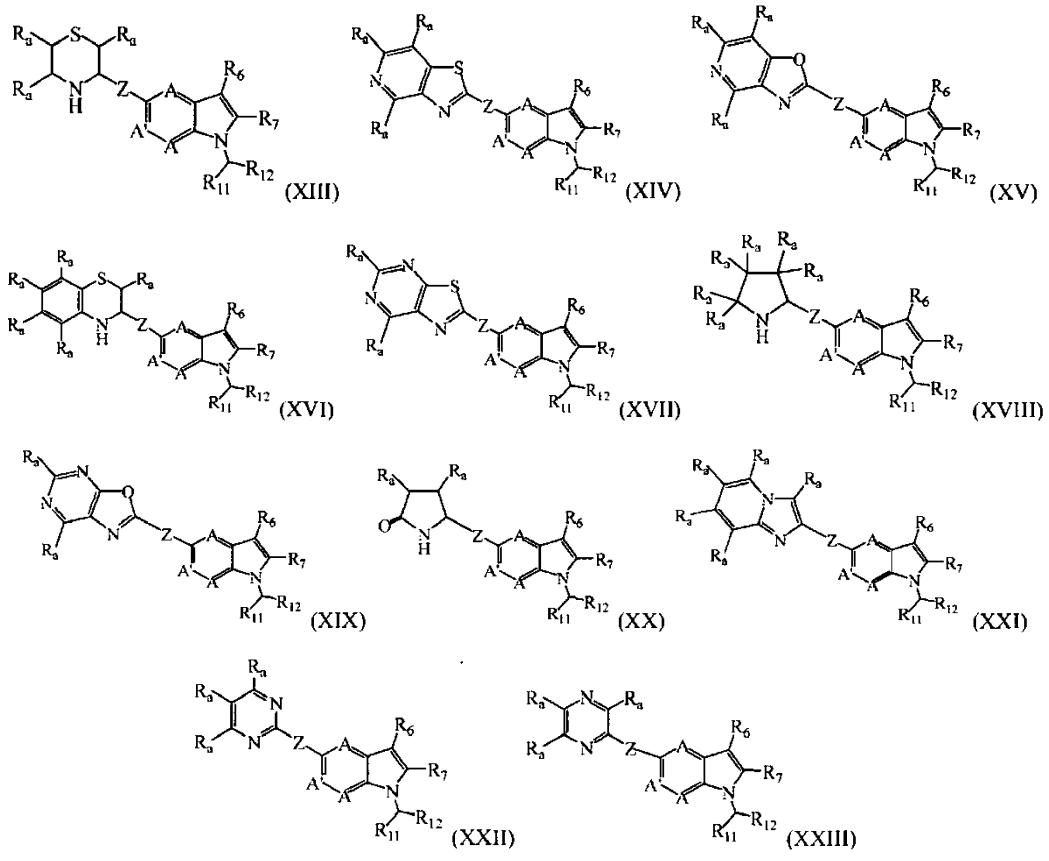
5 En realizaciones adicionales o alternativas,



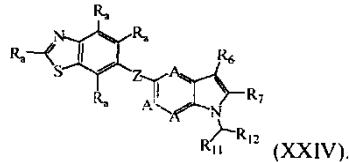
está seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, oxazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, benzoxazinilo y benzotiazinilo.

10 Realizaciones adicionales de fórmula (A) se muestran a continuación como fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), fórmula (XII), fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV), fórmula (XVI), fórmula (XVII), fórmula (XVIII), fórmula (XIX), fórmula (XX), fórmula (XXI), fórmula (XXII), fórmula (XXIII) y fórmula (XXIV).

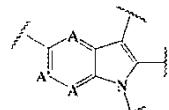




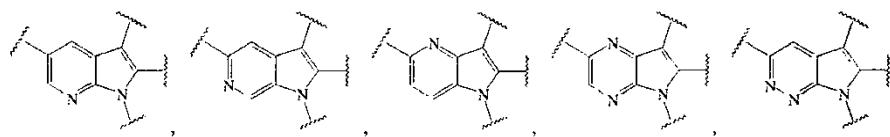
5 y



Adicionalmente, cada una de tales realizaciones incluyen adicionalmente realizaciones en las que el resto

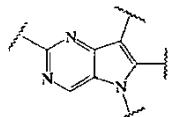


está seleccionado del grupo que consiste en



10

y



Otras realizaciones de fórmula (A) incluyen, pero no se limitan a, los compuestos mostrados en la Figura 12 y la Figura 13.

**Síntesis de compuestos de fórmula (A)**

Los compuestos de fórmula (A) y compuestos que tienen las estructuras descritas en la sección anterior pueden sintetizarse usando técnicas sintéticas convencionales conocidas para aquellos expertos en la materia o usando procedimientos conocidos en la técnica en combinación con procedimientos descritos en el presente documento.

5 Además, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en el presente documento pueden variar según aquellos expertos en la materia.

El material de partida usado para la síntesis de los compuestos de fórmula (A) y compuestos que tienen las estructuras descritas en la sección anterior pueden sintetizarse o pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales tales como 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 para aquellos expertos en la materia tal como se describen, por ejemplo, en March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>a</sup> ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>a</sup> ed., vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3<sup>a</sup> ed., (Wiley 1999). Procedimientos generales para la preparación de compuestos como se desvelan en el presente documento pueden derivarse de reacciones conocidas en el campo, y las reacciones pueden modificarse por el uso de reactivos y condiciones apropiadas, como sería reconocido por el experto, para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas como se proporciona en el presente documento. Como guía pueden utilizarse los siguientes procedimientos sintéticos.

**Formación de enlaces covalentes haciendo reaccionar un electrófilo con un nucleófilo**

20 Los compuestos descritos en el presente documento pueden modificarse usando diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La Tabla 1 titulada "Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos" enumera ejemplos seleccionados de enlace covalentes y grupos funcionales precursores que proporcionan y pueden usarse como orientación hacia la variedad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles. Grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y grupos nucleófilos.

25 Tabla 1: Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos

Producto de enlace covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Activados ésteres	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Acilazidas	Aminas/anilinas
Carboxamidas	Haluros de acilo	Aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de acilo	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Acilnitrilos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Acilnitrilos	Aminas/anilinas
Iminas	Aldehídos	Aminas/anilinas
Hidrazonas	Aldehídos o cetonas	Hidracinas
Oximas	Aldehídos o cetonas	Hidroxilaminas
Alquilaminas	Haluros de alquilo	Aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de alquilo	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Haluros de alquilo	Tioles
Éteres	Haluros de alquilo	Alcoholes/fenoles
Tioéteres	Sulfonatos de alquilo	Tioles
Ésteres	Sulfonatos de alquilo	Ácidos carboxílicos
Éteres	Sulfonatos de alquilo	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhídridos	Aminas/anilinas

(continuación)

Producto de enlace covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Tiofenoles	Haluros de arilo	Tioles
Arilaminas	Haluros de arilo	Aminas
Tioéteres	Aziridinas	Tioles
Ésteres de boronato	Boronatos	Glicoles
Carboxamidas	Ácidos carboxílicos	Aminas/anilinas
Ésteres	Ácidos carboxílicos	Alcoholes
Hidracinas	Hidrazidas	Ácidos carboxílicos
<i>N</i> -acilureas o anhídridos	Carbodiimidas	Ácidos carboxílicos
Ésteres	Diazoalcanos	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	Haloacetamidas	Tioles
Aminotriazinas	Halotriazinas	Aminas/anilinas
Éteres de triazinilo	Halotriazinas	Alcoholes/fenoles
Amidinas	Imidoésteres	Aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	Aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	Alcoholes/fenoles
Tioureas	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidas	Tioles
Ésteres de fosfito	Fosforamiditos	Alcoholes
Éteres de sililo	Haluros de sililo	Alcoholes
Alquilaminas	Ésteres de sulfonato	Aminas/anilinas
Tioéteres	Ésteres de sulfonato	Tioles
Ésteres	Ésteres de sulfonato	Ácidos carboxílicos
Éteres	Ésteres de sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	Haluros de sulfonilo	Aminas/anilinas
Ésteres de sulfonato	Haluros de sulfonilo	Fenoles/alcoholes

Uso de grupos protectores

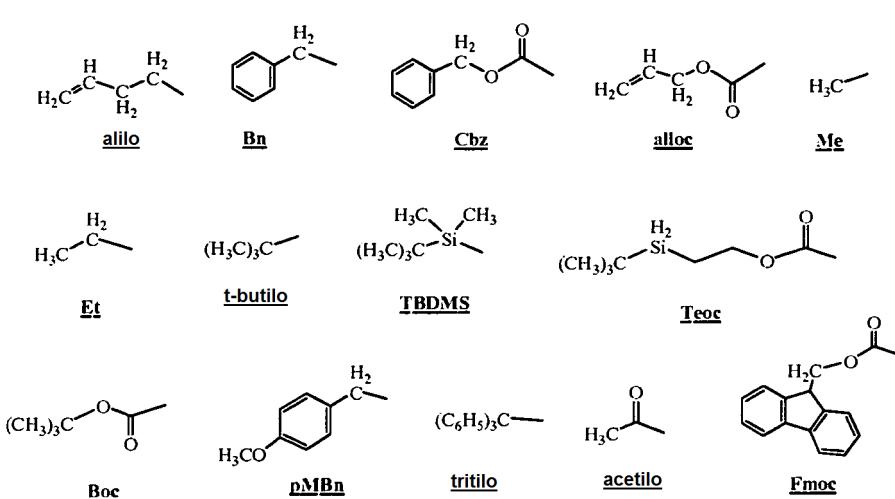
- En las reacciones descritas puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, cuando estos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y prevenir que tales grupos participen en reacciones químicas hasta que se elimine el grupo protector. Se prefiere que cada grupo protector sea eliminable por un medio diferente. Grupos protectores que se escinden bajo condiciones de reacción totalmente dispares satisfacen el requisito de eliminación diferencial. Los grupos protectores pueden eliminarse por ácido, base e hidrogenolisis. Grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles ácidos y pueden usarse para proteger restos reactivos con carboxi e hidroxi en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son eliminables por hidrogenolisis, y grupos Fmoc, que son lábiles básicos. Los restos reactivos con ácido carboxílico e hidroxi pueden bloquearse con grupos lábiles básicos tales como, pero no se limitan a, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles ácidos tales como carbamato de t-butilo

o con carbamatos que son tanto ácidos como básicos estables, pero hidrolíticamente eliminables.

Los restos reactivos con ácido carboxílico e hidroxi también pueden bloquearse con grupos protectores hidrolíticamente eliminables tales como el grupo bencilo, mientras que grupos amina que pueden unirse a hidrógeno con ácidos pueden bloquearse con grupos lábiles básicos tales como Fmoc. Los restos reactivos con ácido carboxílico pueden protegerse por conversión en compuestos de éster simples como se exemplifica en el presente documento, o pueden bloquearse con grupos protectores oxidativamente eliminables tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino co-existentes pueden bloquearse con carbamatos de sililo lábiles para fluoruro.

Los grupos de bloqueo de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácido y de base ya que los primeros son estables y pueden eliminarse posteriormente por catalizadores metálicos o de pi-ácido. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo puede desprotegerse con una reacción catalizada por  $Pd_0$  en presencia de carbamato de t-butilo lábil ácido o grupos protectores de amina de acetato lábiles para base. Todavía otra forma de grupo protector es una resina con la que un compuesto o producto intermedio puede unirse. Mientras que el residuo está unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez se ha liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

Normalmente, los grupos de bloqueo/protectores pueden seleccionarse de:



Otros grupos protectores, más una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación, se describen en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994.

Un ejemplo no limitante de un enfoque sintético hacia los compuestos de fórmula (B) se muestra según el Esquema de reacción IA en la Figura 1. Las pirrolo-pirimidinas de fórmula (IA-6) pueden prepararse a partir de 2-amino-5-cloropiridina (IA-1) comercialmente disponible. La yodación usando sales de Ag (I) y yodo proporciona yodo-piridina (IA-2; véase Cooper y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 1233). El acoplamiento cruzado mediado por paladio de un alquino adecuadamente sustituido en condiciones básicas construye el núcleo de pirrolo-pirimidina (IA-3) (véanse Park y col., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 627; Barber y Dickinson, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 185; Koradin y col., Tetrahedron, 2003, 59, 1571 y referencias citadas en su interior). La alquilación del nitrógeno de la pirrolo-pirimidina usando una variedad de haluros de alquilo sustituidos, mesilatos o tosilato, o similares, bajo condiciones convencionales usando bases y disolventes apropiados da IA-4, que luego puede sustituirse en la posición 3 con una variedad de electrófilos (véanse Prasit y col., documento US5204344; Dillard y col., J. Med. Chem. 1996, 39, 5119, por ejemplo) dando IA-5. La transformación de la funcionalidad de cloruro de arilo de IA-5 bajo catálisis térmica o mediada por metal proporciona las dianas deseadas IA-6. Si las condiciones de reacción necesarias para la introducción de funcionalidades en la posición 3 son incompatibles con sustratos tales como IA-4, a modo de ejemplo, la adición de grupos tio en la posición 3 de indoles (véase Atkinson y col., Synthesis, 1988, 480 y referencias citadas en su interior), entonces bases fuertes con un electrófilo apropiado pueden hacerse reaccionar con IA-3 dando la pirrolo-pirimidina (IA-7). El nitrógeno libre de IA-7 puede luego sustituirse, véase arriba, dando IA-8, que puede luego convertirse en las moléculas diana como se ha descrito.

Alternativamente, un ejemplo no limitante de un enfoque sintético hacia compuestos de fórmula (B) se muestra según el Esquema de reacción IB en la Figura 1. Las pirrolo-pirimidinas de fórmula (IB-7) pueden prepararse a partir de 5-yodo-2-aminopiridina (IB-1) comercialmente disponible por conversión en el derivado de 5-alcoxi (IB-4) usando el alcohol  $R_8OH$  bajo tanto un par de sodio/cobre (Trapani y col., J. Med. Chem. 1997, 40, 3109) como acoplamiento catalizado por cobre como se describe por Buchwald y col., (Org. Lett. 2002, 4, 973). La transformación en el

derivado de hidracina (IB-5) se logra por diazotización y reducción del producto intermedio usando condiciones muy conocidas en la técnica. La indolización de Fischer bajo condiciones convencionales proporciona el producto intermedio de pirrolo-piridina (IB-6) que se alquila fácilmente con una variedad de haluros de alquilo sustituidos, mesilatos o tosilatos, y similares bajo condiciones convencionales usando bases y disolventes apropiados dando 5 compuestos de fórmula (IB-7). Alternativamente, las pirrolo-piridinas de fórmula (IB-7) pueden prepararse convirtiendo la 5-yodo-2-aminopiridina (I-1) en el derivado de hidracina (IB-2), véase arriba, que luego puede convertirse en el derivado de 5-yodo-pirrolo-piridina (IB-3) por indolización de Fischer. Como se ha descrito anteriormente, esta funcionalidad de yodo puede convertirse en los compuestos derivatizados de alcoxi de fórmula (IB-7) usando un alcohol apropiadamente sustituido bajo catálisis mediada por metal. Por ejemplo, las reacciones de 10 acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición que son muy conocidas para aquellos expertos en la materia de la química orgánica proporcionan acceso a una amplia gama de productos sustituidos. Tal química se describe en Comprehensive Organometallic Chemistry II, vol 12, Pergamon, editado por Abel, Stone y Wilkinson.

Otro ejemplo no limitante de un enfoque sintético hacia derivados de metoxi de compuestos de fórmula (B) se muestra como el Esquema de reacción II, en la Figura 2. El derivado de metoxi (II-6) (véase el Esquema I,  $R_8 = Me$ ) 15 puede prepararse a partir de 2-amino-5-yodopiridina (II-1) comercialmente disponible. La conversión en el derivado de 5-metoxi (II-2) usando tanto un par de sodio/cobre (Trapani y col., J. Med. Chem. 1997, 40, 3109) como mediante catálisis mediada por metal (Wolter y col., Org. Lett. 2002, 4, 973), seguido de introducción de la función yoduro como se ha tratado previamente, proporciona II-3. El acoplamiento mediado por paladio de un alquino adecuadamente sustituido y cierre de anillo, véase arriba, proporciona el núcleo de pirrolo-piridina (II-4). Éste puede 20 manipularse como se describe en el Esquema I, dando la metoxipirrolo-piridina (II-5), que luego puede alquilarse en el nitrógeno de pirrolo-piridina usando una variedad de haluros de alquilo sustituidos, mesilatos o tosilato, o similares, bajo condiciones convencionales usando bases y disolventes apropiados dando el derivado de metoxi (II-6). La des-metilación de (II-6) revela el alcohol (II-7) (véase Brooks y col., documento US5288743) que a su vez 25 puede alquilarse adecuadamente para producir las estructuras de pirrolo-piridina (II-8) requeridas (véase Frenette y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 2391, ejemplos de agentes alquilantes adecuados pueden encontrarse en el documento US5314900). El producto intermedio de fenol (II-7) también puede transformarse en el triflato (II-9) bajo condiciones convencionales para facilitar la introducción de una variedad de sustituyentes mediante química de 30 acoplamiento cruzado mediado por metal dando las moléculas diana (II-10).

Un ejemplo no limitante de un enfoque sintético hacia compuestos de fórmula (C) se muestra según el Esquema de 35 reacción III en la Figura 3. Los derivados de pirrolo-piridina pueden prepararse por protección inicial de 5-amino-2-cloro-piridina (III-1) como derivado de Boc, seguido de litiación dirigida y extinción de yodo, seguido de desprotección mediada por ácido para proporcionar el derivado de yodo (III-2) (véase Cooper y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 1233). Entonces, la pirrolo-piridina (III-3) se forma mediante formación de enamina mediada por base y cierre de anillo del derivado de yodo (III-2) (véase Sablayrolles y col., Bull. Chim. Soc. Fr. 1989, 4, 467). 40 La alquilación del nitrógeno de pirrolo-piridina, véase arriba, proporciona (III-4), aceptado para acoplamiento cruzado mediado por metal en el resto de cloruro o desplazamiento térmico con un alcohol adecuado y base bajo 45 condiciones convencionales dando compuestos de fórmula (III-5).

Otro ejemplo no limitante de un enfoque sintético hacia compuestos de fórmula (C) se muestra como el Esquema de 50 reacción IV, también en la Figura 3. La 5-amino-2-metoxipiridina (IV-1) comercialmente disponible puede derivatizarse a la anilida disustituida (IV-2) por tanto aminación reductora con un aldehído o un agente reductor adecuado, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio, un procedimiento bien documentado en la materia, como por 55 alquilación inducida por base con un agente alquilante adecuado en un disolvente apropiado tal como DMF. Entonces, la conversión de (IV-2) en la hidrazida (IV-3) se logra bajo condiciones convencionales. El posterior calentamiento con una cetona sustituida adecuada bajo catálisis ácida para inducir una indolización de Fischer proporciona (IV-4), creando así la región estructural de la pirrolo-piridina. La eliminación del grupo metilo en 60 condiciones descritas previamente en el Esquema II da el alcohol intermedio (IV-5). La posterior O-alquilación mediada por sales de plata (I) y un electrófilo apropiado da compuestos que tienen la estructura de fórmula (IV-6). Alternativamente, el alcohol intermedio IV-5 puede convertirse en el cloruro (III-4) para permitir la introducción del grupo  $R_1$  por acoplamiento mediado por metal, como se ha descrito anteriormente.

65 Un ejemplo no limitante de un enfoque sintético hacia compuestos de fórmula (D) se muestra como el Esquema V en la Figura 4. La preparación de los derivados de pirrolo-piridina se lleva a cabo en un modo similar como en el Esquema III. A partir de 5-amino-2-cloro-piridina (III-1), la introducción de la funcionalidad yoduro en la posición 5 se lleva a cabo usando yodo y una sal de plata (II) (véase Cooper y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 1233), que da la piridina tri-sustituida (V-1). Entonces, la pirrolo-piridina (V-2) se forma mediante formación de enamina mediada por base y cierre de anillo del derivado de yodo (V-1) (véase Sablayrolles y col., Bull. Chim. Soc. Fr. 1989, 4, 467). La alquilación del nitrógeno de la pirrolo-piridina, véase arriba, proporciona un derivado de cloro aceptado por 70 acoplamiento cruzado mediado por metal en el resto de cloruro, o desplazamiento térmico con un alcohol adecuado y base bajo condiciones convencionales, dando pirrolo-piridinas de fórmula (V-3), o, alternativamente, la introducción del grupo  $R_1$  mediante acoplamiento mediado por metal da pirrolo-piridinas de fórmula (V-4).

75 Otro enfoque sintético no limitante hacia compuestos de fórmula (C) y compuestos de fórmula (D) se describe en el Esquema VI de la Figura 4. Tales compuestos pueden prepararse formando la región estructural de la pirrolo-piridina (VI-2) a partir del derivado de yodo (VI-1) mediante acoplamiento mediado por paladio de un alquino terminal (véase

Cooper y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 1233). La pirrolo-piridina (VI-2) puede luego tratarse como se muestra en el Esquema III, en el que la pirrolo-piridina (VI-2) se somete a N-alquilación con una variedad de haluros de alquilo sustituidos, mesilatos o tosilatos, y similares, seguido de metoxilación dando compuestos de fórmula (VI-5), que pueden acilarse adicionalmente con un agente acilante apropiado y cloruro de aluminio dando compuestos de fórmula (VI-8). Alternativamente, la pirrolo-piridina (VI-2) puede someterse a introducción de sustituyentes en la posición 3 (VI-3), a modo de ejemplo sustituyentes tio, mediante reacción con un disulfuro y base apropiada y disolvente (véase Atkinson, Hamel y Girard, *Synthesis*, 1988, 480 y referencias citadas en su interior). Los compuestos de fórmula (VI-3) pueden luego tratarse como se muestra en el Esquema III, en el que la pirrolo-piridina (VI-3) pueden luego alquilarse en N con una variedad de haluros de alquilo sustituidos, mesilatos o tosilatos, y similares, seguido de metoxilación dando compuestos de fórmula (VI-6). Además, la pirrolo-piridina (VI-2) puede someterse a acilación dando los derivados de acilo (VI-4) (véase Prasit y col., documento US5204344), seguido de alquilación usando condiciones descritas por Dillard y col., (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 5119), o como se muestra en el Esquema III, dando las pirrolo-piridinas sustituidas (VI-7).

Un ejemplo no limitante de un enfoque sintético hacia compuestos que contienen pirazina de fórmula (E) se muestra como el Esquema VII en la Figura 5. La preparación de 3,5-dibromo-pirazin-2-ilamina (VII-2) se lleva a cabo mediante bromación de 2-aminopirazina (VII-1) con NBS (véase Jiang y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 9, 1149). La reacción del dibromuro con una cetona apropiadamente sustituida en condiciones básicas, véase arriba, proporciona el núcleo de pirrolo-pirazina (VII-3). La N-alquilación del nitrógeno de la pirrolo-pirazina bajo condiciones convencionales (véase el Esquema I) y transformación del bromuro de arilo (VII-4) en la pirrolo-pirazina (VII-5) derivatizada con alcoxi puede llevarse a cabo con tanto catálisis mediada por metal como termólisis con el alcohol deseado. El bromuro de arilo (VII-4) también puede convertirse en (VII-6) mediante acoplamiento mediado por metal como se ha descrito anteriormente.

Un ejemplo no limitante de un enfoque sintético hacia compuestos que contienen pirimidina de fórmula (F) se muestra como el Esquema VIII, también en la Figura 5. A partir de la 2-bromo-5-amino-pirimidina (VIII-1) conocida (véase Krchnak y col., *Collect. Czech. Chem. Common.* 1975, 40, 1396), la funcionalidad amino se protege con Boc (VIII-2). La orto-litación y yodación bajo condiciones convencionales del derivado protegido con Boc (VIII-2) proporciona la yodo-pirimidina (VIII-3). El tratamiento de este compuesto en condiciones básicas con una cetona apropiadamente funcionalizada, véase arriba, da el núcleo de pirrolo-pirimidina (VIII-4) deseado. La pirrolo-pirimidina (VIII-4) puede luego someterse a N-alquilación con una variedad de haluros de alquilo sustituidos, mesilatos o tosilatos, y similares, dando (VIII-5), seguido de alcoxilación dando compuestos de fórmula (VIII-6). El bromuro de arilo (VIII-5) también puede convertirse en (VIII-7) mediante acoplamiento mediado por metal como se ha descrito anteriormente.

Un ejemplo no limitante de un enfoque sintético hacia compuestos que contienen piridazina de fórmula (G) se muestra como el Esquema IX, en la Figura 6. Tales compuestos pueden prepararse a partir de 3,6-dicloropiridazina (IX-1) comercialmente disponible mediante conversión en el derivado de amino (IX-2) (Hauser y col., *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2240). La introducción de yodo en la posición 4 se logra mediante la orto-litación dirigida a N-Boc y extinción de yodo, véase arriba, dando piridazina (IX-3). La condensación de la piridazina (IX-3) con una cetona sustituida en condiciones básicas proporciona el núcleo de pirrolo-pirimidina (IX-4). La pirrolo-pirimidina (IX-4) puede luego someterse a N-alquilación con una variedad de haluros de alquilo sustituidos, mesilatos o tosilatos, y similares, dando (IX-5), seguido de alcoxilación dando compuestos de fórmula (IX-6).

Alternativamente, un ejemplo no limitante de un enfoque sintético hacia compuestos que contienen piridazina de fórmula (G) se muestra como el Esquema X, en la Figura 6. Las piridazinas también pueden obtenerse mediante la síntesis como se ha explicado resumidamente en el Esquema X (véase Bourette y col., *Synlett* 2003, 10, 1482). La reacción secuencial de 1,1-bis(tiometil)-2-nitroetileno con una amina bencílica adecuadamente sustituida seguido de reacción con hidracina proporciona el producto intermedio (X-1). La formación de piridazina (X-2) mediante reacción con dimetoxiacetato de metilo y reacción de la nitro-piridazina resultante con HBr en AcOH proporciona el bromuro (X-3). La pirrolo-pirimidina (X-4) de núcleo se construye entonces como antes, véase arriba, mediante reacción con una cetona adecuadamente sustituida. La desprotección del grupo metoxi para proporcionar el alcohol (X-5) permite tanto conversión directa en el andamiaje deseado (X-6) mediante alquilación bajo condiciones convencionales como conversión en el cloruro de piridazinilo (X-7) y posterior desplazamiento nucleófilo con un alcohol apropiado. La instalación de sustituyentes R<sub>1</sub> alternativos también puede llevarse a cabo mediante reacción mediada por metal del cloruro de piridazinilo (X-7) con un reactivo apropiado para proporcionar (X-8).

#### **Síntesis de andamiajes fusionados con pirrolo para compuestos de fórmula (A)**

Ejemplos no limitantes adicionales de la estrategia sintética hacia andamiaje fusionado con pirrolo para compuestos de fórmula (A) incluyen las diversas síntesis mostradas en los Esquemas A-W en las Figuras 7-11. Para fines ilustrativos, el material de partida inicial usado durante todos estos esquemas sintéticos es una piridina opcionalmente sustituida, que da opcionalmente pirrolo-piridinas sustituidas. Sin embargo, el material de partida inicial para tales síntesis también puede incluir pirazinas opcionalmente sustituidas para dar pirrolo-pirazina opcionalmente sustituida, pirimidinas opcionalmente sustituidas para dar pirrolo-pirimidina opcionalmente sustituida, o piridazinas opcionalmente sustituidas para dar pirrolo-pirimidinas opcionalmente sustituidas.

*Otras formas de compuestos*

Por comodidad, la forma y otras características de los compuestos descritos en esta sección y otras partes en el presente documento usan una única fórmula tal como, a modo de ejemplo, la "fórmula (A)". Además, la forma y otras características de los compuestos descritos en el presente documento se aplican igualmente de bien a todas las fórmulas presentadas en el presente documento que se encuentran dentro del alcance de la fórmula (A). Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y formulaciones descritas en el presente documento pueden aplicarse a compuestos que tienen la estructura de fórmula (B), fórmula (C), fórmula (D), fórmula (E), fórmula (F), fórmula (G), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), fórmula (XII), fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV), fórmula (XVI), fórmula (XVII), fórmula (XVIII), fórmula (XIX), fórmula (XX), fórmula (XXI), fórmula (XXII), fórmula (XXIII) y fórmula (XXIV), además de a todos los compuestos específicos que se encuentran dentro del alcance de estas fórmulas genéricas.

Los compuestos de fórmula (A) pueden prepararse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable (que es un tipo de una sal farmacéuticamente aceptable) haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable que incluye, pero no se limita a, 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 Q-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (A) pueden prepararse como sales de adición de base farmacéuticamente aceptables (que es un tipo de una sal farmacéuticamente aceptable) haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable que incluye, pero no se limita a, 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.

Los compuestos de fórmula (A) pueden prepararse como sales farmacéuticamente aceptables formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es tanto sustituido por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión aluminio, como se coordina con una base orgánica. Además, las formas de sal de los compuestos desvelados pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o productos intermedios.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de la misma, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen tanto cantidades estequiométricas como 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 se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de compuestos de fórmula (A) pueden prepararse o formarse convenientemente durante los procedimientos descritos en el presente documento. Sólo a modo de ejemplo, los hidratos de compuestos de fórmula (A) pueden prepararse convenientemente por recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos usando disolventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar, además de solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los fines de los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (A) pueden estar en diversas formas que incluyen, pero no se limitan a, formas amorfas, formas molidas y formas nano-particuladas. Además, los compuestos de fórmula (A) incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos normalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma del cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores tales como el disolvente de recristalización, velocidad de cristalización y temperatura de almacenamiento pueden hacer que domine una forma de monocrystal.

Los compuestos de fórmula (A) en forma sin oxidar pueden prepararse a partir de N-óxidos de compuestos de fórmula (A) tratando con un agente reductor tal como, pero no se limita a, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares en un disolvente orgánico inerte adecuado tal como, pero no se limita a, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares a 0 a 80°C.

Los compuestos de fórmula (A) pueden prepararse como profármacos. Los profármacos son generalmente precursores de fármacos que, tras la administración a un sujeto y posterior absorción, se convierten en una especie activa, o una más activa, mediante algún procedimiento tal como conversión por una ruta metabólica. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente en el profármaco que hace que sea menos activo y/o confiere solubilidad o alguna otra propiedad al fármaco. El fármaco activo se genera una vez se ha escindido y/o modificado el grupo químico del profármaco. Los profármacos son frecuentemente útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental. Pueden estar biodisponibles, por ejemplo, por administración por vía oral mientras que no está el parental. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco parental.

5 Los profármacos pueden diseñarse como derivados de fármacos reversibles para su uso como modificadores para potenciar el transporte de fármacos a tejidos específicos para sitio. El diseño de profármacos hasta la fecha ha sido para aumentar la eficaz solubilidad en agua del compuesto terapéutico para elegir como diana 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. 10 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, Prodrugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de A.C.S. Symposium Series; y Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

15 Adicionalmente, los derivados de profármacos de compuestos de fórmula (A) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia (por ejemplo, para más detalles véase Saulnier y col., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 4, pág. 1985). Sólo a modo de ejemplo, profármacos apropiados pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto no derivatizado de fórmula (A) con un agente carbamilante adecuado tal como, pero no se limita a, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenilo o similares. De hecho, algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser un profármaco 20 para otro derivado o compuesto activo.

25 Sitios en la porción de anillo aromático de compuestos de fórmula (A) pueden ser susceptibles a diversas reacciones metabólicas; por tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de anillo aromático tales como, sólo a modo de ejemplo, halógenos pueden reducir, minimizar o eliminar esta ruta metabólica.

30 Los compuestos descritos en el presente documento pueden marcarse isotópicamente (por ejemplo, con un radioisótopo) o por otros medios que incluyen, pero no se limitan a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcas bioluminiscentes o marcas quimioluminiscentes. Los compuestos de fórmula (A) 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 diaestereoméricas, enantioméricas y epiméricas, además de las mezclas apropiadas de las mismas. Los compuestos de fórmula (A) pueden prepararse como sus estereoisómeros 35 individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, separando los diaestereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos descritos en el presente documento, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen distintas propiedades 40 físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y puede separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diaestereómeros pueden separarse por cromatografía quiral o preferentemente por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en solubilidad. Entonces, el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no produzca racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros 45 de compuestos a partir de su mezcla racémica puede encontrarse en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

50 Adicionalmente, 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, enfrentado (de "entgegen") (E) y juntos (de "zusammen") (Z), además de las mezclas apropiadas de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros incluidos dentro de las fórmulas descritas en el presente documento se proporcionan por compuestos y procedimientos en el presente documento. En realizaciones adicionales de los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento, las mezclas de enantiómeros y/o diaestereoisómeros, resultantes de una única etapa preparativa, combinación o interconversión también pueden ser útiles para las aplicaciones descritas en 55 el presente documento.

#### Vías de administración

Por comodidad, las vías de administración descritas en estas sección y otras partes en el presente documento usan una única fórmula tal como, a modo de ejemplo, la "fórmula (A)". Además, las vías de administración descritas en el presente documento se aplican igualmente de bien a todas las fórmulas presentadas en el presente documento que se encuentran dentro del alcance de la fórmula (A). Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y formulaciones

descritas en el presente documento pueden aplicarse a compuestos que tienen la estructura de fórmula (B), fórmula (C), fórmula (D), fórmula (E), fórmula (F), fórmula (G), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), fórmula (XII), fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV), fórmula (XVI), fórmula (XVII), fórmula (XVIII), fórmula (XIX), fórmula (XX), fórmula (XXI), fórmula (XXII), fórmula (XXIII) y fórmula (XXIV), además de a todos los compuestos específicos que se encuentran dentro del alcance de estas fórmulas genéricas.

Vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración intravenosa, oral, rectal, por aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, sólo a modo de ejemplo, la administración parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, además de inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

Alternativamente, el compuesto puede administrarse de un modo local en vez de sistémico, por ejemplo, por inyección del compuesto directamente en un órgano, frecuentemente en una preparación de liberación prolongada o formulación de liberación sostenida. Tales formulaciones de acción a largo plazo pueden administrarse por implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Además, el fármaco puede administrarse en un sistema de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico para órgano. Los liposomas serán dirigidos al y absorbidos selectivamente por el órgano. 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.

## 20 Composición/formulación farmacéutica

Por comodidad, las composiciones farmacéuticas y formulaciones descritas en esta sección y otras partes en el presente documento usan una única fórmula tal como, a modo de ejemplo, la "fórmula (A)". Además, las composiciones farmacéuticas y formulaciones descritas en el presente documento se aplican igualmente de bien a todas las fórmulas presentadas en el presente documento que se encuentran dentro del alcance de la fórmula (A).

25 Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y formulaciones descritas en el presente documento pueden aplicarse a compuestos que tienen la estructura de fórmula (B), fórmula (C), fórmula (D), fórmula (E), fórmula (F), fórmula (G), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), fórmula (XII), fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV), fórmula (XVI), fórmula (XVII), fórmula (XVIII), fórmula (XIX), fórmula (XX), fórmula (XXI), fórmula (XXII), fórmula (XXIII) y fórmula (XXIV), además de a todos los compuestos específicos que se encuentran dentro del alcance de estas fórmulas genéricas.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de un modo 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 formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes muy conocidos pueden usarse 35 según sea adecuado y según se entienda en la materia. Un resumen de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede encontrarse, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery 40 Systems, séptima ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999).

45 En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (A) y diluyente(s), excipiente(s) o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s). Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse como composiciones farmacéuticas en las que compuestos de fórmula (A) se mezclan con otros principios activos, como en terapia de combinación.

50 Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de fórmula (A) con otros componentes químicos tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la práctica de los procedimientos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (A) proporcionadas en el presente documento se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad o afección que va a tratarse. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos pueden usarse individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

55 Para inyecciones intravenosas, los compuestos de fórmula (A) 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 administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera que ve a permearse. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, formulaciones apropiadas pueden incluir soluciones acuosas o no acuosas,

preferentemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes son generalmente conocidos en la técnica.

Para administración por vía oral, los compuestos de fórmula (A) pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten formular los compuestos descritos en el presente documento como comprimidos, polvos, píldoras, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente que va a tratarse.

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, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar. Excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen 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 tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otras tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea pueden añadirse agentes de disagregación, tales como croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Los núcleos de comprimidos recubiertos de azúcar se proveen de recubrimientos adecuados. Para este fin pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de comprimidos recubiertos de azúcar para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, además de cápsulas cerradas blandas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Todas las formulaciones para administración por vía oral deben ser en dosificaciones adecuadas para tal administración.

Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar o geles formulados de un modo convencional. Inyecciones parentales pueden implicar inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. La composición farmacéutica de fórmula (A) puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, disoluciones o emulsiones estériles en vehículos aceitosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse, según convenga, en suspensiones para inyección aceitosa. 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 para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógenos estéril, antes de uso.

Los compuestos de fórmula (A) pueden administrarse tópicamente y pueden formularse en una variedad de composiciones tópicamente administrables tales como disoluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. Tales compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de compuestos que tienen la estructura de fórmula (A) pueden emplear dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipófilas o disoluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. Tales parches pueden construirse para administración continua, pulsada o a demanda de agentes farmacéuticos.

Todavía más, la administración transdérmica de los compuestos de fórmula (A) puede llevarse a cabo por medio de parches iontoporéticos y similares. Adicionalmente, los parches transdérmicos pueden proporcionar la liberación controlada de los compuestos de fórmula (A). La velocidad de absorción puede ralentizarse usando membranas de control de la velocidad o por atrapamiento del compuesto dentro de una matriz o gel de polímero. En cambio, los potenciadores de la absorción pueden usarse para aumentar la absorción. Un potenciador de la absorción o vehículo puede incluir disolventes farmacéuticamente aceptables absorbibles que ayudan en el paso a través de la piel. Por

ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de una venda que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para fijar el dispositivo a la piel.

- 5 Para administración por inhalación, los compuestos de fórmula (A) pueden estar en una forma como aerosol, una niebla o un polvo. Las composiciones farmacéuticas de fórmula (A) se administran convenientemente en forma de una presentación de espray en aerosol de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelador adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionándose una válvula para administrar una cantidad dosificada. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, tal como, sólo a modo de ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

10 Los compuestos de fórmula (A) también pueden formularse en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención que contienen bases de suppositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, además de polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG y similares. En las formas de suppositorio de las composiciones primero se funde una cera de bajo punto de fusión tal como, pero no se limita a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

15 20 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 formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Pueden usarse cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes muy conocidos según sea adecuado y según se entienda en la materia. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (A) pueden fabricarse de un modo convencional tal como, sólo a modo de ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de comprimidos recubiertos de azúcar, trituración, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

25 30 35 Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (A) descrito en el presente documento como principio activo en forma de ácido libre o de 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 (también conocidas como polimorfos), además de 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. Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar, además de solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se consideran que están desveladas en el presente documento. Además, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, las composiciones farmacéuticas también 40 pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

45 50 Los procedimientos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables inertes para formar un sólido, semi-sólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero no se limitan a, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen disoluciones en las que un compuesto se disuelve, emulsiones que comprenden un compuesto, o una disolución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto como se desvela en el presente documento. Las composiciones semi-sólidas incluyen, pero no se limitan a, geles, suspensiones y cremas. Las composiciones pueden estar en disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de uso, o como emulsiones. Estas composiciones también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH, etc.

55 Una composición que comprende un compuesto de fórmula (A) puede tomar ilustrativamente la forma de un líquido en el que los agentes están presentes en disolución, en suspensión o ambos. Normalmente, si la composición se administra como una disolución o suspensión, una primera porción del agente está presente en disolución y una segunda porción del agente está presente en forma particulada, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida puede incluir una formulación de gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa.

60 La suspensión acuosa útil también puede contener uno o más polímeros como agentes de suspensión. Polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropilmethylcelulosa, y polímeros insolubles en agua tales como polímeros reticulados que contienen carboxilo. Composiciones útiles

también pueden comprender un polímero mucoadhesivo seleccionado, por ejemplo, de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), polí(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

5 Composiciones útiles también pueden incluir agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de un compuesto de fórmula (A). El término "solubilizante" generalmente incluye agentes que producen la formación de una disolución micelar o una disolución verdadera del agente. Ciertos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo, polisorbato 80, pueden ser útiles como solubilizantes, como glicoles oftálmicamente aceptables, poliglicoles, por ejemplo, polietilenglicol 400, y glicoléteres.

10 Composiciones útiles también pueden incluir uno o más agentes de ajuste del pH o agentes de tamponamiento que incluyen ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido sódico, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato sódico, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato sódico y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y tampones están incluidos en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

15 Composiciones útiles también pueden incluir una o más sales en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Tales sales incluyen aquellas que tienen cationes sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; sales adecuadas incluyen cloruro sódico, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

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

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

Otras composiciones útiles más pueden incluir uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando se requiera. Antioxidantes adecuados incluyen, sólo a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

30 Las composiciones en suspensión acuosa pueden envasarse en recipientes que no pueden volver a cerrarse de dosis única. Alternativamente pueden usarse recipientes que pueden volver a cerrarse de múltiples dosis, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

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

40 Todas las formulaciones descritas en el presente documento pueden beneficiarse de antioxidantes, quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y otros estabilizantes generales. Ejemplos de tales estabilizantes incluyen, pero no se limitan a: (a) aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% peso/volumen de glicerol, (b) aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% peso/volumen de metionina, (c) aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% peso/volumen de monotioglicerol, (d) EDTA aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, (e) aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% peso/volumen de ácido ascórbico, (f) 0,003% a aproximadamente 0,02% peso/volumen de polisorbato 80, (g) 0,001% a aproximadamente 0,05% peso/volumen de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y cinc; o (n) combinaciones de los mismos.

#### Procedimientos de dosificación y pautas de tratamiento

45 Por comodidad, los procedimientos de administración de pautas de dosificación y de tratamiento descritos en esta sección y otras partes en el presente documento usan una única fórmula tal como, a modo de ejemplo, la "fórmula (A)". Además, los procedimientos de administración y los procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento se aplican igualmente de bien a todas fórmulas, o combinaciones o mezclas de fórmulas, presentadas en el presente documento que se encuentran dentro del alcance de la fórmula (A), que incluyen compuestos que tienen la estructura de fórmula (B), fórmula (C), fórmula (D), fórmula (E), fórmula (F), fórmula (G), fórmula (I), fórmula (II),

fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) fórmula (VIII), fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), fórmula (XII), fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV), fórmula (XVI), fórmula (XVII), fórmula (XVIII), fórmula (XIX), fórmula (XX), fórmula (XXI), fórmula (XXII), fórmula (XXIII) y fórmula (XXIV), además de a todos los compuestos específicos que se encuentran dentro del alcance de estas fórmulas genéricas.

- 5 Los compuestos de fórmula (A) pueden usarse en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos. Además, un procedimiento para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento en un sujeto en necesidad de tal tratamiento implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho sujeto
- 10

Las composiciones que contienen el (los) compuesto(s) descrito(s) 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. Cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y evolución de la enfermedad o afección, terapia previa, el estado de salud del paciente, peso y respuesta a los fármacos, y el juicio del médico práctico. Se considera perfectamente dentro de la experiencia en la materia para un experto determinar tales cantidades terapéuticamente eficaces por experimentación rutinaria (que incluyen, pero no se limitan a, un ensayo clínico de aumento de la dosis).

- 15
- 20 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en el presente documento se administran a un paciente susceptible a o de otro modo en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección particular. Una cantidad tal se define que es una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, peso y similares. Se considera perfectamente dentro de la experiencia en la materia para un experto determinar tales cantidades profilácticamente eficaces por experimentación rutinaria (por ejemplo, un ensayo clínico de aumento de la dosis). Cuando se usa en un paciente, cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y evolución de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, el estado de salud del paciente y respuesta a los fármacos, y el juicio del médico práctico.
- 25

30 En el caso en el que no mejore la afección del paciente, a juicio del médico, la administración de los compuestos puede administrarse crónicamente, es decir, durante un período de tiempo prolongado, que incluye durante toda la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de otro modo controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

- 35
- 40 En el caso en el que mejore el estado del paciente, a juicio del médico, la administración de los compuestos puede administrarse continuamente; alternativamente, la dosis de fármaco que se administra puede reducirse temporalmente o suspenderse temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). La duración del descanso del fármaco puede variar entre 2 días y 1 año, que incluye sólo 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. La reducción de la dosis durante un descanso del fármaco puede ser del 10%-100%, que incluye sólo a modo de ejemplo 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% y 100%.

45 Una vez se ha producido la mejora de las afecciones del paciente, si fuera necesario se administra una dosis de mantenimiento. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambos, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel al que se retiene la enfermedad, trastorno o afección mejorada. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas.

- 50
- 55 La cantidad de un agente dado que se corresponderá con una cantidad tal variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, afección de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped en necesidad de tratamiento, pero puede determinarse rutinariamente de un modo conocido en la técnica según las circunstancias particulares que rodean el caso que incluyen, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que está tratándose y el sujeto o huésped que está tratándose. Sin embargo, en general, las dosis empleadas para el tratamiento de humanos adultos estarán normalmente en el intervalo de 0,02-5000 mg por día, preferentemente 1-1500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día.

La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. 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 contienen cantidades discretas de formulación. Ejemplos no limitantes son comprimidos o cápsulas envasados, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones en suspensión acuosa pueden envasarse en recipientes que no pueden volver a cerrarse de una única dosis.

Alternativamente pueden usarse recipientes que pueden volver a cerrarse de múltiples dosis, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. Sólo a modo de ejemplo, formulaciones para inyección parenteral pueden presentarse en forma de dosificación unitaria que incluyen, pero no se limitan a, ampollas, o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido.

- 5 Las dosificaciones diarias apropiadas para los compuestos de fórmula (A) en el presente documento se describen de aproximadamente 0,01 a 2,5 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, que incluye, pero no se limita a, seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, convenientemente administrada en dosis divididas que incluyen, pero no se limitan a, hasta cuatro veces al día o en forma de liberación prolongada. Formas de dosificación unitaria adecuadas para administración por vía oral 10 comprenden de aproximadamente 1 a 50 mg de principio activo. Los intervalos anteriores son meramente indicativos, ya que el número de variables con respecto a una pauta de tratamiento es grande, y son comunes variaciones considerables de estos valores recomendados. Tales dosificaciones pueden alterarse dependiendo de varias variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección que va a tratarse, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que está 15 tratándose, y el juicio del médico.

La toxicidad y eficacia terapéutica de tales pautas terapéuticas pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales que incluyen, pero no se limitan a, la determinación de la  $DL_{50}$  (la dosis letal para el 50% de la población) y la  $DE_{50}$  (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede 20 expresarse como la relación entre  $DL_{50}$  y  $CE_{50}$ . Se prefieren compuestos que presentan altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluye la  $DE_{50}$  con toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de 25 administración utilizada.

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

Por comodidad, el uso de moduladores de FLAP para prevenir y/o tratar enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos (o relacionadas con leucotrienos) descritas en esta sección y otras 30 partes en el presente documento usan una única fórmula tal como, a modo de ejemplo, la "fórmula (A)". Además, los procedimientos de administración y procedimientos de tratamiento descritos en el presente documento se aplican igualmente de bien a todas fórmulas, o combinaciones o mezclas de fórmulas, presentadas en el presente documento que se encuentran dentro del alcance de la fórmula (A), que incluyen compuestos que tienen la estructura de fórmula (B), fórmula (C), fórmula (D), fórmula (E), fórmula (F), fórmula (G), fórmula (I), fórmula (II), 35 fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), fórmula (XII), fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV), fórmula (XVI), fórmula (XVII), fórmula (XVIII), fórmula (XIX), fórmula (XX), fórmula (XXI), fórmula (XXII), fórmula (XXIII) y fórmula (XXIV), además de a todos los compuestos específicos que se encuentran dentro del alcance de estas fórmulas genéricas.

40 La terapia de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos se diseña para modular la actividad de FLAP. Tal modulación puede incluir, sólo a modo de ejemplo, inhibir o antagonizar la actividad de FLAP. Por ejemplo, un inhibidor de FLAP puede administrarse con el fin de reducir la síntesis de leucotrienos dentro del individuo o posiblemente regular por disminución o disminuir la expresión o disponibilidad del ARNm de FLAP o variantes de corte y empalme específicas del ARNm de FLAP. La regulación por disminución o 45 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 así minimizaría el impacto del ácido nucleico defectuoso o la variante de corte y empalme particular.

50 Según un aspecto, las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento incluyen composiciones y procedimientos para tratar, prevenir, invertir, detener o ralentizar la progresión de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos una vez sea clínicamente evidente, o tratar los síntomas 55 asociados a o relacionados con enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos administrando al sujeto un compuesto de fórmula (A) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A). El sujeto puede ya tener 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. Los síntomas de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos en un sujeto pueden ser determinados por un experto en la materia y se describen en libros de texto convencionales.

60 La actividad de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa en un mamífero puede modularse directa o indirectamente por la administración (al menos una vez) de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A), a un mamífero. Tal modulación incluye, pero no se limita a, reducir y/o inhibir la actividad de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa. Además, la

actividad de leucotrienos en un mamífero puede modularse directa o indirectamente, que incluye reducir y/o inhibir, por la administración (al menos una vez) de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A), a un mamífero. Tal modulación incluye, pero no se limita a, reducir y/o inhibir la actividad de la proteína activadora de 5-lipoxygenasa.

- 5 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 fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A). A modo de ejemplo, la prevención y/o tratamiento de enfermedades o afecciones de inflamación puede comprender administrar a un mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A). Enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos que pueden tratarse mediante un procedimiento que comprende administrar a un mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A), incluyen, pero no se limitan a, 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.

Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para tratar enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A). A modo de 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 no se limita a, síndrome disneico del adulto y asma (extrínseco) alérgico, asma (intrínseco) no alérgico, asma grave agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgenos, asma sensible a aspirina, asma inducido por el ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en niños, asma de aparición en adultos, asma con los variante, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica, respuestas vasculares, choque por endotoxinas, fibrogénesis, fibrosis pulmonar, enfermedades alérgicas, inflamación crónica y síndrome disneico del adulto.

Sólo a modo de ejemplo, en tales procedimientos de tratamiento se incluyen 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 fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A). Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero no se limita a, bronquitis o enfisema crónico, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística.

Sólo a modo de ejemplo, en tales procedimientos de tratamiento se incluyen procedimientos para prevenir secreción mucosa elevada 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 de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para prevenir o tratar vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma aórtica, vasculitis y accidente cerebrovascular que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A); véase Jala y col., Trends in Immunol., v25, 315-322 (2004) y Mehrabian y col., Curr. Opin. Lipidol., v14, 447-457 (2003).

Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para reducir la lesión cardíaca por reperfusión tras isquemia miocárdica y/o choque endotóxico que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para reducir la constricción de vasos sanguíneos en un mamífero que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para reducir o prevenir un aumento en la tensión arterial de un mamífero que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para prevenir reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al

menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para la prevención o tratamiento de remodelación, pérdida o aumento de hueso anormal, que incluyen enfermedades o afecciones como, a modo de ejemplo, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, cáncer y otras enfermedades que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

5 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para prevenir inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal y conjuntivitis papilar que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A); véase Lambiase y col., Arch. Ophthalmol., v121, 615-620 (2003).

10 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para prevenir trastornos del SNC que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A). Los trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, isquemia retiniana, disfunción cognitiva posquirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor periférico, lesión de la médula espinal, edema cerebral y lesión en la cabeza.

15 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para el tratamiento de cáncer que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A). El tipo de cáncer puede incluir, pero no se limita a, cáncer pancreático y otros tumores sólidos o hematológicos, véase Poff y Balazy, Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy, v3, 19-33 (2004) y Steele y col., Cancer Epidemiology & Prevention, v8, 467-483 (1999).

20 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para prevenir choque endotóxico y choque séptico que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

25 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para prevenir artritis reumatoide y osteoartritis que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

30 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para prevenir el aumento de enfermedades GI que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A). Tales enfermedades GI incluyen, sólo a modo de ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino (EII), colitis y enfermedad de Crohn.

35 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para la reducción de inflamación, a la vez que también previenen rechazo de trasplante o previenen o tratan tumores o aceleran la curación de heridas, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

40 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para la prevención o tratamiento de rechazo o disfunción en un órgano o tejido trasplantado que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

45 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para la prevención o tratamiento de rechazo o disfunción en un órgano o tejido trasplantado que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

50 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para tratar diabetes de tipo II que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

55 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para tratar respuestas inflamatorias de la piel que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A). Tales respuestas inflamatorias de la piel incluyen, a modo de ejemplo, psoriasis, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea, curación de heridas y

cicatrización. En otro aspecto están procedimientos para reducir lesiones psoriásicas en la piel, articulaciones u otros tejidos o órganos que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

5 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para el tratamiento de cistitis que incluye, sólo a modo de ejemplo, cistitis intersticial, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

10 Sólo a modo de ejemplo, en los procedimientos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento se incluyen procedimientos para el tratamiento de síndromes metabólicos tales como fiebre mediterránea familiar que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (A), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A).

Tratamientos de combinación

15 Por comodidad, los tratamientos de combinación descritos en esta sección y otras partes en el presente documento usan una única fórmula tal como, a modo de ejemplo, la "fórmula (A)". Además, los tratamientos de combinación descritos en el presente documento se aplican igualmente de bien a todas las fórmulas presentadas en el presente documento que se encuentran dentro del alcance de la fórmula (A). Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y formulaciones descritas en el presente documento pueden aplicarse a compuestos que tienen la estructura de fórmula (B), fórmula (C), fórmula (D), fórmula (E), fórmula (F), fórmula (G), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), fórmula (XII), fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV), fórmula (XVI), fórmula (XVII), fórmula (XVIII), fórmula (XIX), fórmula (XX), fórmula (XXI), fórmula (XXII), fórmula (XXIII) y fórmula (XXIV), además de a todos los compuestos específicos que se encuentran dentro del alcance de estas fórmulas genéricas.

20 En ciertos casos puede ser apropiado administrar al menos un compuesto de fórmula (A) en combinación con otro agente terapéutico. Sólo a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente tras recibir uno de los compuestos en el presente documento es inflamación, entonces puede ser apropiado administrar un agente antiinflamatorio en combinación con el agente terapéutico inicial. O, sólo a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento puede potenciarse por la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante puede tener por sí mismo beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico se potencia el beneficio terapéutico global para el paciente). O, sólo a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse administrando uno de los compuestos descritos en el presente documento con otro agente terapéutico (que también incluye una pauta terapéutica) que también tiene beneficio terapéutico. Sólo a modo de ejemplo, en un tratamiento para asma que implica la administración de uno de los compuestos descritos en el presente documento, el aumento del beneficio terapéutico puede resultar también proveyendo al paciente de otros agentes terapéuticos o terapias para el asma. 35 En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que esté tratándose, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

40 Es conocido para aquellos expertos en la materia que las dosificaciones terapéuticamente eficaces pueden variar cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamiento. Los procedimientos para determinar experimentalmente dosificaciones terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para su uso en pautas de tratamiento de combinación se describen en la bibliografía. Por ejemplo, el uso de dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis menores más frecuentes con el fin de minimizar efectos secundarios tóxicos, se ha descrito ampliamente en la bibliografía. Una pauta de tratamiento de combinación puede englobar pautas de tratamiento en las que la administración de un inhibidor de FLAP o 5-LO en el presente documento se inicia 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. También incluye tratamientos en los que un inhibidor de FLAP o 5-LO descrito en el presente documento y el segundo agente que se usa en combinación se administran simultáneamente o en momentos diferentes y/o en intervalos decrecientes o crecientes durante el periodo de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que empiezan y se paran en diversos momentos para ayudar en la gestión clínica del paciente. Por ejemplo, un inhibidor de FLAP o 5-LO descrito en el presente documento en el tratamiento de combinación puede administrarse semanalmente en la aparición de tratamiento, disminuir a bisemanalmente y disminuir adicionalmente según convenga.

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

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

Las terapias de combinación descritas en el presente documento pueden usarse como parte de una pauta de tratamiento específica prevista para proporcionar un efecto beneficioso de la co-acción de inhibidores de FLAP descritos en el presente documento y un tratamiento concurrente. Se entiende que la pauta de dosificación para

5 tratar, prevenir o mejorar la(s) afección (afecciones) para la(s) que se busca el alivio puede modificarse según una variedad de factores. Estos factores incluyen el tipo de trastorno respiratorio y el tipo de broncodilatación que padece el sujeto, además de la edad, peso, sexo, dieta y afección médica del sujeto. Por tanto, la pauta de dosificación empleada en realidad puede variar ampliamente y, por tanto, puede desviarse de las pautas de dosificación expuestas 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 que está tratándose, etc. Además, cuando se co-administra con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse tanto simultáneamente con el (los) agente(s) biológicamente activo(s) como secuencialmente. Si se administra 15 secuencialmente, el médico adjunto decidirá la secuencia apropiada de administrar proteína en combinación con el (los) agente(s) biológicamente activo(s).

20 En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en el presente documento) pueden administrarse en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una forma unificada única, o en múltiples formas (sólo a modo de ejemplo, tanto como una única píldora como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede administrarse en múltiples dosis, o ambos pueden administrarse como múltiples dosis. Si no es simultánea, el momento adecuado entre las múltiples dosis puede variar de superior a cero semanas a inferior a cuatro semanas. Además, los procedimientos de combinación, composiciones y formulaciones no deben limitarse al uso de sólo dos 25 agentes; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas.

30 Además, los compuestos de fórmula (A) también pueden usarse en combinación con procedimientos que pueden proporcionar beneficio adicional o sinérgico al paciente. Sólo a modo de ejemplo, se espera que los pacientes encuentren beneficio terapéutico y/o profiláctico en los procedimientos descritos en el presente documento, en los que la composición farmacéutica de fórmula (A) y/o combinaciones con otros agentes terapéuticos se combinan con pruebas de genética para determinar si ese individuo es un portador de un gen mutante que se sabe que guarda relación con ciertas enfermedades o afecciones.

35 Los compuestos de fórmula (A) y terapias de combinación pueden administrarse antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y puede variar el momento adecuado para la administración de la composición que contiene un compuesto. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden usarse como profiláctico y pueden administrarse continuamente a sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. Los compuestos y composiciones pueden administrarse a 40 un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. La administración de los compuestos puede iniciarse en el plazo de las 48 primeras horas desde la aparición de los síntomas, preferentemente en el plazo de las 48 primeras horas desde la aparición de los síntomas, más preferentemente en el plazo de las 6 primeras horas desde la aparición de los síntomas, y lo más preferentemente en el plazo de 3 horas 45 desde la aparición de los síntomas. La administración inicial puede ser mediante cualquier vía práctica tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección en bolo, infusión durante 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, parche transdérmico, administración bucal y similares, o combinación de las mismas. Un compuesto se administra preferentemente tan pronto como sea factible después de que se detecte o sospeche la aparición de una enfermedad o afección, y durante una duración de tiempo necesaria para el tratamiento de la enfermedad tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto, y la duración puede determinarse usando los criterios conocidos. Por ejemplo, el compuesto o una formulación que contiene el compuesto puede administrarse durante al menos 2 semanas, preferentemente aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años, y más preferentemente de 50 aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 años.

55 A modo de ejemplo, terapias que combinan compuestos de fórmula (A) con inhibidores de la síntesis de leucotrienos o antagonistas de receptores de leucotrienos, que tanto actúan en el mismo punto como en otros puntos en la ruta de síntesis de leucotrienos, podrían demostrar ser particularmente útiles para tratar enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos. Además, a modo de ejemplo, terapias que combinan compuestos de fórmula (A) con inhibidores de inflamación podrían demostrar ser particularmente útiles para tratar 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 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 agente antiinflamatorio que incluye, pero no se limita a, Arthrotec, Asacol, Auralgan, Azulfidine, Daypro, etodolac, Ponstan, Salofalk y solumedrol; agentes antiinflamatorios no esteroideos, a modo de ejemplo, aspirina (Bayer™, Bufferin™), indometacina (Indocin™), rofecoxib (Vioxx™), celecoxib (Celebrex™), valdecoxib (Bextra™), diclofenac, etodolac, ketoprofeno, yodo, mobic, nabumetona, naproxeno, piroxicam; y corticosteroides, a modo de ejemplo, Celestone, prednisona y Deltasone. Los corticosteroides no inhiben directamente la producción de leucotrienos; por tanto, co-dosificándolos con esteroides proporcionaría beneficio antiinflamatorio adicional.

A modo de ejemplo, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por eosinofilia pulmonar e hipersensibilidad de las vías respiratorias. Zhao y col., Proteomics, 4 de julio de 2005. En pacientes con asma, los leucotrienos pueden ser liberados de mastocitos, eosinófilos y basófilos. Los leucotrienos participan en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias, un aumento en la permeabilidad vascular y secreciones de moco, y se ha informado que atraen y activan células inflamatorias en las vías respiratorias de asmáticos (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 respiratorias incluyen administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con un agente antiinflamatorio.

#### Antagonistas de receptores de leucotrienos

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 antagonistas de receptores de leucotrienos que incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de receptores duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> y antagonistas de receptores de CysLT<sub>1</sub>. 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 duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub>. Los antagonistas de receptores duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> incluyen, pero no se limitan a, BAY u9773, Cuthbert y col., documento EP 00791576 (publicado el 27 de agosto de 1997), DUO-LT (Galczenski y col., D38, Póster F4 presentado en la Sociedad torácica americana, mayo de 2002) y Tsuji y col., Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003. Para un paciente particular, la formulación o procedimiento de uso más apropiado de tales tratamientos de combinación puede depender del tipo de trastorno dependiente de leucotrienos o mediado por leucotrienos, el periodo de tiempo en el que el inhibidor de FLAP actúa para tratar el trastorno y el periodo de tiempo en el que el antagonista de receptores duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> actúa para inhibir la actividad de receptores de CysLT. Sólo a modo de ejemplo, tales tratamientos de combinación pueden usarse para tratar un paciente que padece trastornos respiratorios.

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 CysLT<sub>1</sub>. Antagonistas de receptores de CysLT<sub>1</sub> incluyen, pero no se limitan a, Zatirlukast ("Accolate™"), Montelukast ("Singulair™"), Prankulast ("Onon™") y derivados o análogos de los mismos. Tales combinaciones pueden usarse para tratar trastorno dependiente de leucotrienos o mediado por leucotrienos, que incluyen trastornos respiratorios.

La co-administración de un inhibidor de FLAP o 5-LO descrito en el presente documento con un antagonista de receptores de CysLT<sub>1</sub> o un antagonista de receptores de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> duales puede tener beneficio terapéutico por encima del beneficio derivado de la administración de tanto un inhibidor de FLAP como de 5-LO o un antagonista de CysLT<sub>1</sub>R solo. En el caso de 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 LTB<sub>4</sub> proinflamatoria y leucotrienos de cisteinilo combinados con el bloque del receptor de CysLT<sub>1</sub> y/o el bloque de receptores de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> duales puede proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales, particularmente para enfermedades respiratorias.

#### Otras terapias de combinación

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 trastornos proliferativos, que incluyen cáncer, comprenden administrar a un paciente 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, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecan, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metrotrexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno, o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como interferón alfa, mostazas de nitrógeno tales como busulfano o melfalano o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de la topoisomerasa tales como irinotecan o topotecan, inhibidores de tirosina cinasas tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por tal terapia que incluyen alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol.

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 administrar a un paciente 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, micofenolato mofetilo, OKT3, rapamicina, tacrolimus, timoglobulina.

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 administrar a un paciente 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

HMG-CoA reductasa (por ejemplo, estatinas en sus formas ácidas abiertas lactonizadas o de dihidroxi y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas que incluyen, pero no se limitan a, lovastatina; simvastatina; simvastatina ácida abierta por dihidroxi, particularmente las sales de amonio o de calcio de la misma; pravastatina, particularmente la sal de sodio de la misma; fluvastatina, particularmente la sal de sodio de la misma; atorvastatina, particularmente la sal de calcio de la misma; nisvastatina, también denominada NK-104; rosuvastatina); agentes que

tienen tanto efectos que alteran los lípidos como otras actividades farmacéuticas; inhibidores de HMG-CoA sintasa; inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimiba; inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), por ejemplo, JTT-705 y CP529,414; inhibidores de la escualeno epoxidasa; inhibidores de la escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de la escualeno sintasa); inhibidores de acil-coenzima A:

colesterol aciltransferasa (ACAT) que incluye inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2, además de inhibidores duales de ACAT-1 y -2; inhibidores de la proteína de transferencia del triglicérido microsómico (MTP); probucol; niacina; secuestrantes de ácidos biliares; inductores de receptores de LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de la agregación de plaquetas, por ejemplo, antagonistas de receptores del fibrinógeno de la glucoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ )

humano que incluyen los compuestos comúnmente denominados glitazonas, por ejemplo, troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona y que incluyen aquellos compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidindionas, además de aquellos agonistas de PPAR $\gamma$  fuera de la clase estructural de tiazolidindiona; agonistas de PPAR $\alpha$  tales como clofibrato, fenofibrato que incluye fenofibrato micronizado y gemfibrozilo; agonistas de PPAR $\alpha/\gamma$  duales tales como 5-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]-2-metoxi-N-[(4-(trifluorometil)fenil)metil]-benzamida, conocidos como KRP-297; vitamina B6 (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tales como la sal de HCl; vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo tal como la sal de sodio y la sal de metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como vitamina C y E y beta-caroteno; beta-bloqueantes; antagonistas de angiotensina II tales como losartan; inhibidores de la enzima conversora de angiotensina tales como enalapril y captopril; bloqueantes

de los canales de calcio tales como nifedipina y diltiazam; antagonistas de endotelio; agentes que potencian la expresión génica de ABC1; ligandos de FXR y LXR que incluyen tanto inhibidores como agonistas; compuestos de bisfosfonato tales como alendronato de sodio; e inhibidores de ciclooxygenasa-2 tales como rofecoxib y celecoxib.

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 accidente cerebrovascular, comprenden administrar a un paciente 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 la óxido nítrico sintasa tales como N-(3-(aminometil)bencil)acetamidina; inhibidores de Rho

cinas tales como fasudilo; antagonistas de receptores tipo 1 de angiotensina II que incluyen candesartan, losartan, irbesartan, eprosartan, telmisartan y valsartan; inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa 3; bloqueantes de los canales de sodio o calcio que incluyen crobenetina; inhibidores de p38 MAP cinasas que incluyen SKB 239063; inhibidores de tromboxano AX-sintetasa que incluyen isbogrel, ozagrel, ridogrel y dazoxibeno; estatinas (inhibidores de HMG CoA reductasa) que incluyen lovastatina, simvastatina, simvastatina ácida abierta con dihidroxi, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, nisvastatina y rosuvastatina; neuroprotectores que incluyen secuestrantes de radicales libres, bloqueantes de canales de calcio, antagonistas de aminoácidos excitatorios, factores de crecimiento, antioxidantes tales como edaravona, vitamina C, TROLOX<sup>TM</sup>, citicolina y miniciclina, e inhibidores de

astrocitos reactivos tales como ácido (2R)-2-propiloctanoico; bloqueantes beta-adrenérgicos tales como propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol; antagonistas de receptores de NMDA que incluyen memantina; antagonistas de NR2B tales como traxoprodil; agonistas de 5-HT1A; antagonistas de receptores plaquetarios de fibrinógeno que incluyen tirofiban y lamifiban; inhibidores de trombina; antitrombóticos tales como argatroban; agentes antihipertensores 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 administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, 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 administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de sulfóxido de dimetilo, 5 omalizumab y polisulfato de pentosano.

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 de hueso, comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento en combinación con al menos un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en 10 minerales, vitaminas, bisfosfonatos, esteroides anabolizantes, hormona paratiroidea o análogos, e inhibidores de catepsina K

Tratamiento de afecciones o enfermedades basadas en leucotrienos usando antagonistas de receptores de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub>

Según otro aspecto, las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento se diseñan para 15 administrar un antagonista de receptores duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> para bloquear la actividad de receptores de CysLT. El término "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 CysLT mediante receptores de CysLT. CysLT se refiere normalmente tanto a LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> como a LTE<sub>4</sub>. Los leucotrienos de cisteínilo son potentes agentes 20 contrayentes de músculo liso, particularmente en sistemas respiratorios y circulatorios. Éstos están mediados por al menos dos receptores de células, CysLT<sub>1</sub> y CysLT<sub>2</sub>. El receptor de CysLT<sub>1</sub> y los receptores de CysLT<sub>2</sub> son receptores acoplados a proteína G con siete regiones transmembrana putativas y un dominio intracelular que 25 interacciona con proteínas G, Evans y col., Prostaglandins and Other Lipid Mediators, 68-69, p587-597, (2002). Ejemplos de antagonistas de receptores duales de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> son BAY u9773, Cuthbert y col., documento EP 00791576 (publicado el 27 de agosto de 1997), DUO-LT (Galczenski y col., D38, Póster F4 presentado en la Sociedad torácica americana, mayo de 2002) y Tsuji y col., Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003.

En ciertas realizaciones, los procedimientos para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos incluyen administrar a pacientes compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos que comprenden un antagonista de receptores de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub>. A modo de 30 ejemplo, tales compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos pueden usarse como tratamiento y/o prevención para enfermedades respiratorias que incluyen, pero no se limitan a, asma estable crónico.

Procedimientos de diagnóstico para la identificación de pacientes

Por comodidad, los procedimientos de diagnóstico y/o de identificación de pacientes y los procedimientos de tratamiento resultantes de los mismos que se describen en esta sección y otras partes en el presente documento usan una única fórmula tal como, a modo de ejemplo, la "fórmula (A)". Además, los procedimientos de diagnóstico 35 y/o de identificación de pacientes y los procedimientos de tratamiento resultantes de los mismos descritos en el presente documento se aplican igualmente de bien a todas fórmulas, o combinaciones o mezclas de fórmulas, presentadas en el presente documento que se encuentran dentro del alcance de la fórmula (A), que incluyen compuestos que tienen la estructura de fórmula (B), fórmula (C), fórmula (D), fórmula (E), fórmula (F), fórmula (G), 40 fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), fórmula (XII), fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV), fórmula (XVI), fórmula (XVII), fórmula (XVIII), fórmula (XIX), fórmula (XX), fórmula (XXI), fórmula (XXII), fórmula (XXIII) y fórmula (XXIV), además de a todos los compuestos específicos que se encuentran dentro del alcance de estas fórmulas genéricas.

El cribado de "pacientes sensibles a leucotrienos" que pueden seleccionarse para el tratamiento con compuestos de 45 fórmula (A), o composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en el presente documento que incluyen compuestos de fórmula (A), u otros moduladores de FLAP, puede llevarse a cabo usando técnicas y procedimientos descritos en el presente documento. Tales técnicas y procedimientos incluyen, a modo de ejemplo, evaluación de haplotipos de genes (análisis de genotipos), monitorización/medición de biomarcadores (análisis de fenotipos), monitorización/medición de marcadores funcionales (análisis de fenotipos), que indican respuesta del paciente a moduladores conocidos de la ruta del leucotrieno, o cualquier combinación de los mismos.

50 Análisis de genotipos: Polimorfismos de FLAP

Se ha purificado y clonado FLAP humana y es una proteína unida a membrana de 18 kilodalton que se expresa lo más altamente posible en neutrófilos humanos. El gen FLAP se localiza en 13q12 y el gen se ha asociado a elevado riesgo de tanto infarto de miocardio como accidente cerebrovascular en varias poblaciones. Se han identificado 55 varios polimorfismos y haplotipos en el gen que codifica FLAP en individuos (solicitud de patente de EE.UU. 2005113408; Sayers, Clin. Exp. Allergy, 33(8):1103-10, 2003; Kedda y col., Clin. Exp. Allergy, 35(3):332-8, 2005). Haplótipos de FLAP particulares se han asociado a infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en varias poblaciones (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). Previamente,

se ha demostrado que los polimorfismos en ciertos genes establecen una correlación con la sensibilidad a terapias dadas, por ejemplo, la sensibilidad de cánceres 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 tanto, los pacientes que se consideran para el tratamiento con los inhibidores de FLAP novedosos descritos en el presente documento, o combinaciones de fármacos que incluyen tales inhibidores de FLAP novedosos, pueden cribarse para la posible sensibilidad a tratamiento basándose en sus polimorfismos de FLAP, o haplotipos.

Adicionalmente, los polimorfismos en cualquiera de los genes sintéticos o de señalización dedicados a la ruta del leucotrieno producirían un paciente que es más sensible o menos sensible a terapia con moduladores de leucotrieno (tanto antagonistas de inhibidores de FLAP o 5-LO como de receptores de leucotrienos). Los genes dedicados a la ruta del leucotrieno son 5-lipoxigenasa, proteína activadora de 5-lipoxigenasa, LTA<sub>4</sub> hidrolasa, LTC<sub>4</sub> sintasa, receptor 1 de LTB<sub>4</sub> (BLT<sub>1</sub>), receptor 2 de LTB<sub>4</sub> (BLT<sub>2</sub>), receptor 1 de leucotrieno de cisteinilo (CysLT<sub>1</sub>R), receptor 2 de leucotrieno de cisteinilo (CysLT<sub>2</sub>R). Por ejemplo, el gen 5-LO se ha asociado a 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). Se ha mostrado que variantes genéticas en la región promotora de 5-LO predicen las respuestas 15 clínicas a un inhibidor de 5-LO en asmáticos (Drazen y col., Nature Genetics, 22, p168-170, (1999). El gen LTC<sub>4</sub> sintasa se ha asociado a atopía y asma (Moissidis I y col., Genet Med 7:406-410 (2005). El receptor de CysLT<sub>2</sub> se ha asociado a 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 polimorfismo en cualquier gen de la ruta del leucotrieno o combinación de polimorfismos o haplotipos puede producir sensibilidad alterada del paciente a terapia que tiene como objetivo reducir los efectos patológicos de leucotrienos. La selección de los pacientes que mejor podrían responder a las terapias con moduladores de leucotrienos descritas en el presente documento puede incluir el conocimiento de polimorfismos en los genes de la ruta del leucotrieno y también el conocimiento de la expresión de mediadores accionados por leucotrienos. La selección de pacientes podría hacerse basándose en el genotipo de la ruta del leucotrieno solo, fenotipo solo (biomarcadores o marcadores funcionales), o cualquier combinación de 20 25 genotipo y fenotipo.

Un "haplotipo", como se describe en el presente documento, se refiere a una combinación de marcadores genéticos ("alelos"). Un haplotipo puede comprender uno o más alelos (por ejemplo, un haplotipo que contiene un único 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 a FLAP. Una posición de nucleótido en la que más de una secuencia es posible en una población se denomina en el presente documento un "sitio polimórfico". Si un sitio polimórfico tiene un nucleótido de longitud, el sitio se denomina polimorfismo de un único 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 basándose en sustituciones, inserciones o delecciones. Cada versión de la secuencia con respecto al sitio polimórfico se denomina en el presente documento un "alelo" del sitio polimórfico. Por tanto, en el ejemplo previo, el SNP permite tanto un alelo de adenina como un alelo de timina.

Normalmente, una secuencia de referencia se refiere a una secuencia particular. Alelos que se diferencian de la referencia se denominan alelos de "variante". El término "FLAP de variante" como se usa en el presente documento se refiere a una secuencia que se diferencia de una secuencia de FLAP de referencia, pero por lo demás es sustancialmente similar. Los marcadores genéticos que constituyen los haplotipos descritos en el presente documento son variantes de FLAP. En ciertas realizaciones, las variantes de FLAP son al menos aproximadamente el 90% similares a una secuencia de referencia. En otras realizaciones, las variantes de FLAP son al menos aproximadamente el 91% similares a una secuencia de referencia. En otras realizaciones, las variantes de FLAP son al menos aproximadamente el 92% similares a una secuencia de referencia. En realizaciones, las variantes de FLAP son al menos aproximadamente el 93% similares a una secuencia de referencia. En realizaciones, las variantes de FLAP son al menos aproximadamente el 94% similares a una secuencia de referencia. En realizaciones, las variantes de FLAP son al menos aproximadamente el 95% similares a una secuencia de referencia. En realizaciones, las variantes de FLAP son al menos aproximadamente el 96% similares a una secuencia de referencia. En realizaciones, las variantes de FLAP son al menos aproximadamente el 97% similares a una secuencia de referencia. En realizaciones, las variantes de FLAP son al menos aproximadamente el 98% similares a una secuencia de referencia. En realizaciones, las variantes de FLAP son al menos aproximadamente el 99% similares a una secuencia de referencia.

Adicionalmente, en ciertas realizaciones, las variantes de FLAP se diferencian de la secuencia de referencia por al menos una base, mientras que en otras realizaciones, las variantes de FLAP se diferencian de la secuencia de referencia por al menos dos bases. En realizaciones, las variantes de FLAP se diferencian de la secuencia de referencia por al menos tres bases, y en otras realizaciones más las variantes de FLAP se diferencian de la secuencia de referencia por al menos cuatro bases.

Variantes adicionales pueden incluir cambios que afectan a un polipéptido, 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 polipéptidos codificados por alelos de variante se denominan

polipéptidos de "variante" con secuencias de aminoácidos de variante. Las diferencias de la secuencia de ácidos nucleicos de FLAP, cuando se compara con una secuencia de nucleótidos de referencia, pueden incluir la inserción o delección de un único nucleótido, o de más de un nucleótido, produciendo un desplazamiento del marco; el cambio de al menos un nucleótido, produciendo un cambio en el aminoácido codificado; el cambio de al menos un nucleótido, produciendo la generación de un codón de terminación prematuro; la delección de varios nucleótidos, produciendo una delección de uno o más aminoácidos codificados por los nucleótidos; la inserción de uno o varios nucleótidos, tales como por recombinación desigual o conversión de genes, produciendo una interrupción de la secuencia codificante; duplicación de toda o una parte de una secuencia; transposición; o una transposición de una secuencia de nucleótidos, como se ha descrito en detalle anteriormente. Tales cambios de secuencias alteran el polipéptido codificado por un ácido nucleico de FLAP. Por ejemplo, si el cambio en la secuencia de ácidos nucleicos produce un desplazamiento del marco, el desplazamiento del marco puede producir un cambio en los aminoácidos codificados y/o puede producir la generación de un codón de terminación prematuro, produciendo la generación de un polipéptido truncado.

A modo de ejemplo, un polimorfismo asociado a una susceptibilidad a infarto de miocardio (IM), síndrome coronario agudo (SCA), accidente cerebrovascular o enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP) puede ser un cambio sinónimo en uno o más nucleótidos (es decir, un cambio que no produce un cambio en la secuencia de aminoácidos). Un polimorfismo tal puede, por ejemplo, alterar sitios de corte y empalme, disminuir o aumentar los niveles de expresión, afectar la estabilidad o transporte de ARNm, o de otro modo afectar la transcripción o traducción del polipéptido. Los haplotipos descritos más adelante se encuentran más frecuentemente en individuos con IM, SCA, accidente cerebrovascular o EOAP que en individuos sin IM, SCA, accidente cerebrovascular o EOAP. Por tanto, estos haplotipos pueden tener valor predictivo para detectar susceptibilidad a IM, SCA, accidente cerebrovascular o EOAP en un individuo.

Se ha informado que varias variantes del gen FLAP establecen una correlación con la incidencia de infarto de miocardio en pacientes (Hakonarson, JAMA, 293(18):2245-56, 2005), más marcadores de genes FLAP según se informa asociados al riesgo de desarrollar asma se han descrito en la patente de EE.UU. nº 6.531.279. Procedimientos para identificar variantes de secuencia de FLAP se describen, por ejemplo, en la publicación de EE.UU. nº 2005/0113408 y en la patente de EE.UU. nº 6.531.279.

Sólo a modo de ejemplo, un haplotipo asociado a una susceptibilidad a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular comprende los 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 infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. O, un haplotipo asociado a una susceptibilidad a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular comprende los 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 infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. O, un haplotipo asociado a una susceptibilidad a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular 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 infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. O, un haplotipo asociado a una susceptibilidad a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular comprende los 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 Bs4), es diagnóstico de susceptibilidad a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En tales realizaciones que se acaban de describir, los pacientes que se consideran para el tratamiento con compuestos de fórmula (A), o combinaciones de fármacos descritas en el presente documento que incluyen compuestos de fórmula (A), pueden cribarse para la posible sensibilidad a tratamiento con compuestos de fórmula (A) basándose en tales haplotipos.

Sólo a modo de ejemplo, un haplotipo asociado a una susceptibilidad a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular comprende: marcadores SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 y SG13S32 en el locus 13q12-13. 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 infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. El haplotipo asociado a una susceptibilidad a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular comprende los marcadores SG13S25, SG13S114, SG13S89 y SG13S32 en el locus 13q12-13. 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 infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En tales realizaciones que se acaban de describir, los pacientes que se consideran para el tratamiento con compuestos de fórmula (A), o combinaciones de fármacos descritas en el presente documento que incluyen compuestos de fórmula (A), pueden cribarse para la posible sensibilidad a tratamiento con compuestos de fórmula (A) basándose en tales haplotipos.

La detección de haplotipos puede llevarse a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica. Estos procedimientos pueden detectar secuencias en sitios polimórficos y, por tanto, pueden seleccionarse pacientes para el tratamiento usando selección de genotipos de FLAP, 5-LO u otros polimorfismos del gen de la ruta del leucotrieno. La presencia o ausencia de un polimorfismo o haplotipo del gen de la ruta del leucotrieno puede determinarse por diversos procedimientos que incluyen, por ejemplo, usar amplificación enzimática, análisis de polimorfismos en la

longitud de fragmentos de restricción, secuenciación de ácidos nucleicos, análisis electroforético de ácido nucleico del individuo o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la determinación de un SNP o haplotipo puede identificar pacientes que responderán a, u obtendrán beneficio de, tratamiento con compuestos de fórmula (A). A modo de ejemplo, los procedimientos de diagnosticar una susceptibilidad a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en un individuo comprenden determinar la presencia o ausencia de ciertos polimorfismos de un único nucleótido (SNP) o de ciertos haplotipos, en los que presencia del SNP o el haplotipo es diagnóstico de susceptibilidad a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Análisis de fenotipos: Biomarcadores

Los pacientes que se consideran para el tratamiento con compuestos de fórmula (A), o combinaciones de fármacos descritas en el presente documento que incluyen compuestos de fórmula (A), pueden cribarse para la posible sensibilidad a tratamiento basándose en fenotipos de biomarcadores inflamatorios accionados por leucotrienos.

El cribado de pacientes basándose en fenotipos de biomarcadores inflamatorios accionados por leucotrienos puede usarse como una alternativa al, o puede ser complementario al, cribado de pacientes por detección de haplotipos de genes de la ruta del leucotrieno. 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 a 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 influir o predecir la incidencia del desenlace o enfermedad. Los biomarcadores pueden clasificarse en marcadores de exposición, efecto y susceptibilidad. Los biomarcadores pueden ser criterios de valoración fisiológicos, a modo de ejemplo tensión arterial, o pueden ser criterios de valoración analíticos, a modo de ejemplo glucosa en sangre, o concentraciones de colesterol. Las técnicas usadas para monitorizar y/o medir biomarcadores incluyen, pero no se limitan a, RMN, CL-EM, CL-EM/EM, CG-EM, CG-EM/EM, HPLC-EM, HPLC-EM/EM, FT-EM, FT-EM/EM, ICP-EM, ICP-EM/EM, secuenciación de péptidos/proteínas, secuenciación de ácidos nucleicos, técnicas de electroforesis, inmunoensayos, inmunotransferencia, hibridación *in situ*, hibridación *in situ* con fluorescencia, PCR, radioinmunoensayos y enzimoinmunoensayos. Los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) también han sido útiles para la identificación de biomarcadores para la propensión a ciertas enfermedades y también susceptibilidad o sensibilidad a fármacos tales como agentes quimioterapéuticos y agentes antivíricos. Estas técnicas, o cualquier combinación de las mismas, pueden usarse para cribar pacientes para enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, en las que tales pacientes pueden tratarse beneficiosamente con compuestos de fórmula (A), o combinaciones de fármacos descritas en el presente documento que incluyen compuestos de fórmula (A).

Sólo a modo de ejemplo, pueden seleccionarse pacientes para el tratamiento con compuestos de fórmula (A), o combinaciones de fármacos descritas en el presente documento que incluyen compuestos de fórmula (A), cribando biomarcadores en sangre inflamatorios potenciados tales como, pero no se limitan a, LT<sub>B</sub> estimulado, LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, mieloperoxidasa (MPO), peroxidasa de eosinófilos (EPO), proteína reactiva C (CRP), molécula de adhesión intracelular soluble (sICAM), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), proteína inflamatoria de monocitos (MIP-1 $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), los activadores de linfocitos T TH2, interleucina 4 (IL-4) y 13 (IL-13) y otras citocinas inflamatorias. En ciertas realizaciones, pacientes con enfermedades respiratorias inflamatorias que incluyen, pero no se limitan a, asma y EPOC, o con enfermedades cardiovasculares, están seleccionados como aquellos que lo más probable es que sean sensibles a la inhibición de la síntesis de leucotrienos usando compuestos de fórmula (A) usando un panel de biomarcadores inflamatorios accionados por leucotrienos.

Análisis de fenotipos: Marcadores funcionales

Los pacientes que se consideran para el tratamiento con compuestos de fórmula (A), o combinaciones de fármacos descritas en el presente documento que incluyen compuestos de fórmula (A), pueden cribarse para respuesta a moduladores conocidos de la ruta del leucotrieno. El cribado de paciente por evaluación de marcadores funcionales como indicadores de una respuesta del paciente a moduladores conocidos de la ruta del leucotrieno puede usarse como una alternativa al, o puede ser complementario al, cribado de pacientes por detección de haplotipos de genes de la ruta del leucotrieno (análisis de genotipos) y/o monitorización/medición de fenotipos de biomarcadores inflamatorios accionados por leucotrienos. Los marcadores funcionales pueden incluir, pero no se limitan a, cualquier característica física asociada a una afección o enfermedad dependiente de leucotrienos, o conocimiento de pautas de tratamiento de fármacos presentes o pasados.

Sólo a modo de ejemplo, cambios en el volumen y/o la función pulmonar pueden usarse como marcador funcional para enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, tales como enfermedades respiratorias. Las pruebas de la función del pulmón pueden usarse para cribar pacientes, con tales enfermedades o afecciones dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos, para el tratamiento usando compuestos de fórmula (A) o composiciones farmacéuticas o medicamentos que incluyen compuestos de fórmula (A). Tales pruebas incluyen, pero no se limitan a, 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 minuto respiratorio, ventilación alveolar, capacidad vital controlada y capacidad ventilatoria. El procedimiento de medición de los volúmenes y capacidades pulmonares incluyen, pero no se limitan a, curva del volumen de flujo espiratorio máximo,

volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF1) y velocidad de flujo espiratoria máxima. Además, otras pruebas de la función pulmonar usadas en marcadores funcionales para la evaluación del paciente descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fuerza muscular respiratoria, presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima, presión transdiafragmática, distribución de la ventilación, prueba con nitrógeno de respiración única, lavado de nitrógeno pulmonar y transferencia de gas.

Adicionalmente, el conocimiento de la pauta de tratamiento pasada o presente de un paciente puede usarse como un marcador funcional para ayudar en el cribado de pacientes para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos usando compuestos de fórmula (A) o composiciones farmacéuticas o medicamentos que incluyen compuestos de fórmula (A). Sólo a modo de ejemplo, tales pautas de tratamiento pueden incluir tratamiento pasado o presente usando zileuton (Zyflo<sup>TM</sup>), montelukast (Singulair<sup>TM</sup>), pranlukast (Onon<sup>TM</sup>), zafirlukast (Accolate<sup>TM</sup>).

Por tanto, los pacientes que se consideran para el tratamiento con compuestos de fórmula (A), o combinaciones de fármacos descritas en el presente documento que incluyen compuestos de fórmula (A), pueden cribarse para marcadores funcionales que incluyen, pero no se limitan a, reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o neutrófilos, y/o monocitos y/o células dendríticas y/o linfocitos reducido, disminución de la secreción mucosa, disminución del edema de mucosa y/o aumento de la broncodilatación.

Los procedimientos para la identificación de un paciente en necesidad de tratamiento para afecciones o enfermedades dependientes de leucotrienos o mediadas por leucotrienos y, a modo de ejemplo, procedimientos de tratamiento no limitantes, se muestran en la Figura 14, Figura 15 y Figura 16, en las que una muestra de paciente se analiza y la información obtenida se usa para identificar posibles procedimientos de tratamiento. Se espera que un experto en la materia use esta información conjuntamente con otra información del paciente que incluye, pero no se limitan a, edad, peso, sexo, dieta y afección médica, para elegir el procedimiento de tratamiento. También se espera que a cada dato se le dé un peso particular en el procedimiento de decisión. En ciertas realizaciones, la información obtenida de los procedimientos de diagnóstico descritos anteriormente y cualquier otra información del paciente que incluye, pero no se limitan a, edad, peso, sexo, dieta y afección médica, se incorporan en un algoritmo usado para aclarar un procedimiento de tratamiento, en el que a cada dato se le dará un peso particular en el procedimiento de decisión.

En ciertas realizaciones, una muestra de paciente se analiza para haplotipos del gen de leucotrieno, sólo a modo de ejemplo, haplotipos de FLAP, y la información obtenida identifica un paciente en necesidad de tratamiento usando diversos procedimientos de tratamiento. Tales procedimientos de tratamiento incluyen, pero no se limitan a, administrar una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de fórmula (A) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A), administrar una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de fórmula (A) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A), en combinación con una cantidad eficaz terapéutica de un antagonista de receptores de leucotrienos (a modo de ejemplo, antagonista de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> o antagonista de CysLT<sub>1</sub>), o administrar una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de fórmula (A) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A), en combinación con una cantidad eficaz terapéutica de otro agente antiinflamatorio. En otras realizaciones, una muestra de paciente se analiza para haplotipos del gen de leucotrieno, sólo a modo de ejemplo, haplotipos de FLAP, y/o biomarcadores de fenotipo, y/o respuestas de marcadores funcionales de fenotipo a agentes modificadores de leucotrieno. El paciente puede luego tratarse usando diversos procedimientos de tratamiento. Tales procedimientos de tratamiento incluyen, pero no se limitan a, administrar una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de fórmula (A) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A), administrar una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de fórmula (A) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A), en combinación con una cantidad eficaz terapéutica de un antagonista de receptores de leucotrienos (a modo de ejemplo, antagonista de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> o antagonista de CysLT<sub>1</sub>), o administrar una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de fórmula (A) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de fórmula (A), en combinación con una cantidad eficaz terapéutica de otro agente antiinflamatorio. En otras realizaciones más, una muestra de paciente se analiza para haplotipos del gen de leucotrieno, sólo a modo de ejemplo, haplotipos de FLAP, y biomarcadores de fenotipo, y respuestas de marcadores funcionales de fenotipo a agentes modificadores de leucotrieno. El paciente puede luego tratarse usando diversos procedimientos de tratamiento. Tales procedimientos de tratamiento incluyen, pero no se limitan a, administrar una cantidad eficaz terapéutica de un inhibidor de FLAP, o composición farmacéutica o medicamento que incluye un inhibidor de FLAP, administrar una cantidad eficaz terapéutica de un inhibidor de FLAP, o composición farmacéutica o medicamento que incluye un inhibidor de FLAP, en combinación con una cantidad eficaz terapéutica de un antagonista de receptores de leucotrienos (a modo de ejemplo, antagonista de CysLT<sub>1</sub>/CysLT<sub>2</sub> o antagonista de CysLT<sub>1</sub>), o administrar una cantidad eficaz terapéutica de un inhibidor de FLAP, o composición farmacéutica o medicamento que incluye un inhibidor de FLAP, en combinación con una cantidad eficaz terapéutica de otro agente antiinflamatorio.

#### Kits/artículos de fabricación

Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, en el presente documento también se describen kits y artículos de fabricación. Tales kits pueden comprender un soporte, envase o recipiente que está

compartimentalizado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, comprendiendo cada uno del (de los) recipiente(s) uno de los elementos separados que van a usarse en un procedimiento descrito en el presente documento. Recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringuillas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden formarse de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

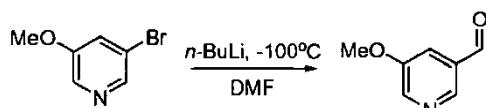
- 5 Por ejemplo, el (los) recipiente(s) puede(n) comprender uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se desvela en el presente documento. El (Los) recipiente(s) tiene(n) opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción identificadora o etiqueta o instrucciones referentes a su uso en los procedimientos descritos en el presente documento.

10 Un kit normalmente podrá comprender 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 su uso de un compuesto descrito en el presente documento. Ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringuillas; 15 soporte, envase, recipiente, etiquetas para viales y/o tubos que enumeran los contenidos y/o instrucciones para su uso, y prospectos con instrucciones para su uso. Normalmente también se incluirá un conjunto de instrucciones.

20 Una etiqueta puede estar sobre o asociada al recipiente. Una etiqueta puede estar sobre un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el propio recipiente; una etiqueta puede asociarse a un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que también contiene el recipiente, por ejemplo, como un prospecto. Una marca puede usarse para indicar que el contenido va a usarse 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.

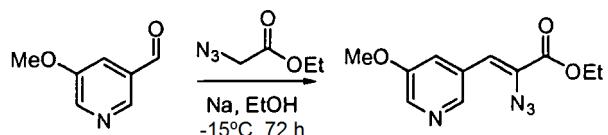
#### Ejemplos y ejemplo de referencia

##### Ejemplo de referencia 1: Ácido (E)-3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-acrílico



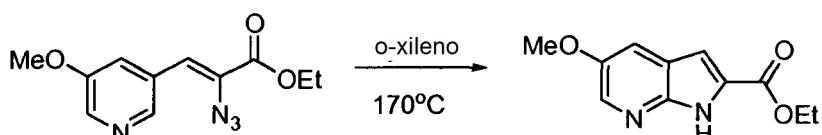
##### Etapa 1: 3-Formil-5-metoxipiridina

A una disolución de 3-bromo-5-metoxipiridina (2,5 g, 13,3 mmoles) en éter dietílico anhídrido enfriado a -100°C se añadió *n*-butil-litio (disolución 2,5 M en hexanos: 5,85 ml, 14,6 mmoles) gota a gota mientras se mantenía una temperatura interna <-94°C. Después de la posterior agitación durante 30 minutos se añadió DMF anhidra (1,34 ml, 17,3 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó calentar a -60°C. Entonces, la disolución se vertió en disolución ac. sat. de NaCl y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml), la fase etérea se secó (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 al 30% de EtOAc en hexanos proporcionando el material del título como un aceite.



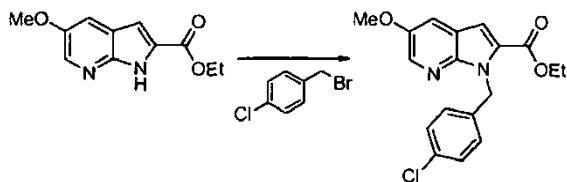
##### Etapa 2: (Z)-2-Azido-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-acrilato de etilo

A una disolución enfriada (-15°C) de EtOH anhídrico (270 ml) se añadió lentamente metal de sodio (4,46 g, 0,194 moles). Después de completarse la reacción se añadió una mezcla de 3-formil-5-metoxipiridina (7,5 g, 54,7 mmoles) y azidoacetato de etilo (25,0 g, 0,194 moles) de forma que se mantuviera una temperatura interna de -15°C. La mezcla de reacción se mantuvo a -15°C durante 72 horas, después de lo cual se vertió en una disolución ac. al 30% de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml), la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 al 35% de EtOAc en hexanos proporcionando el compuesto del título.

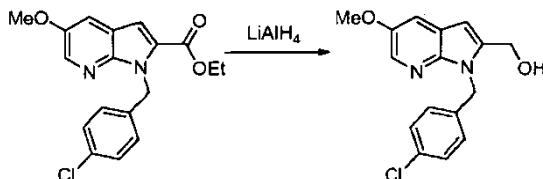


Etapa 3: 5-Metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

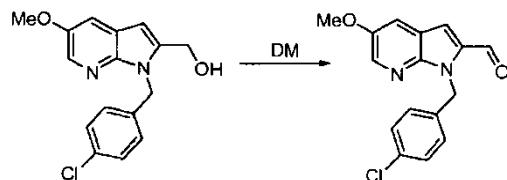
En un recipiente a presión, (Z)-2-azido-3-(5-metoxi-piridin-3-il)-acrilato de etilo (500 mg) se disolvió en o-xileno (65 ml), se cerró y se calentó a 170°C durante 30 min. El recipiente se enfrió a -20°C durante 24 horas, después de lo cual el producto se obtuvo por filtración como cristales incoloros. El filtrado restante se evaporó a sequedad y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 al 2% de MeOH en DCM para aislar el producto restante como un sólido amarillo.

Etapa 4: 1-(4-Cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo

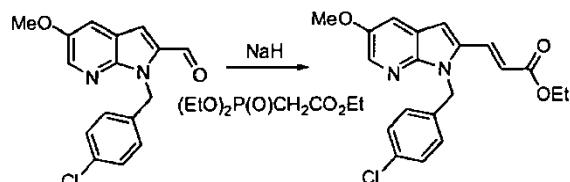
Al 5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo aislado en la etapa 3 (166 mg; 0,753 mmoles) en DMF (2 ml) y THF (1 ml) enfriado a 0°C se añadió hidruro de sodio sólido (dispersión al 60% en aceite mineral; 40 mg, 1,00 mmmol) y la disolución se dejó calentar a temperatura ambiente. Entonces se añadió cloruro de 4-clorobencilo (181 mg, 1,12 mmoles) y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de completarse (como se determina por análisis por CCF), la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 al 10% de EtOAc en hexanos proporcionando el compuesto del título como un sólido incoloro.

Etapa 5: [1-(4-Cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-metanol

Al 1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo de la etapa 4 (170 mg, 0,493 mmoles) en THF (4 ml) se añadió LiAlH<sub>4</sub> (21 mg, 0,542 mmoles) y se calentó a refluo durante 30 min. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml), la fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente del 40% de EtOAc en hexanos dando el alcohol del título.

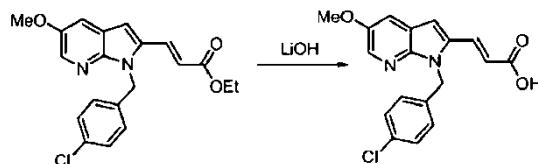
Etapa 6: 1-(4-Cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído

[1-(4-Cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-metanol (100 mg, 0,330 mmoles), aislado previamente, se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (168 mg, 0,396 mmoles) y CL-EM indicó la reacción completa después de 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió disolución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ , seguido de agitación vigorosa durante 30 min. La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en un volumen pequeño de  $\text{CHCl}_3$  y se filtró para eliminar el exceso de subproductos de yodinano y se evaporó proporcionando el compuesto del título bruto usado sin más purificación.

Etapa 7: (E)-3-[1-(4-Cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-acrilato de etilo

A una disolución enfriada en hielo de trietilfosfonoacetato (725  $\mu$ l, 3,62 mmoles) en THF (8 ml) se añadió hidruro de

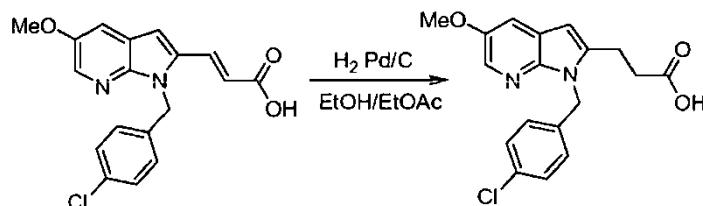
- sodio (dispersión al 60% en aceite mineral; 152 mg, 3,80 mmoles) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Entonces, la disolución se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una disolución de 1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carbaldehído (845 mg, 2,81 mmoles) en THF (8 ml) mediante jeringuilla. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, después de lo cual se repartió entre EtOAc y disolución ac. de NH<sub>4</sub>Cl, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 al 100% de EtOAc proporcionando el éster del título como un sólido incoloro.



**Etapa 8: Ácido (E)-3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-acrílico**

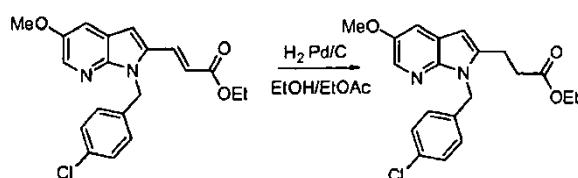
- 10 A una disolución del (E)-3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-acrilato de etilo (100 mg, 0,270 mmoles) aislado previamente en THF (0,75 ml), MeOH (0,75 ml) y H<sub>2</sub>O (0,75 ml) se añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (50 mg) y la mezcla se calentó a 60°C. Después de completarse la reacción como se juzga por análisis de CL-EM, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua y se añadió ácido cítrico sólido hasta que la fase acuosa obtuvo un pH de ~4. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó proporcionando el ácido del título como un sólido amarillo. CL-EM (ESI), M+H 343.
- 15

**Ejemplo de referencia 2: Ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-propiónico**



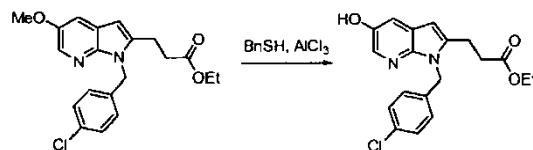
- 20 A una disolución de ácido (E)-3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-acrílico (Ejemplo 1; 95 mg, 0,277 mmoles) en una mezcla de EtOH (2 ml) y EtOAc (2 ml) se añadió Pd/C (~20 mg) y se mantuvo bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 12 h. La suspensión resultante se filtró a través de Celite eluyendo con EtOAc, y el disolvente se evaporó proporcionando el ácido del título como un sólido incoloro. CL-EM (ESI) M+H 345.

**Ejemplo 3: Ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-propiónico**



**Etapa 1: 3-[1-(4-Cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-propionato de etilo**

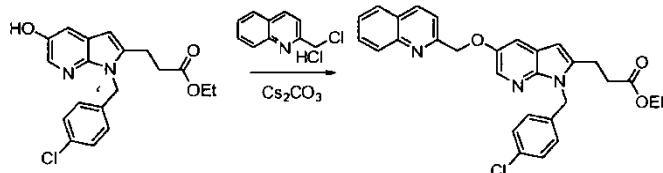
- 25 A una disolución de (E)-3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-acrilato de etilo (100 mg, 0,270 mmoles) en una mezcla de EtOH (2 ml) y EtOAc (2 ml) se añadió Pd/C (~15 mg) y se mantuvo bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 36 h. La suspensión resultante se filtró a través de Celite eluyendo con EtOAc, y el disolvente se evaporó proporcionando el ácido del título como un aceite verde usado sin más purificación.



- 30 **Etapa 2: 3-[1-(4-Cloro-bencil)-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-propionato de etilo**

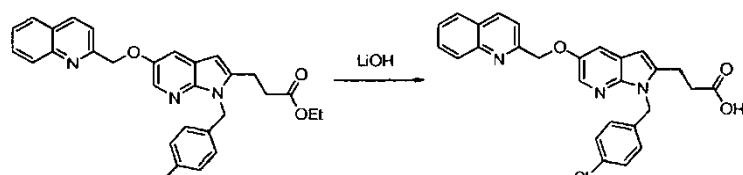
- A una suspensión enfriada en hielo de AlCl<sub>3</sub> anhídrico (113 mg, 0,847 mmoles) en bencilmercaptano (400  $\mu$ l, 3,41 mmoles) se añadió 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-propionato de etilo (100 mg, 0,268 mmoles) como una disolución en DCM (1,5 ml). Después de completarse la reacción como se prueba por análisis por CCF se añadió cuidadosamente HCl 1 M a la mezcla y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 al 3% de
- 35

MeOH en DCM dando el fenol del título.



Etapa 3: 3-[1-(4-Chloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-propionato de etilo

- 5 A una disolución del 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-hidroxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-propionato de etilo anteriormente mencionado (68 mg, 0,190 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió clorhidrato de 2-clorometilquinolina (49 mg, 0,228 mmoles), carbonato de cesio (124 mg, 0,380 mmoles) y TBAI catalítico. Entonces, la mezcla se calentó a 55°C durante 12 horas, después de lo cual se repartió entre EtOAc y agua, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 al 30% de EtOAc en hexanos proporcionando el éster del título.

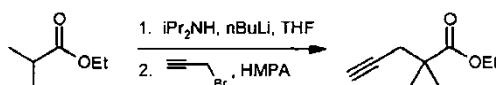


10

Etapa Ácido 3-[1-(4-chloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-propiónico

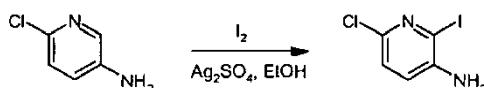
- 15 Se disolvió 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-propionato de etilo (90 mg, 0,180 mmoles) en una mezcla de MeOH:THF:H<sub>2</sub>O (1:1:1, 2 ml) y se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (25 mg). La mezcla se calentó a 60°C y se monitorizó por CL-EM. Después de completarse la reacción, la disolución se repartió entre EtOAc y agua y la fase acuosa se acidificó con ácido cítrico sólido a pH~4, la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando el ácido del título. CL-EM (ESI) M+H 472.

**Ejemplo de referencia 4: Ácido 3-[5-cloro-1-(4-cloro-bencil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico**



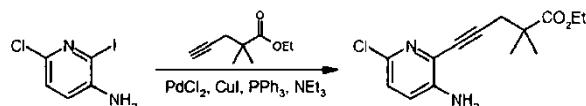
Etapa 1: Éster etílico de ácido 2,2-dimetil-pent-4-inoico

- 20 Se disolvió diisopropilamina (45,9 ml, 0,33 moles) en THF (300 ml) y se enfrió a 0°C bajo N<sub>2</sub>. Se añadió n-butil-litio (131,0 ml, 0,33 moles) gota a gota durante 30 minutos, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos adicionales y luego se enfrió a -78°C. Se añadió isobutirato de etilo (40 ml, 0,30 moles) gota a gota en THF (30 ml) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió bromuro de propargilo (36,4 ml, 0,33 moles) gota a gota en HMPA (60 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y luego se extinguío con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se calentó hasta temperatura ambiente. Se eliminó el THF a vacío y el residuo se disolvió en éter y se lavó cuatro veces con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material bruto se destiló a presión reducida (~29 mm de Hg, pe 68-70°C) para obtener el producto deseado.



Etapa 2: 6-Cloro-2-yodo-piridin-3-ilamina

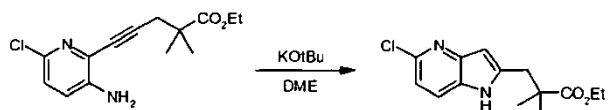
- 30 Se disolvió 5-amino-2-cloropiridina (5,0 g, 0,039 moles) en EtOH (25 ml) y se añadieron sulfato de plata (13,3 g, 0,043 moles) y yodo (10,9 g, 0,043 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego la mezcla se filtró sobre Celite para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-50% de EtOAc en hexanos) dando el producto deseado.



- 35 Etapa 3: Éster etílico de ácido 5-(3-amino-6-cloro-piridin-2-il)-2,2-dimetil-pent-4-inoico

Se suspendieron  $\text{PdCl}_2$  (0,200 g, 1,13 mmoles),  $\text{CuI}$  (0,214 g, 1,13 mmoles) y  $\text{PPh}_3$  (0,590, 2,25 mmoles) en  $\text{NEt}_3$  (150 ml) y se agitaron bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió 6-cloro-2-yodo-piridin-3-ilamina (5,7 g, 2,24 mmoles), seguido de éster etílico de ácido 2,2-dimetil-pent-4-inoico (5,2 g, 3,37 mmoles), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-50% de  $\text{EtOAc}$  en hexanos) dando el producto deseado.

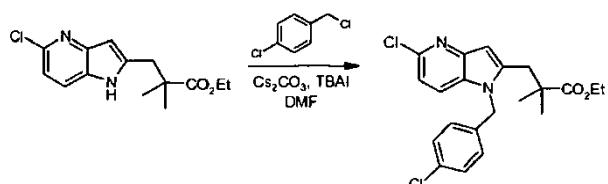
5



**Etapa 4: Éster etílico de ácido 3-(5-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilo)-2,2-dimetil-propiónico**

Se suspendió  $\text{KOtBu}$  (5,5 g, 0,049 moles) en DME (50 ml) bajo  $\text{N}_2$ . Se disolvió éster etílico de ácido 5-(3-amino-6-cloro-piridin-2-ilo)-2,2-dimetil-pent-4-inoico (6,6 g, 0,024 moles) en DME (50 ml) y se añadió gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora hasta que no se observó material de partida por análisis por CCF. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla se extrajo con  $\text{EtOAc}$  tres veces. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-100% de  $\text{EtOAc}$  en hexanos) dando el producto de indol deseado.

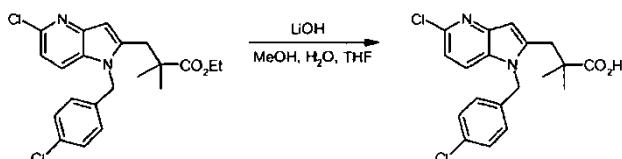
10



15 **Etapa 5: Éster etílico de ácido 3-[5-cloro-1-(4-cloro-bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilo]-2,2-dimetil-propiónico**

Se suspendieron éster etílico de ácido 3-(5-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilo)-2,2-dimetil-propiónico (1,0 g, 3,56 mmoles), cloruro de 4-clorobencilo (0,86 g, 5,34 mmoles),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,8 g, 17,80 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (1,3 g, 3,57 mmoles) en DMF (~5 ml) y se agitó a 60°C durante la noche bajo  $\text{N}_2$ . Se eliminó la DMF a vacío, el residuo se disolvió en éter y agua, y la fase acuosa se extrajo tres veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por gel de sílice (0-100% de  $\text{EtOAc}$  en hexanos) para obtener el éster deseado.

20

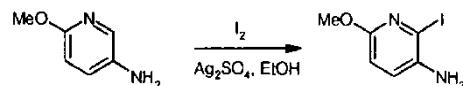


**Etapa 6: Ácido 3-[5-cloro-1-(4-cloro-bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilo]-2,2-dimetil-propiónico**

25 Se disolvió éster etílico de ácido 3-[5-cloro-1-(4-cloro-bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilo]-2,2-dimetil-propiónico (0,025 g, 0,062 mmoles) en THF (0,1 ml),  $\text{MeOH}$  (0,1 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 ml). Se añadió  $\text{LiOH}$  (0,01 g, 0,238 mmoles) y la reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Una vez no se observó material de partida por CL-EM, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con  $\text{EtOAc}$  y agua. La mezcla se neutralizó con ácido cítrico sólido a ~pH 5, la fase acuosa se extrajo tres veces con  $\text{EtOAc}$ , los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron dando el ácido deseado. CL-EM (ESI)  $\text{M}+\text{H}$  379.

30

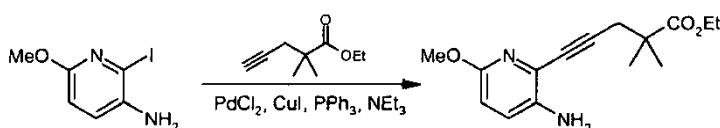
**Ejemplo de referencia 5: Síntesis de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilo]-2,2-dimetil-propiónico**



35

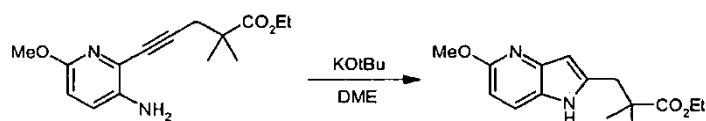
**Etapa 1: Síntesis de 2-yodo-6-metoxi-piridin-3-ilamina**

Se disolvió 5-amino-2-metoxipiridina (10,0 g, 0,081 moles) en  $\text{EtOH}$  (50 ml) y se añadieron sulfato de plata (27,6 g, 0,089 moles) y yodo (22,5 g, 0,089 moles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego la mezcla se filtró sobre Celite para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-50% de  $\text{EtOAc}$  en hexanos) dando el producto deseado.



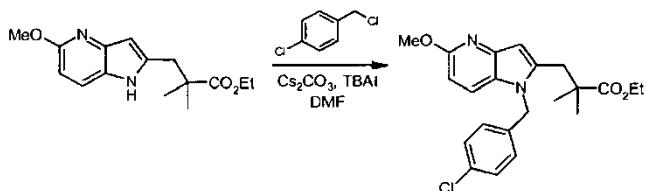
Etapa 2: Síntesis de éster etílico de ácido 5-(3-amino-6-metoxipiridin-2-il)-2,2-dimetil-pent-4-inoico

- 5 Se suspendieron  $\text{PdCl}_2$  (0,059 g, 0,33 mmoles),  $\text{CuI}$  (0,063 g, 0,33 mmoles) y  $\text{PPh}_3$  (0,173 g, 0,66 mmoles) en  $\text{NEt}_3$  (40 ml) y se agitaron bajo  $\text{N}_2$ . Se añadió 2-yodo-6-metoxi-piridin-3-ilamina (1,65 g, 6,60 mmoles), seguido de éster etílico de ácido 2,2-dimetil-pent-4-inoico (Ejemplo 4, Etapa 1; 1,22 g, 7,91 mmoles), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-50% de  $\text{EtOAc}$  en hexanos) dando el producto deseado.



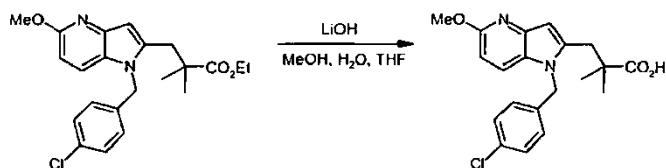
Etapa 3: Síntesis de éster etílico de ácido 3-(5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)-2,2-dimetil-propiónico

- 10 10 Se suspendió  $\text{KOtBu}$  (1,40 g, 12,48 mmoles) en DME (10 ml) bajo  $\text{N}_2$ . Se disolvió éster etílico de ácido 5-(3-amino-6-metoxi-piridin-2-il)-2,2-dimetil-pent-4-inoico (1,64 g, 5,93 mmoles) en DME (10 ml) y se añadió gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora hasta que no se observó material de partida por análisis por CCF. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla se extrajo con  $\text{EtOAc}$  tres veces. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró, y se purificó sobre gel de sílice (0-100% de  $\text{EtOAc}$  en hexanos) dando el producto de indol deseado.
- 15



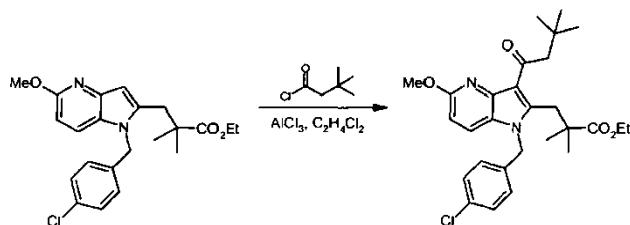
Etapa 4: Síntesis de éster etílico de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

- 20 20 Se suspendieron éster etílico de ácido 3-(5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)-2,2-dimetil-propiónico (0,350 g, 1,27 mmoles), cloruro de 4-clorobencilo (0,306 g, 1,90 mmoles),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,825 g, 2,53 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (0,094 g, 0,25 mmoles) en DMF (~1 ml) y se agitaron a 60°C durante la noche bajo  $\text{N}_2$ . Se eliminó la DMF a vacío, el residuo se disolvió en éter y agua, y la fase acuosa se extrajo tres veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por gel de sílice (0-100% de  $\text{EtOAc}$  en hexanos) para obtener el éster deseado.
- 25

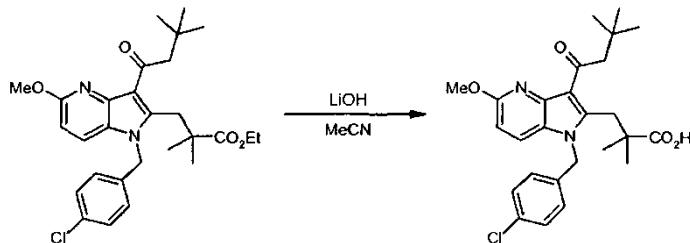


Etapa 5: Síntesis de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico

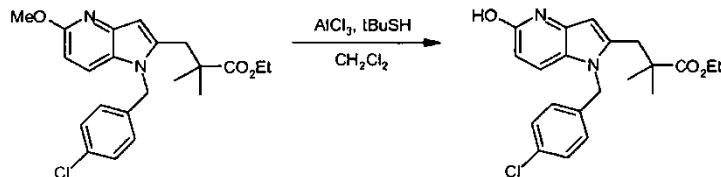
Se disolvió éster etílico de ácido 3-[5-metoxi-1-(4-cloro-bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2,2*i*l]-2,2-dimetil-propiónico (0,050 g, 0,12 mmoles) en THF (0,1 ml), MeOH (0,1 ml) y H<sub>2</sub>O (0,1 ml). Se añadió LiOH (0,02 g, 0,50 mmoles) y la reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Una vez no se observó material de partida por CL-EM, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se neutralizó con ácido cítrico sólido a ~pH 5, la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron dando el ácido deseado. CL-EM (ESI) M+H 373.

Ejemplo de referencia 6: Síntesis de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-3-(3,3-dimetil-butiril)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónicoEtapa 1: Síntesis de éster etílico de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-3-(3,3-dimetil-butiril)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico

Se disolvió éster etílico de ácido 3-[5-metoxi-1-(4-cloro-bencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico (Ejemplo 5, Etapa 4; 0,133 g, 0,33 mmoles) en dicloroetano (5 ml). Se añadieron cloruro de 3,3-dimetil-butirilo (0,12 g, 0,86 mmoles) y cloruro de aluminio (0,137 g, 1,03 mmoles), y la reacción se calentó a 80°C bajo N<sub>2</sub> durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguío con disolución saturada de tartrato de potasio y sodio tetrahidratado. La mezcla se extrajo con EtOAc tres veces, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó sobre gel de sílice (0-50% de EtOAc en hexanos) dando el producto deseado.

Etapa 2: Síntesis de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-3-(3,3-dimetil-butiril)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico

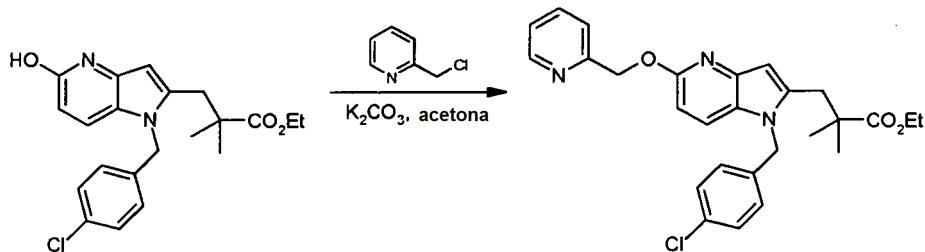
Se disolvió éster etílico de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-3-(3,3-dimetil-butiril)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico (0,020 g, 0,04 mmoles) en MeCN (1 ml). Se añadió LiOH 1 N (0,16 ml, 0,16 mmoles) y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. Una vez no se observó material de partida por CL-EM, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se neutralizó con ácido cítrico sólido a ~pH 5, la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por HPLC dando el ácido deseado. CL-EM (ESI) M+H 471.

Ejemplo 7: Síntesis de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico

Etapa 1: Síntesis de éster etílico de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico

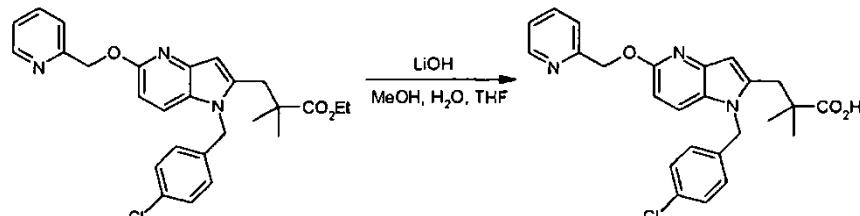
Se suspendió cloruro de aluminio (1,00 g, 7,50 mmoles) en t-butiltilol (0,281 ml, 2,50 mmoles) y se añadió éster etílico de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-metoxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico (Ejemplo 5, Etapa 4; 0,200 g, 0,50 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vertió sobre hielo y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó sobre gel de sílice (1-10% MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dando el producto de fenol deseado.

5 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vertió sobre hielo y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó sobre gel de sílice (1-10% MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dando el producto de fenol deseado.



10 Etapa 2: Síntesis de éster etílico de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico

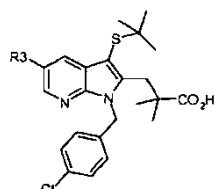
Se disolvió éster etílico de ácido 3-[1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico (0,100 g, 0,26 mmoles) en acetona (2 ml) y se añadieron 2-clorometil-piridina (0,064 g, 0,39 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (0,095 g, 0,26 mmoles) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,107 g, 0,77 moles). La mezcla se agitó a 65°C durante la noche, y se observaron dos productos por análisis por CCF. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron dando una mezcla 1:2 de los productos O-alquilados y N-alquilados. El material bruto se purificó por CCF preparativa para obtener el compuesto O-alquilado del título.



20 Etapa 3: Síntesis de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico

Se disolvió éster etílico de ácido 3-[1-(4-cloro-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico (0,024 g, 0,05 mmoles) en THF (0,1 ml), MeOH (0,1 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1 ml). Se añadió LiOH (0,008 g, 0,20 mmoles) y la reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Una vez no se observó material de partida por CL-EM, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se neutralizó con ácido cítrico sólido a ~pH 5, la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron dando el ácido deseado. CL-EM (ESI) M+H 450.

30 Lo siguiente son ejemplos no limitantes y ejemplos de referencia de la siguiente fórmula (cualquiera de los cuales puede usarse en los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento):



ácido 3-[3-tert-butylsulfanil-1-(4-chlorobenzyl)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico;

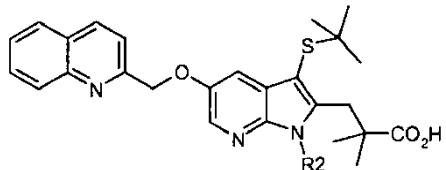
ácido 3-[3-tert-butylsulfanil-1-(4-chlorobenzyl)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico;

ácido 3-[3-tert-butylsulfanil-1-(4-chlorobenzyl)-5-(pirazin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-propiónico;

35 ácido 3-[3-tert-butylsulfanil-1-(4-chlorobenzyl)-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-*i*l]-2,2-dimetil-

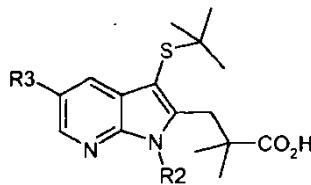
propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(5-etil-piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-((S)-1-piridin-2-il-etoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-((R)-1-piridin-2-il-etoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-((S)-1-quinolin-2-il-etoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-((R)-1-quinolin-2-il-etoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-((S)-1-acetil-pirrolidin-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-((R)-1-acetil-pirrolidin-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-((S)-1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-((R)-1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxietoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; y ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico.

Lo siguiente son ejemplos no limitantes de la siguiente fórmula (cualquiera de los cuales puede usarse en los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento):



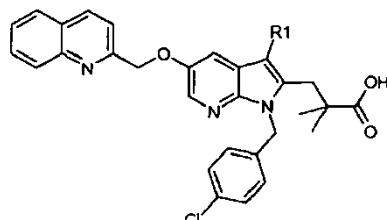
metoxi-fenil)-piridin-3-ilmetil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[5-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-ilmetil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(3-cloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(3-fluoro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(3-ciano-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[3-(5-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(quinolin-2-ilmetil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; y ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(2-metoxi-quinolin-6-ilmetil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

Lo siguiente son ejemplos no limitantes y ejemplos de referencia de la siguiente fórmula (cualquiera de los cuales puede usarse en los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento):



ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-ciano-bencil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; 20 ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; 25 ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-cianobencil)-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-bencil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; 30 ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-cianobencil)-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; 35 ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-cianobencil)-5-(1-piridin-2-il-etoxy)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(1-piridin-2-il-etoxy)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; 40 ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-bencil]-5-(1-piridin-2-il-etoxy)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-bencil]-5-(1-piridin-2-il-etoxy)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; y ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-bencil]-5-(1-piridin-2-il-etoxy)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico.

Lo siguiente son ejemplos no limitantes de la siguiente fórmula (cualquiera de los cuales puede usarse en los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento):



45 ácido 3-[3-fenilsulfanil-1-(4-cloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-(2,2-dimetil-propionil)-1-(4-cloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-ciclobutanocarbonil-1-(4-cloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2,2-

5 dimetil-propiónico; ácido 3-[3-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1-(4-cloro-bencil)-5-(quinolin,2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-(ciclobutil-hidroxi-metil)-1-(4-cloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; ácido 3-[3-(2,2-dimetil-propil)-1-(4-cloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico; y ácido 3-[3-ciclobutilmetil-1-(4-cloro-bencil)-5-(quinolin-2-ilmetoxi)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il]-2,2-dimetil-propiónico.

10 Los siguientes ejemplos proporcionan procedimientos ilustrativos para probar la eficacia y seguridad de los compuestos de fórmula (A), y para formar composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (A). Por comodidad, los ejemplos usan una única fórmula, tal como la "fórmula (A)." Sin embargo, los ejemplos se aplican igualmente de bien a todas las fórmulas presentadas en el presente documento que se encuentran dentro del alcance de la fórmula (A). Por tanto, los ejemplos descritos en el presente documento pueden aplicarse a compuestos que tienen la estructura de fórmula (B), fórmula (C), fórmula (D), fórmula (E), fórmula (F), fórmula (G), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), fórmula (VIII), fórmula (IX), fórmula (X), fórmula (XI), fórmula (XII), fórmula (XIII), fórmula (XIV), fórmula (XV), fórmula (XVI), fórmula (XVII), fórmula (XVIII), fórmula (XIX), fórmula (XX), fórmula (XXI), fórmula (XXII), fórmula (XXIII) y fórmula (XXIV), además de a todos los compuestos específicos que se encuentran dentro del alcance de estas fórmulas genéricas. Estos ejemplos se proporcionan sólo para fines ilustrativos y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en el presente documento.

#### **Ejemplo 8: Ensayos de unión a FLAP**

Un ejemplo no limitante de un ensayo de unión a FLAP tal es del siguiente modo:

20 Sedimentos de concentrados células polimorfonucleares humanas ( $1,8 \times 10^9$  células) (Biological Speciality Corporation) se resuspendieron, se lisaron y se prepararon membranas a 100.000 g como se describe (Charleson y col., Mol. Pharmacol, 41, 873-879, 1992). Las membranas sedimentadas a 100.000 x g se resuspendieron en tampón de ensayo Tris-Tween (Tris HCl 100 mM a pH 7,4, NaCl 140 mM, EDTA 2 mM, DTT 0,5 mM, 5% de glicerol, 0,05% de Tween 20) dando una concentración de proteína de 50-100 ug/ml. Se añadieron 10  $\mu$ l de suspensión de membrana a placa Millipore de 96 pocillos, 78  $\mu$ l de tampón Tris-Tween, 10  $\mu$ l de  $^3$ H-MK886 o ácido  $^3$ H-3-[5-(pirid-2-ilmetoxi)-3-terc-butiltio-1-bencil-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (o derivado de  $^{125}$ I-MK591. Egger y col., J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1994, vXXXIV, 1147) a ~30.000 cpm, 2  $\mu$ l de inhibidor y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 100  $\mu$ l de tampón de lavado frío en hielo a la mezcla de incubación. Entonces, las placas se filtraron y se lavaron 3x con 200  $\mu$ l de tampón Tris-Tween helado, se cerraron los fondos para el centelleo, se añadieron 100  $\mu$ l de centelleante, se agitaron durante 15 minutos, luego se contaron en TopCount. La unión específica se determinó como se define como unión radiactiva total menos la unión no específica en presencia de MK886 10  $\mu$ M. Las  $IC_{50}$  se determinaron usando el análisis de Graphpad prism de las curvas de valoración de fármacos.

#### **Ejemplo 9: Ensayo de inhibición de LTB<sub>4</sub> en sangre humana**

Un ejemplo no limitante de un ensayo de inhibición de LTB<sub>4</sub> de sangre humana es del siguiente modo:

40 Se extrajo sangre de voluntarios humanos que dieron consentimiento en tubos heparinizados y alícuotas de 125  $\mu$ l se añadieron a pocillos que contenían 2,5  $\mu$ l de 50% de DMSO (vehículo) o 2,5  $\mu$ l de fármaco en 50% de DMSO. Las muestras se incubaron durante 15 minutos a 37°C. Se añadieron 2  $\mu$ l de ionóforo de calcio A23817 (de una disolución madre de DMSO 50 mM diluida justo antes del ensayo en disolución salina equilibrada de Hanks (Invitrogen) a 1,25 mM), las disoluciones 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 extrajo el plasma y se ensayó una dilución 1:100 para la concentración de LTB<sub>4</sub> usando ELISA (Assay Designs). Las concentraciones de fármaco para lograr el 50% de inhibición ( $IC_{50}$ ) de LTB<sub>4</sub> de vehículo se determinaron por regresión no lineal (Graphpad Prism) del % de inhibición frente al logaritmo de la concentración de fármaco.

#### **Ejemplo 10: Ensayo de inflamación y edema peritoneal de rata**

Un ejemplo no limitante de un ensayo de inflamación y edema peritoneal de rata es del siguiente modo:

50 La eficacia *in vivo* de inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos se evaluó usando un modelo de rata de inflamación peritoneal. Ratas Sprague-Dawley macho (que pesaban 200 - 300 gramos) recibieron una única inyección intraperitoneal (i.p.) de 3 ml de solución salina que contenía zymosan (5 mg/ml), seguida inmediatamente de una inyección intravenosa (i.v.) de colorante azul de Evans (2 ml de 1,5% de disolución). Los compuestos se administraron por vía oral (3 ml/kg en 0,5% de vehículo de metilcelulosa) 2 a 4 horas antes de la inyección de zymosan. Una a dos horas después de la inyección de zymosan, las ratas se sacrificaron y la cavidad peritoneal se lavó con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). El líquido resultante se centrifugó a 1.200 rpm durante 10 minutos. El edema vascular se evaluó cuantificando la cantidad de colorante azul de Evans en el sobrenadante usando un espectrofotómetro (absorbancia 610 nm). Las concentraciones de LTB<sub>4</sub> y leucotrieno de cisteinilo en el sobrenadante se determinaron por ELISA. Las concentraciones de fármaco para alcanzar el 50% de inhibición de fuga de plasma (colorante azul de Evans)

e inhibición de LTB<sub>4</sub> peritoneal y leucotrienos de cisteinilo podría calcularse por regresión no lineal (Graphpad Prism) del % de inhibición frente al logaritmo de la concentración de fármaco.

#### **Ejemplo 11: Ensayo de inhibición de leucocitos humanos**

Un ejemplo no limitante de un ensayo de inhibición de leucocitos humanos es del siguiente modo:

- 5 Se extrajo sangre de voluntarios humanos que dieron consentimiento en tubos heparinizados y se añadió 3% de dextrano, 0,9% de solución salina de igual volumen. Después de la sedimentación de glóbulos rojos se realizó una lisis hipotónica de los glóbulos rojos restantes y los leucocitos sedimentaron a 1000 rpm. El sedimento se resuspendió a  $1,25 \times 10^5$  células/ml y se separaron alícuotas en pocillos que contenían 2,5 µl de 20% de DMSO (vehículo) o 2,5 µl de fármaco en 20% de DMSO. Las muestras se incubaron durante 5
- 10 minutos a 37°C y se añadieron 2 µl de ionóforo de calcio A23817 (de una disolución madre de DMSO 50 mM diluida justo antes del ensayo en disolución salina equilibrada de Hanks (Invitrogen) a 1,25 mM), las disoluciones 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 extrajo el plasma y se ensayó una dilución 1:4 para la concentración de LTB<sub>4</sub> usando ELISA (Assay Designs). Las concentraciones de fármaco para lograr el 50% de inhibición (Cl<sub>50</sub>) de LTB<sub>4</sub> de vehículo se determinaron por regresión no lineal (Graphpad Prism) del % de inhibición frente al logaritmo de la concentración de fármaco. Los compuestos de fórmula (A) que se sintetizaron en los ejemplos tuvieron ensayos de 1 nM a 10 µM con este ensayo.
- 15

#### **Ejemplo 12: Procedimiento de lavado broncoalveolar de rata**

Un ejemplo no limitante de un ensayo de lavado broncoalveolar de rata es del siguiente modo:

- 20 Se utilizó un modelo de lavado de pulmón de rata con ionóforo para determinar la eficacia de inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos en el tejido diana para la terapia respiratoria. Ratas Sprague-Dawley macho (que pesaban 200 - 300 gramos) se administraron con el compuesto por vía oral (3 ml/kg en 0,5% de vehículo de metilcelulosa) 2 a 24 horas antes del lavado del pulmón. En el momento apropiado después de la administración del compuesto, las ratas se dispusieron en una cámara de Plexiglas cerrada y se expusieron a CO<sub>2</sub> durante un periodo de 1-2 minutos o hasta que cesó la respiración. Entonces se sacaron y la sangre se extrajo por una punción cardíaca. La dislocación cervical se realizó para garantizar que las ratas no se recuperarían del CO<sub>2</sub>. Los sujetos se coloraron a continuación en una posición supina, la tráquea se expuso por disección roma y se instiló un bolo de 7 ml de solución salina tamponada con fosfato helada (PBS con 7% de DMSO) que contenía 20 µg/ml de A23187 usando una jeringuilla de 10 ml equipada con una punta de aguja roma de 20 de calibre. Después de un periodo de 3 minutos, el líquido se extrajo, se mezcló con partes iguales de metanol helado y se centrifugó a 10.000 x g durante 10 minutos a 4°C. Las concentraciones de LTB<sub>4</sub> y leucotrieno de cisteinilo en el sobrenadante se determinaron por EIA. Las concentraciones de fármaco para alcanzar el 50% de inhibición de LTB<sub>4</sub> y leucotrienos de cisteinilo de pulmón podrían calcularse por regresión no lineal (Graphpad Prism) del % de inhibición frente al logaritmo de la concentración de fármaco.
- 25
- 30

35 **Ejemplo 13: Composiciones farmacéuticas**

#### **Ejemplo 13a: Composición parenteral**

Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para administración por inyección, 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de fórmula (A) se disuelven en DMSO y luego se mezclan con 10 ml de 0,9% de solución salina estéril. La mezcla se incorpora en una forma unitaria de dosificación adecuada para administración por inyección.

#### **Ejemplo 13b: Composición oral**

Para preparar una composición farmacéutica para administración por vía oral, 100 mg de un compuesto de fórmula (A) se mezclan con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral, tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para administración por vía oral.

45 **Ejemplo 13c: Composición sublingual (pastilla para chupar dura)**

Para preparar una composición farmacéutica para administración bucal, tal como una pastilla para chupar dura, mezclar 100 mg de un compuesto de fórmula (A) con 420 mg de azúcar en polvo mezclada con 1,6 ml de jarabe de maíz ligero, 2,4 ml de agua destilada y 0,42 ml de extracto de menta. La mezcla se amasa cuidadosamente y se vierte en un molde para formar una pastilla para chupar adecuada para administración por vía oral.

50 **Ejemplo 13d: Composición para inhalación**

Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, 20 mg de un compuesto de fórmula (A) se mezclan con 50 mg de ácido cítrico anhídrido y 100 ml de 0,9% de disolución de cloruro sódico. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuada para administración por inhalación.

**Ejemplo 13e: Composición de gel rectal**

Para preparar una composición farmacéutica para administración rectal, 100 mg de un compuesto de fórmula (A) se mezclan con 2,5 g de metilcelulosa (1500 mPa), 100 mg de metilparapeno, 5 g de glicerina y 100 ml de agua purificada. Entonces, la mezcla de gel resultante se incorpora en unidades administración rectal, tales como jeringuillas, que son adecuadas para administración rectal.

**Ejemplo 13f: Composición de gel tópica**

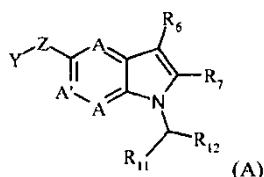
Para preparar una composición de gel tópica farmacéutica, 100 mg de un compuesto de fórmula (A) se mezclan con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. Entonces, la mezcla de gel resultante se incorpora en recipientes, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

**Ejemplo 13g: Composición de disolución oftálmica**

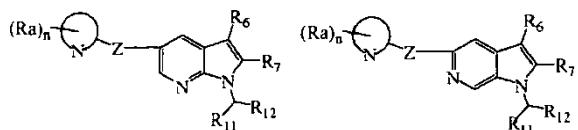
Para preparar una composición de disolución oftálmica farmacéutica, 100 mg de un compuesto de fórmula (A) se mezclan con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtran usando un filtro de 0,2 micrómetros. Entonces, la disolución isotónica resultante se incorpora en unidades de administración oftálmica, tales como recipientes para colirio, que son adecuadas para administración oftálmica.

## REIVINDICACIONES

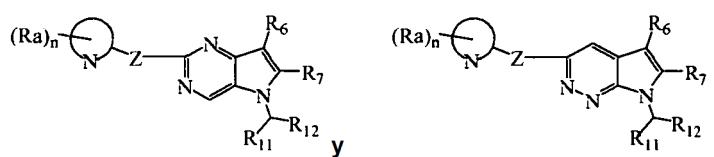
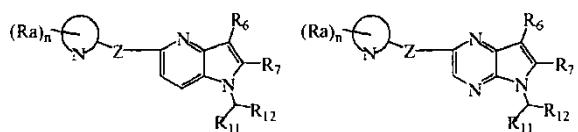
1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A):



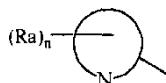
en la que el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en



5



en las que



10 es un heterociclo que contiene N seleccionado del grupo que consiste en un heterocicloalquilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un heterocicloalquilo bicíclico, un heteroarilo bicíclico, un heterocicloalquilo multicíclico o un heteroarilo multicíclico;

15 cada R<sub>a</sub> es independientemente H, halógeno, -N<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, -L<sub>a</sub>-(alquilo sustituido o sin sustituir), -L<sub>a</sub>-(alquenilo sustituido o sin sustituir), -L<sub>a</sub>-(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o -L<sub>a</sub>-(arilo sustituido o sin sustituir) en las que L<sub>a</sub> es un enlace, O, S, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>, NH, C(O), CH<sub>2</sub>, -NHC(O)O, -NHC(O) o -C(O)NH, y n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; o dos grupos R<sub>a</sub> sobre el mismo átomo de anillo pueden formar juntos un oxo;

Z es -CH<sub>2</sub>O-;

20 R<sub>6</sub> es H, L<sub>2</sub>-(alquilo sustituido o sin sustituir), L<sub>2</sub>-(cicloalquilo sustituido o sin sustituir), L<sub>2</sub>-(alquenilo sustituido o sin sustituir), L<sub>2</sub>-(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir), L<sub>2</sub>-(heterociclo sustituido o sin sustituir), L<sub>2</sub>-(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o L<sub>2</sub>-(arilo sustituido o sin sustituir) en las que L<sub>2</sub> es un enlace, O, S, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>, C(O), -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o -(alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir); R<sub>7</sub> es L<sub>3</sub>-X-L<sub>4</sub>-G en la que,

25 X es un enlace, O, -C(=O), S, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>, -NH, -NR<sub>8</sub>, -NHC(O), -C(O)NH, -NR<sub>8</sub>C(O), -C(O)NR<sub>8</sub>, -S(=O)NH, -NHS(=O)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>S(=O)<sub>2</sub>, -OC(O)NH, -NHC(O)O, -OC(O)NR<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)O, -CH=NO, -ON=CH-, -NR<sub>9</sub>C(O)NR<sub>9</sub>, heteroarilo, arilo, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)NR<sub>9</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)-, -C(=NR<sub>10</sub>)NR<sub>9</sub>, -OC(=NR<sub>10</sub>)- o -C(=NR<sub>10</sub>)O-;

30 L<sub>3</sub> es un enlace, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir;

L<sub>4</sub> es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, cicloalquilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, alquenilo opcionalmente sustituido o sin sustituir, alquinilo opcionalmente sustituido o sin sustituir;

35 G es H, -CO<sub>2</sub>H, tetrazolilo, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>), OH, -OR<sub>8</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>8</sub>, CN, N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=CR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -C(O)R<sub>8</sub>, -CON(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -SR<sub>8</sub>, -S(=O)R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -L<sub>5</sub>-(alquilo sustituido o sin sustituir), -L<sub>5</sub>-(alquenilo sustituido o sin

- 5 sustituir), -L<sub>5</sub>-(heteroarilo sustituido o sin sustituir) o -L<sub>5</sub>-(arilo sustituido o sin sustituir) en las que L<sub>5</sub> es -NHC(O)O, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O o -OC(O); o G es W-G<sub>1</sub> en la que W es un arilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y G<sub>1</sub> es H, -CO<sub>2</sub>H, tetrazolilo, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>), OH, -OR<sub>8</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>8</sub>, CN, N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=CR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>8</sub> o -CON(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>; cada R<sub>8</sub> es alquilo sustituido o sin sustituir que tiene 1 a 5 átomos de carbono; cada R<sub>9</sub> está seleccionado independientemente de H, alquilo sustituido o sin sustituir que tiene 1 a 5 átomos de carbono o dos grupos R<sub>9</sub> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; o R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros y cada R<sub>10</sub> está seleccionado independientemente de H, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)R<sub>8</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, heteroarilo o heteroalquilo; R<sub>11</sub> es L<sub>7</sub>-G, L<sub>7</sub>-(cicloalquilo sustituido o sin sustituir)-G, L<sub>7</sub>-(cicloalquenilo sustituido o sin sustituir)-G, L<sub>7</sub>-(heteroarilo sustituido o sin sustituir)-G o L<sub>7</sub>-(arilo sustituido o sin sustituir)-G, L<sub>7</sub>-(heterociclo sustituido o sin sustituir)-G en las que L<sub>7</sub> es un enlace, -C(O), -C(O)NH, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o (alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir); R<sub>12</sub> es H, o L<sub>8</sub>-L<sub>9</sub>-R<sub>13</sub> en la que L<sub>8</sub> es un enlace, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o (alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir); L<sub>9</sub> es un enlace, O, S, -S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O- o -OC(O)-; R<sub>13</sub> es H, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir), (arilo sustituido o sin sustituir), (heteroarilo sustituido o sin sustituir) o (heterociclo sustituido o sin sustituir); o R<sub>7</sub> y R<sub>12</sub> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros;
- 10 o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>6</sub> es L<sub>2</sub>-(alquilo sustituido o sin sustituir), o L<sub>2</sub>-(alquenilo sustituido o sin sustituir) en las que L<sub>2</sub> es un enlace, O, S, -S(=O), -S(O)<sub>2</sub>, -C(O), o alquilo sustituido o sin sustituir.
- 20 25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R<sub>a</sub> está seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>.
- 30 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>7</sub> es (alquieno opcionalmente sustituido)-X-L<sub>8</sub>-G; G es H, -CO<sub>2</sub>H, tetrazolilo, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>), OH, -OR<sub>8</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>8</sub>, CN, N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=CR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -C(O)R<sub>8</sub>, -CON(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -SR<sub>8</sub>, -S(=O)R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, o G es W-G<sub>1</sub> en la que W es un heterociclo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir y G<sub>1</sub> es H, -CO<sub>2</sub>H, tetrazolilo, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>9</sub>), OH, -OR<sub>8</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sub>8</sub>, CN, N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=NR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=CR<sub>10</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>8</sub> o -CON(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>.
- 35 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es un enlace, -O-, -S-, -S(O), -S(O)<sub>2</sub>, -NR, -O-N=CH, -CH=N-O-NHC(=O) o -C(=O)NH.
- 40 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>11</sub> es L<sub>7</sub>-G, L<sub>7</sub>-(heteroarilo sustituido o sin sustituir)-G o L<sub>7</sub>-(arilo sustituido o sin sustituir)-G, L<sub>7</sub>-(heterociclo sustituido o sin sustituir)-G en las que L<sub>7</sub> es un enlace, -C(O), -C(O)NH, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o (alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir).
- 45 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sub>12</sub> es H, o L<sub>8</sub>-L<sub>9</sub>-R<sub>13</sub> en la que L<sub>8</sub> es un enlace, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir) o (alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir); L<sub>9</sub> es un enlace, -O-, -S-, -S(=O), -S(=O)<sub>2</sub>, -NH-, -C(O)-, -(CH<sub>2</sub>)-, -NHC(O)O-, -NHC(O)- o -C(O)NH; R<sub>13</sub> es H o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir).
- 50 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto de fórmula (A), o un solvato farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un inhibidor de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) para su uso como un medicamento.
- 45 9. Una composición farmacéutica para tratar una afección o enfermedad dependiente de leucotrienos en un paciente que comprende el inhibidor de la reivindicación 8, que es una disolución intravenosa, un suppositorio, una suspensión, una forma de dosificación oral, una pomada o una forma de dosificación oftálmica.
- 55 10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto de fórmula (A), o un solvato farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un inhibidor de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad dependiente de leucotrienos en un paciente.
11. El compuesto para su uso de la reivindicación 10, en el que la afección dependiente de leucotrienos es una afección respiratoria.
- 55 12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que la afección respiratoria está seleccionada de asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar.

13. El compuesto para su uso de la reivindicación 10, en el que la afección dependiente de leucotrienos es una afección cardiovascular.

14. El compuesto para su uso de la reivindicación 13, en el que la afección cardiovascular está seleccionada de aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y una aneurisma.

5 15. El compuesto para su uso de la reivindicación 10 que comprende además identificar el ser humano monitorizando el ser humano para o bien:

- i) al menos un biomarcador inflamatorio accionado por leucotrienos; o
- ii) al menos una respuesta de marcador funcional a un agente modificador de leucotrienos; o
- iii) al menos un biomarcador inflamatorio accionado por leucotrienos y al menos una respuesta de marcador funcional a un agente modificador de leucotrienos.

10

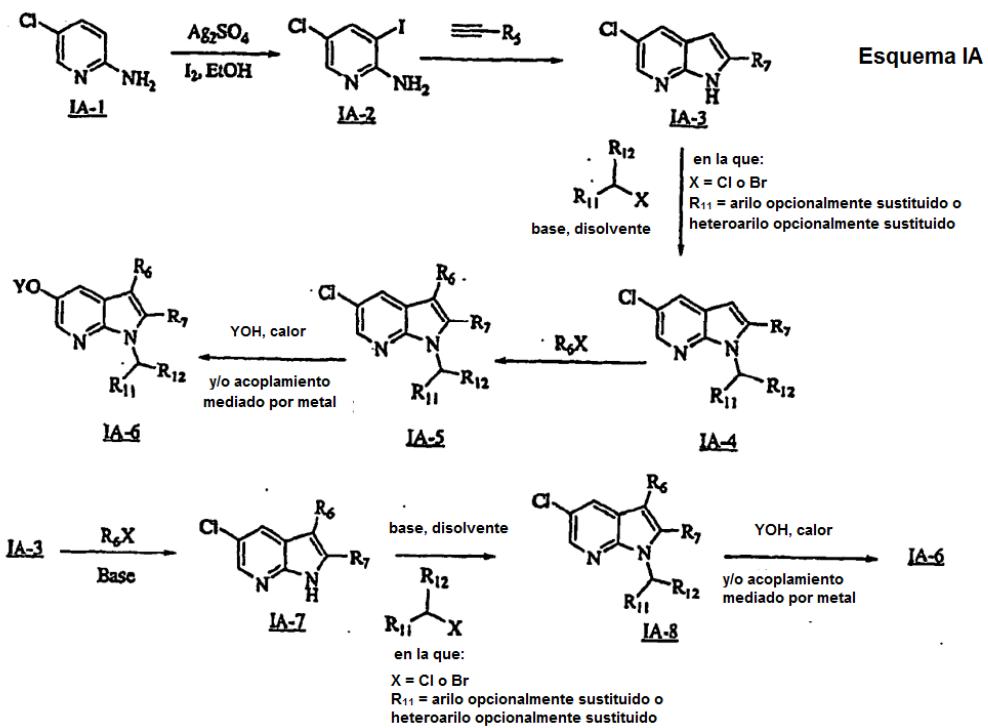


Figura 1

Esquema II

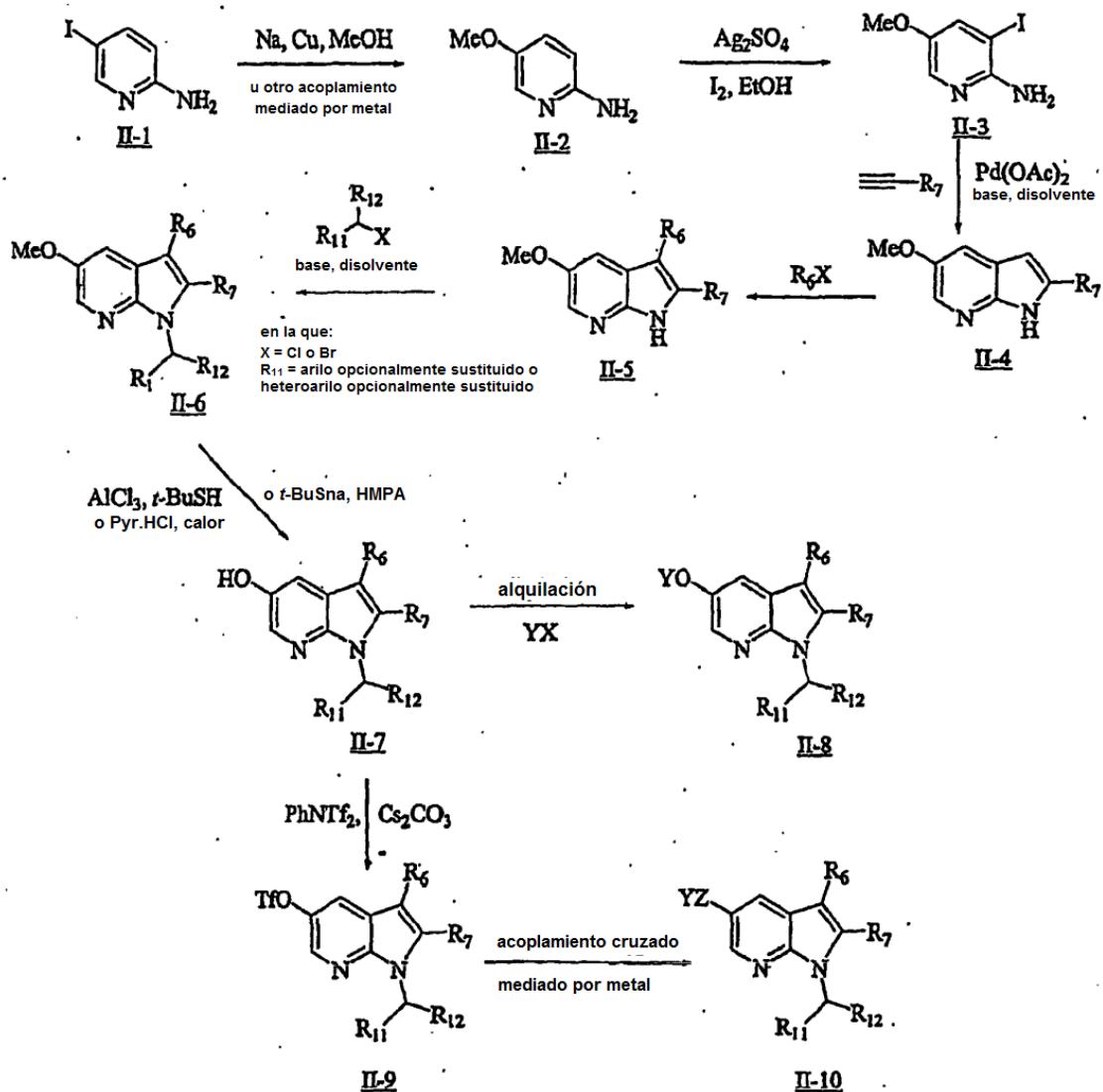
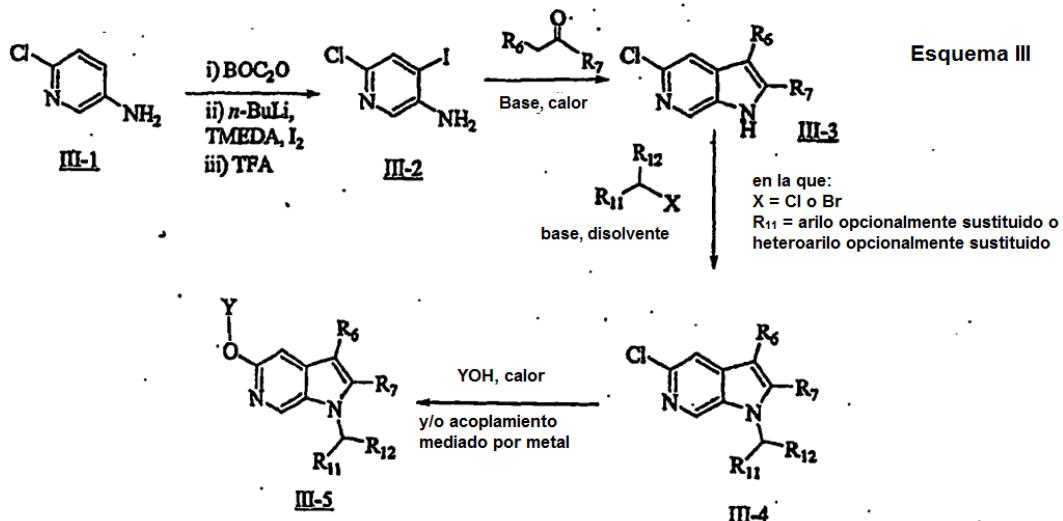


Figura 2



Esquema IV

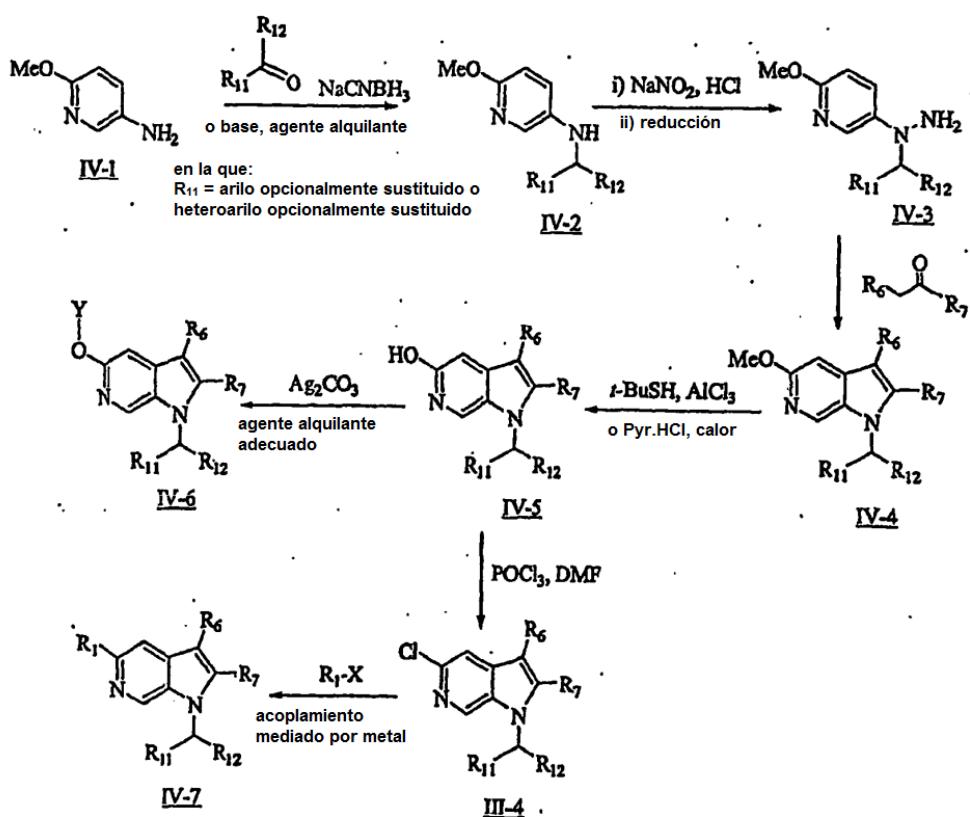
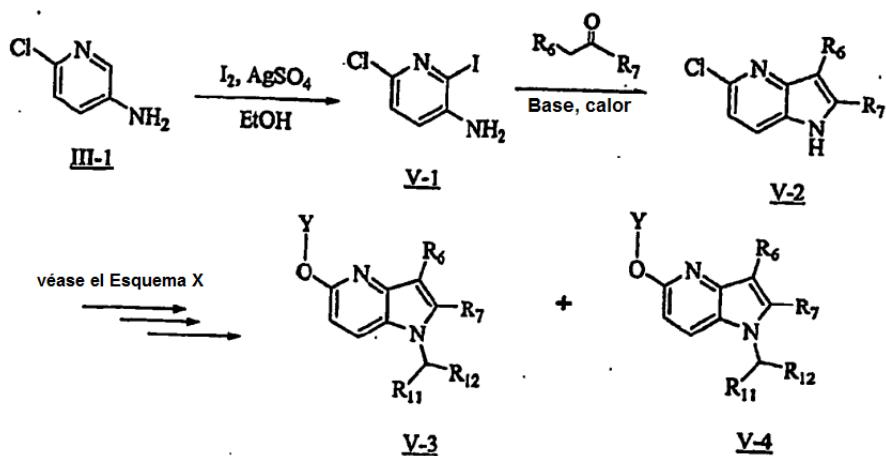


Figura 3

Esquema V



Esquema VI

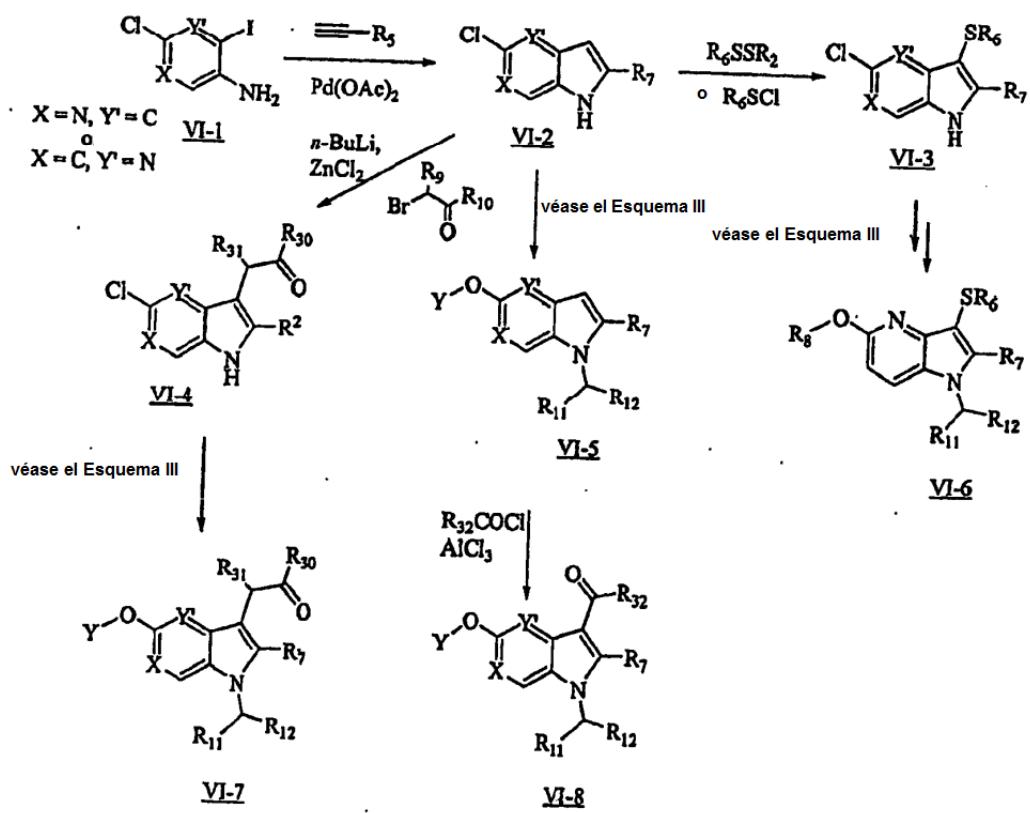
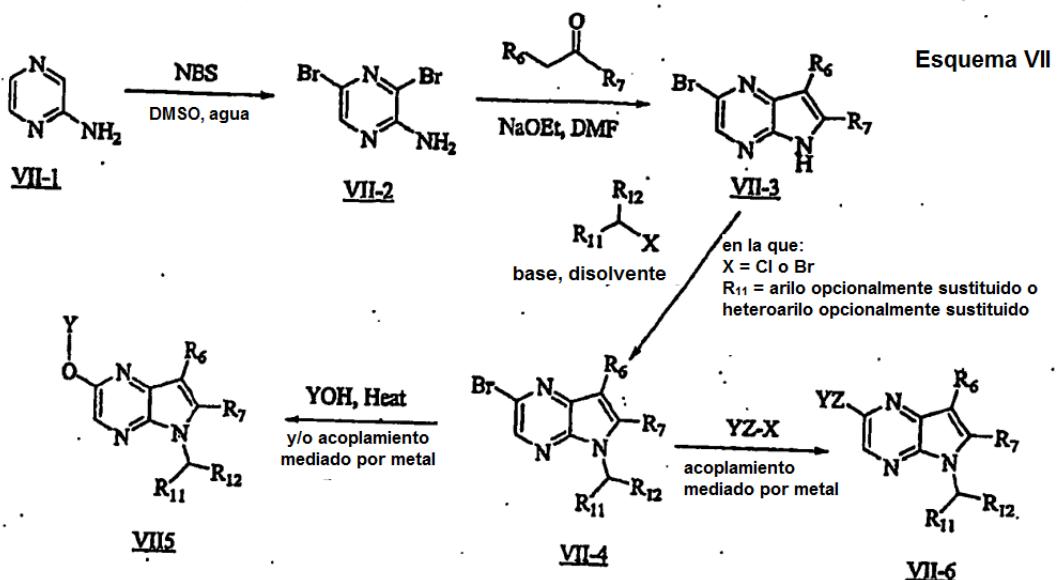


Figura 4



## Esquema VIII

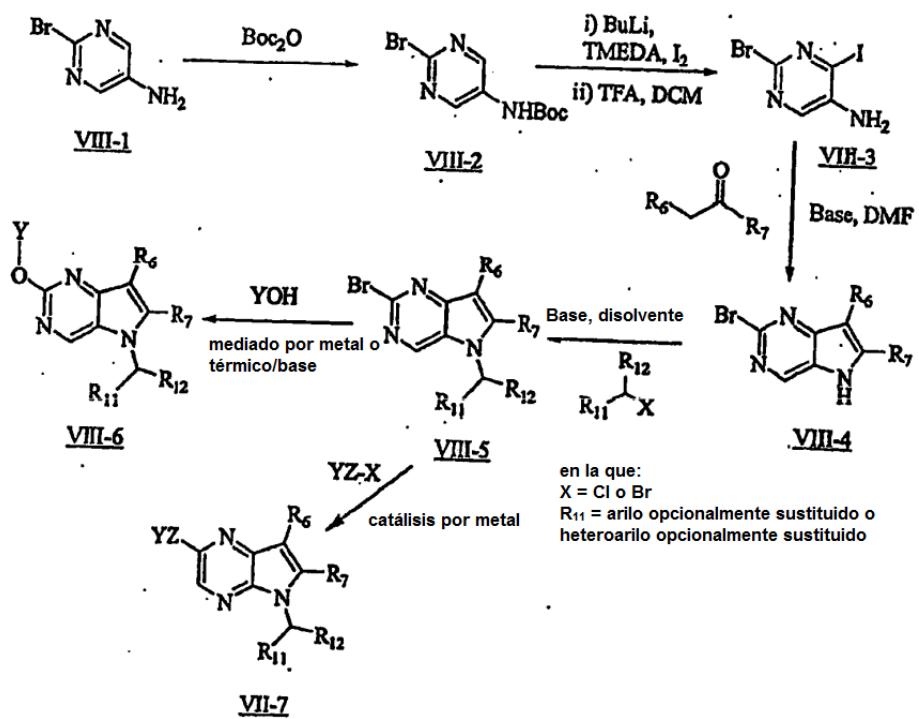
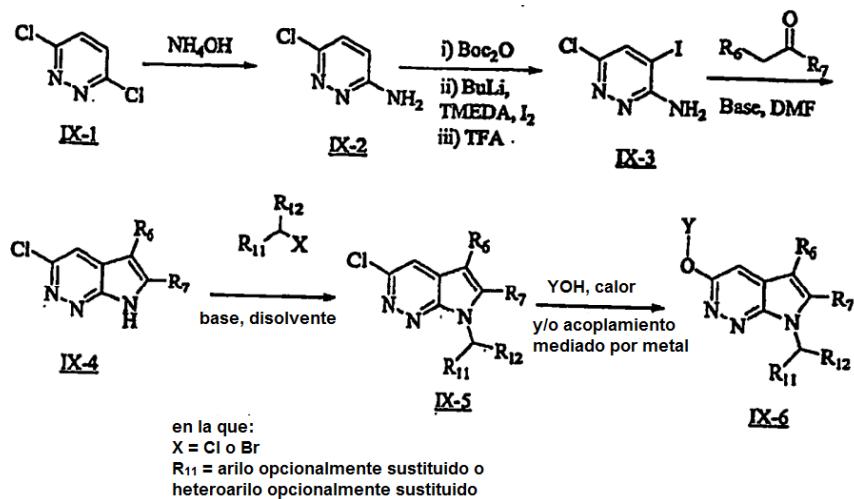


Figura 5

Esquema IX



Esquema X

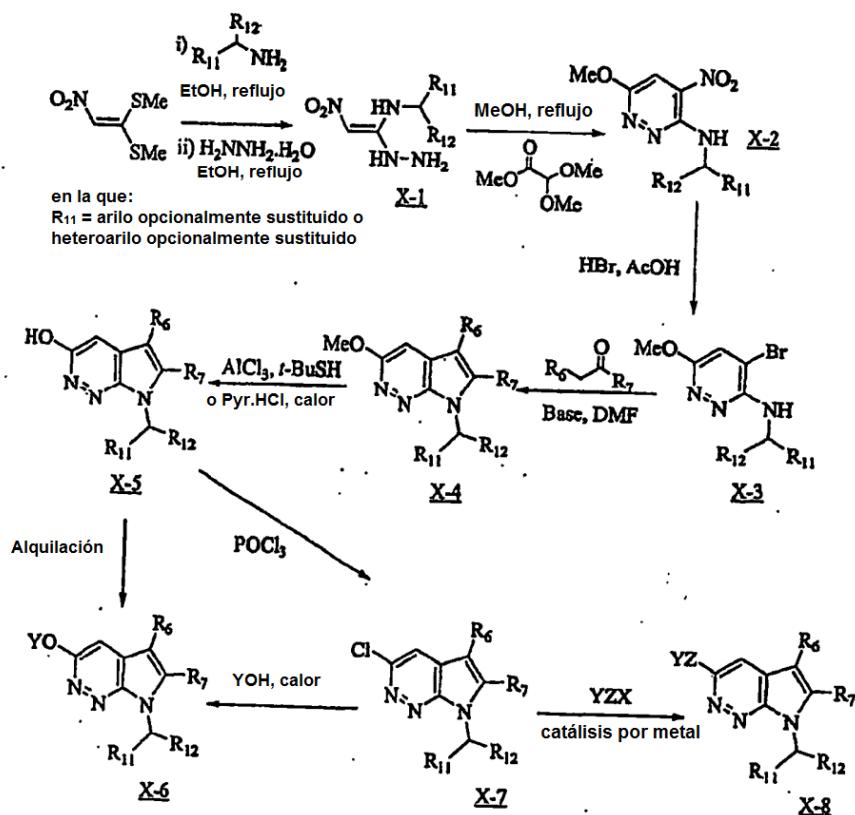


Figura 6

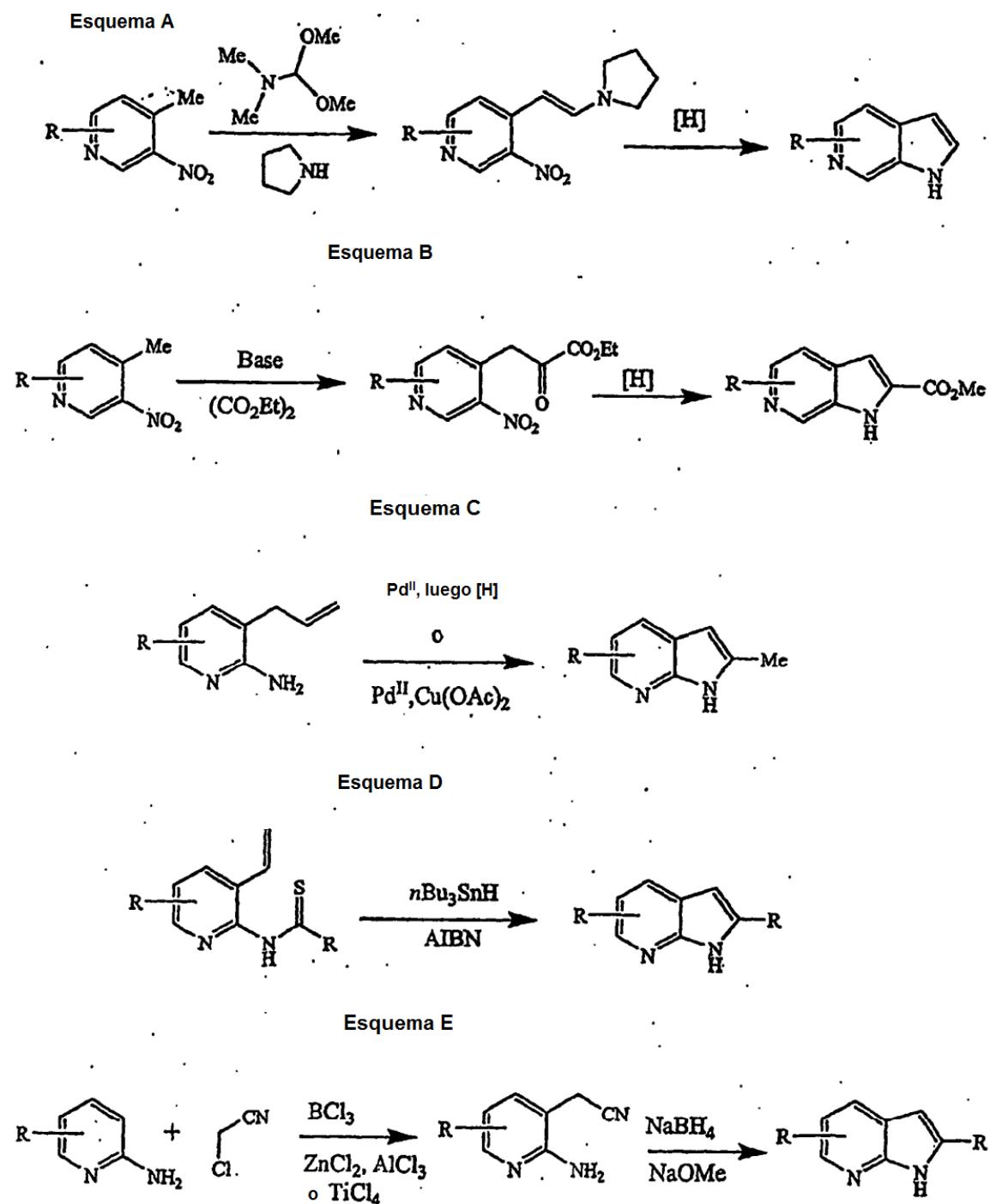
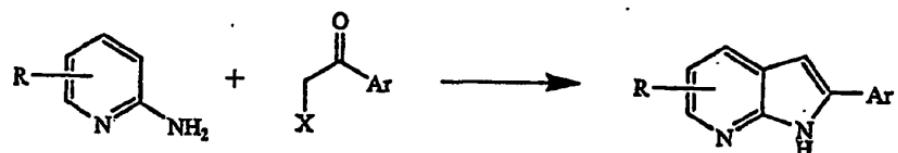
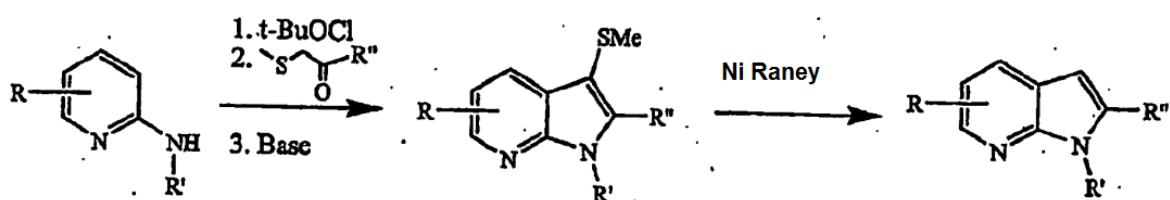


Figura 7

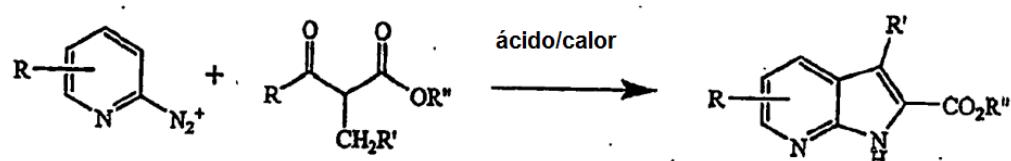
Esquema F



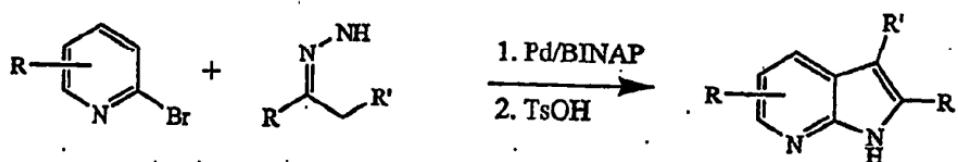
Esquema G



Esquema H



Esquema I



Esquema J

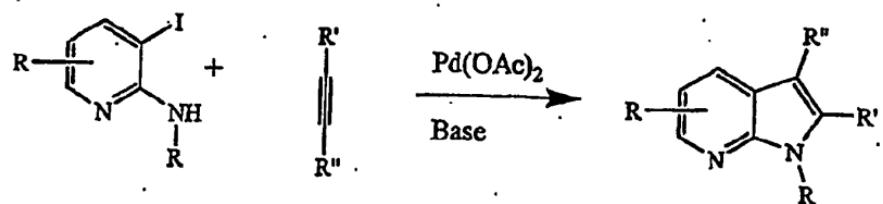
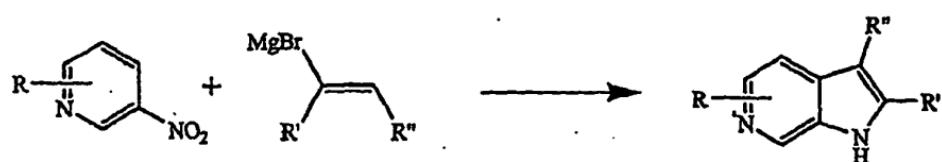
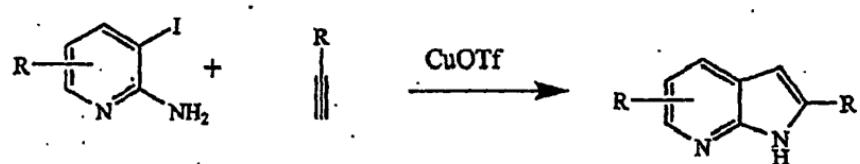


Figura 8

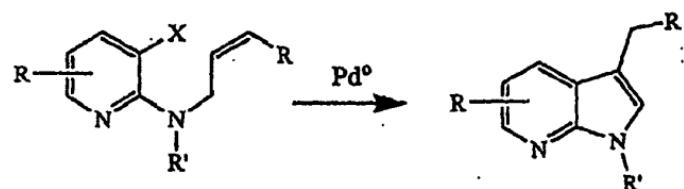
Esquema K



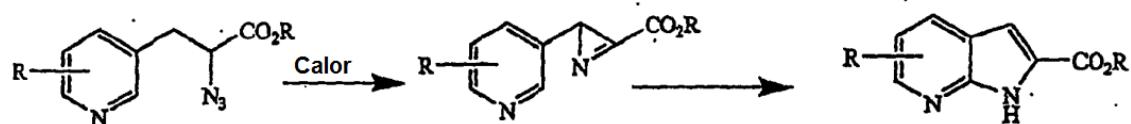
Esquema L



Esquema M



Esquema N



Esquema O

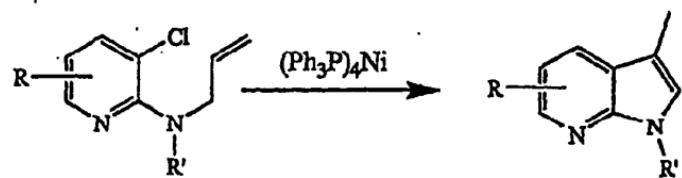
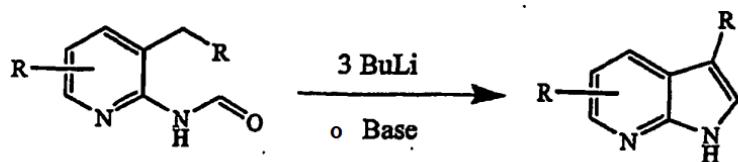
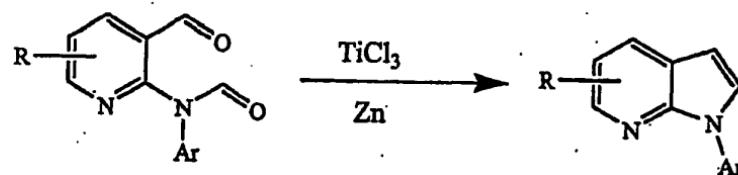


Figura 9

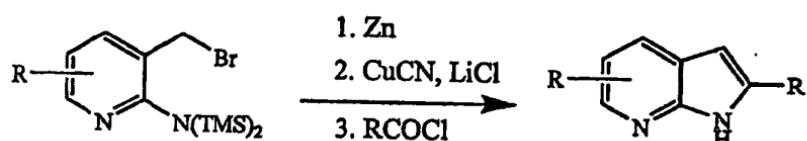
Esquema P



Esquema Q



Esquema R



Esquema S

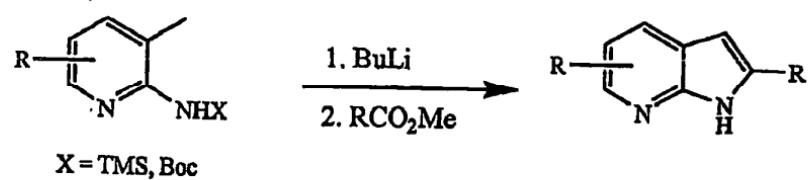
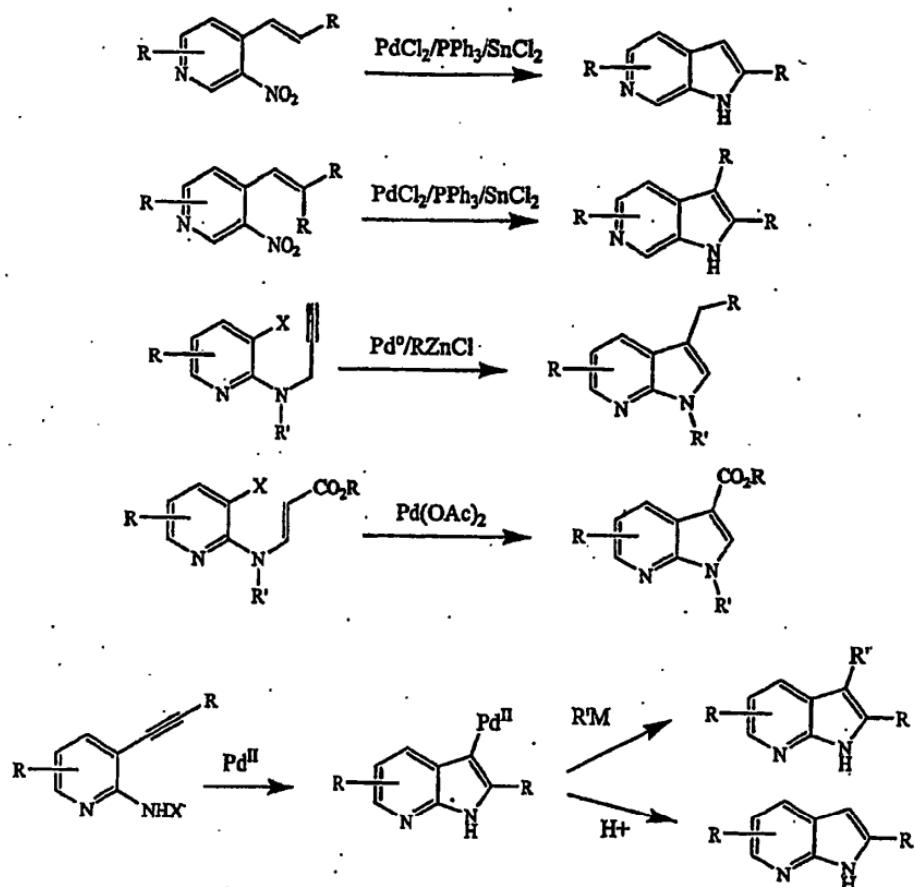
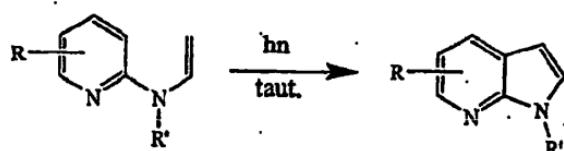


Figura 10

## Esquema T: usando paladio



## Esquema U: fotoquímico



## Esquema V: ciclación catalizada por ácido

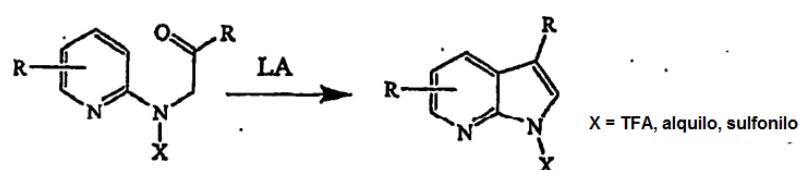


Figura 11

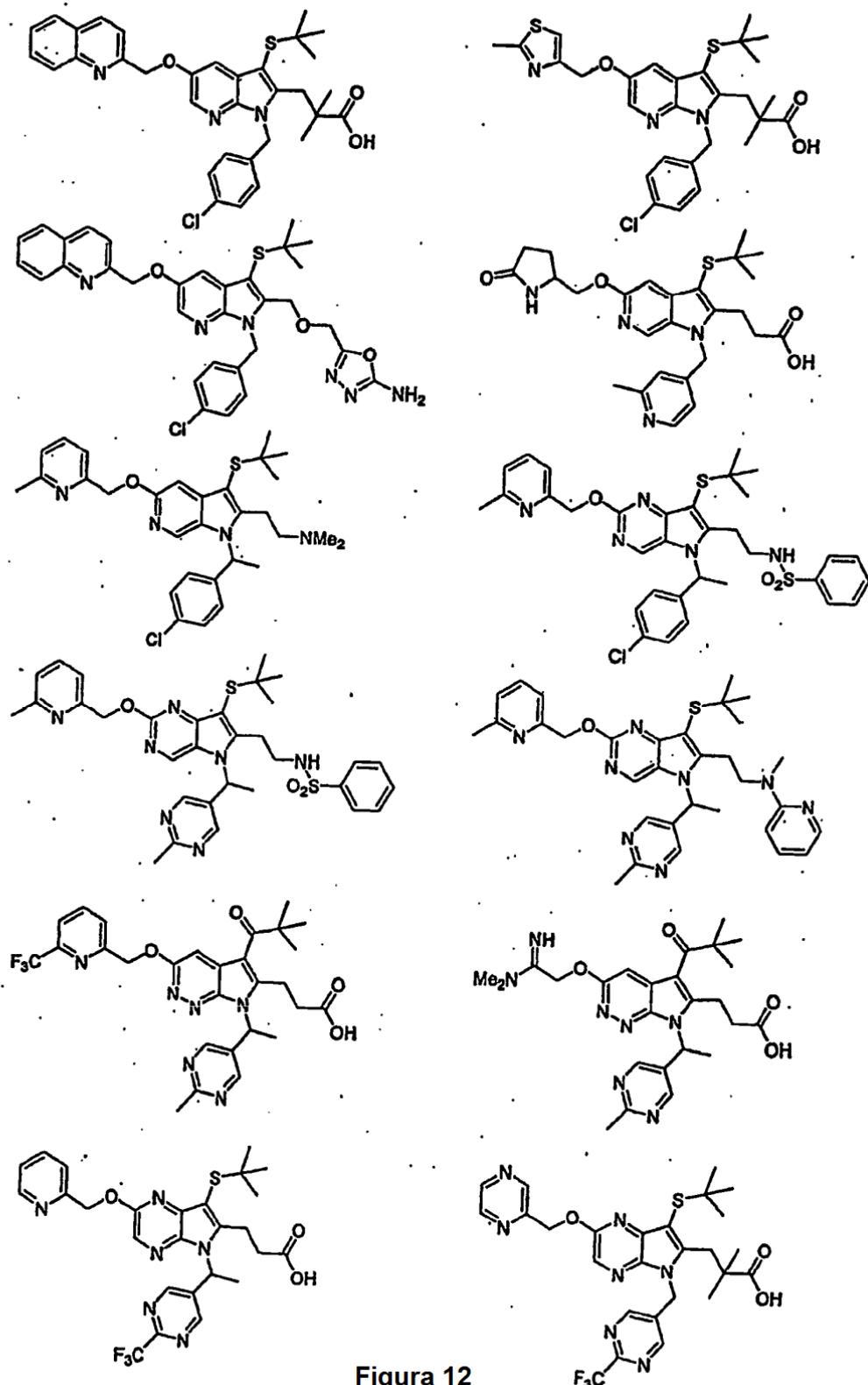


Figura 12

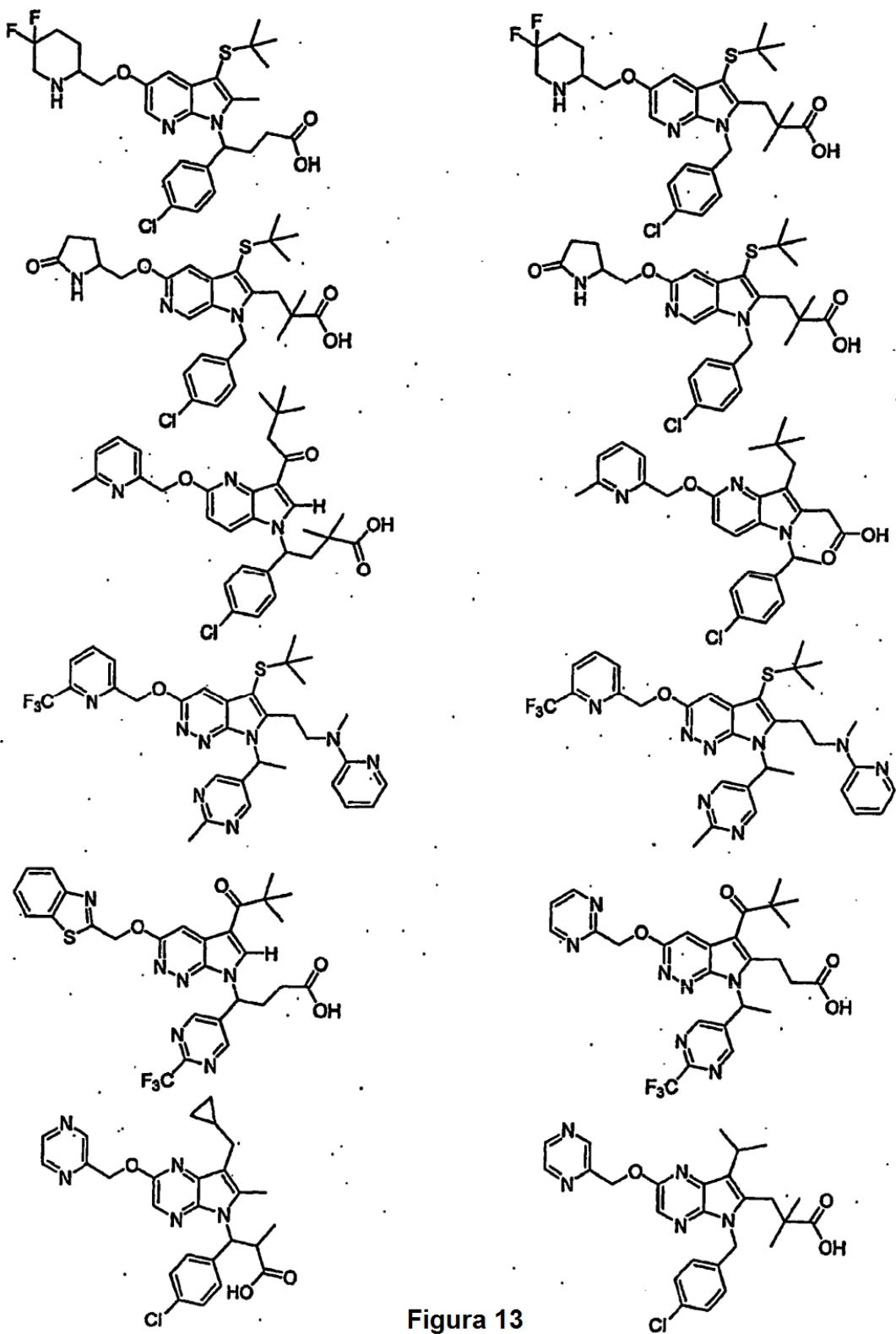


Figura 13

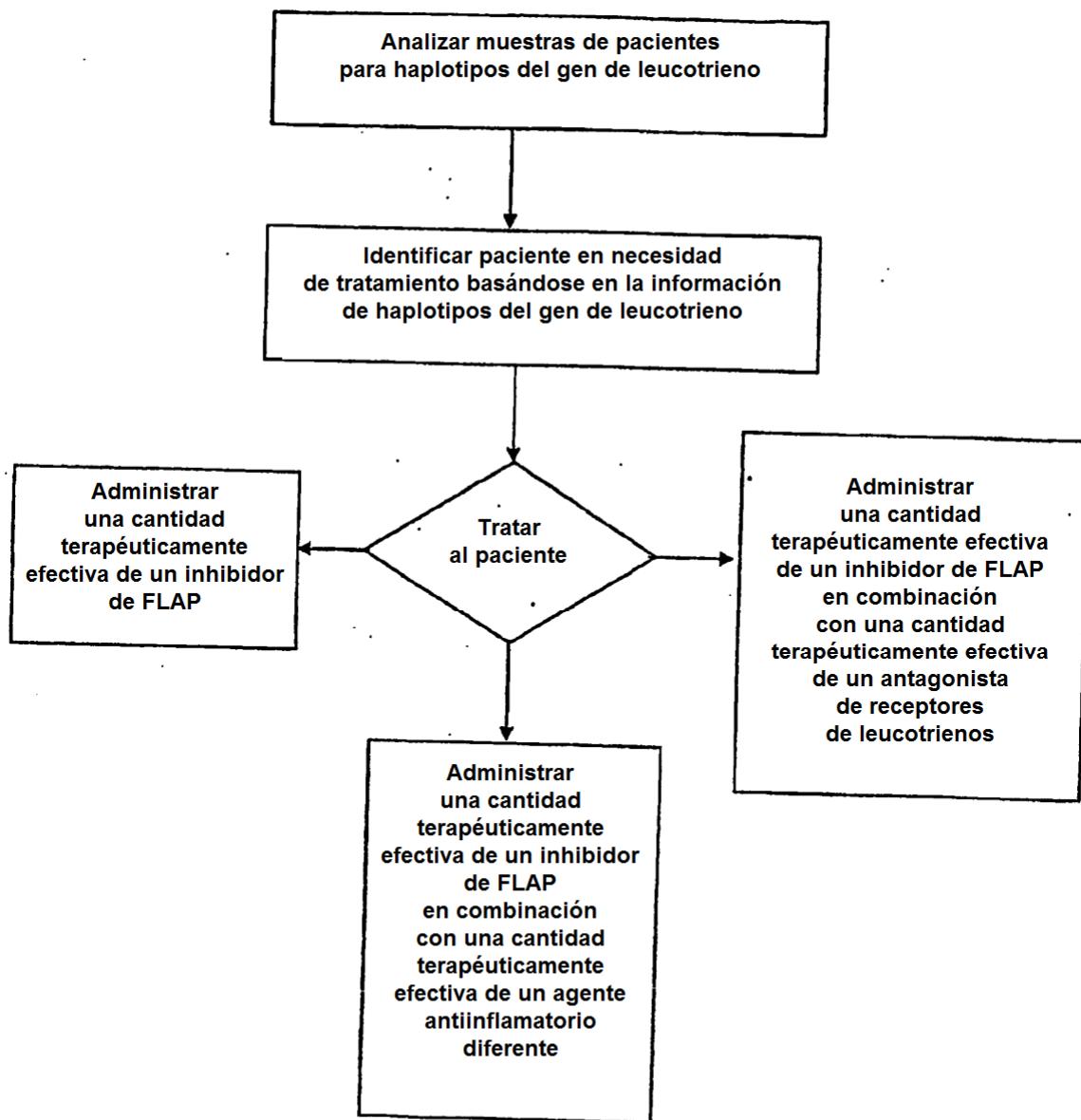


Figura 14

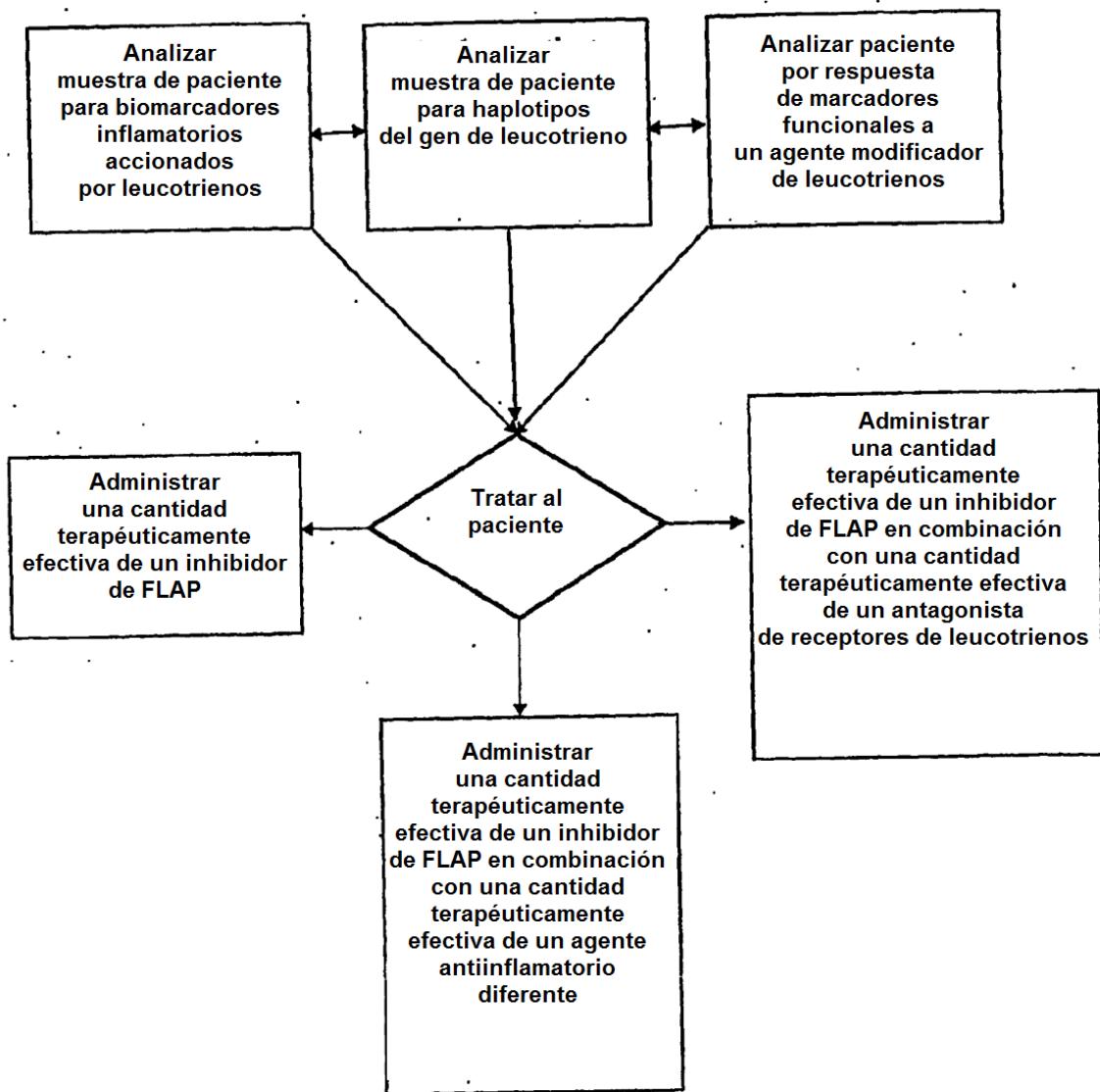


Figura 15

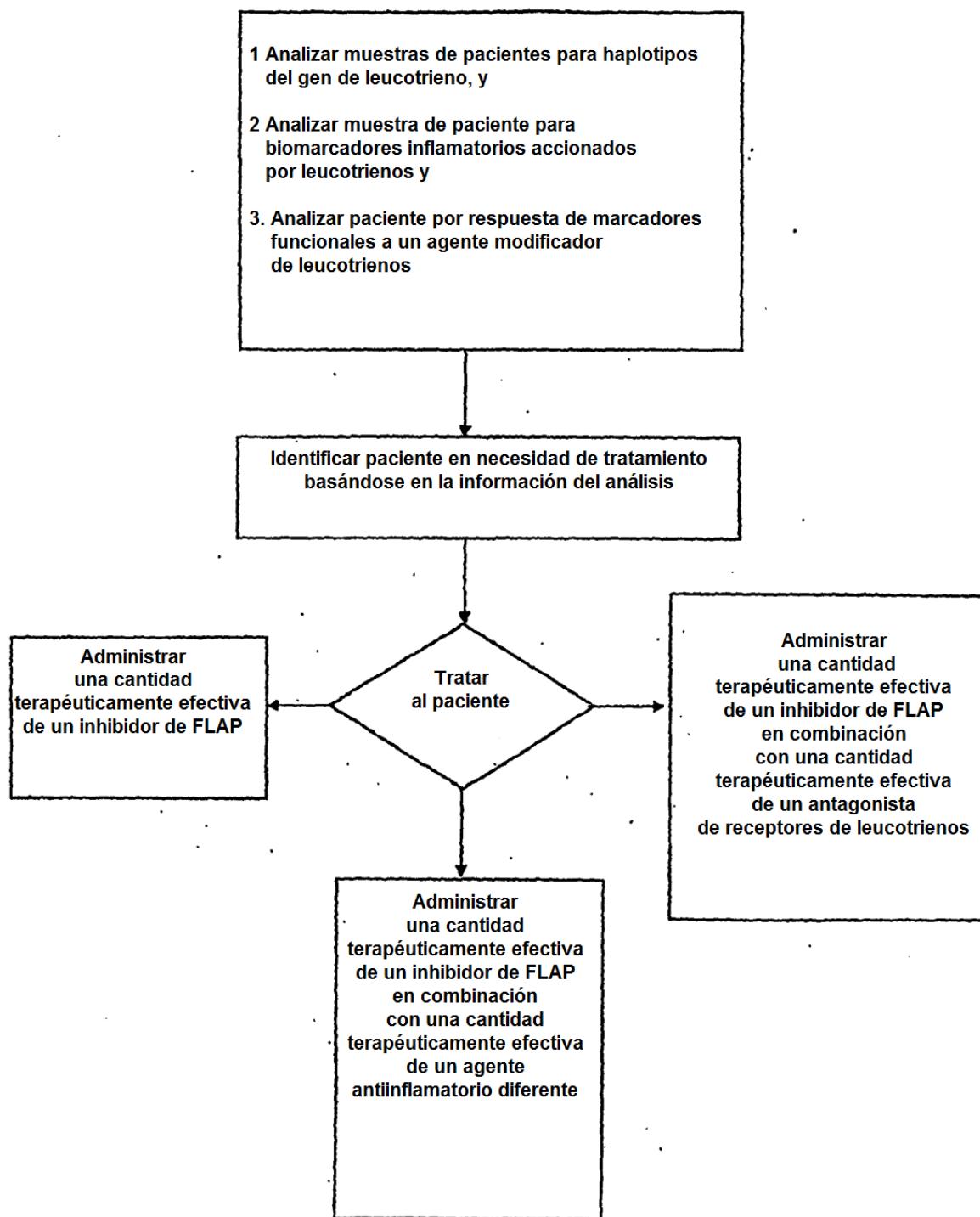


Figura 16