

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 018616

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.09.30

(51) Int. Cl. C07D 209/00 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(21) Номер заявки
201000584

(22) Дата подачи заявки
2006.10.30

(54) ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНА, АКТИВИРУЮЩЕГО 5-ЛИПОКСИГЕНАЗУ (FLAP)

(31) 60/734,030; 60/747,174; 60/823,344;
11/553,946

(56) US-A-5081138
US-A1-20040198800

(32) 2005.11.04; 2006.05.12; 2006.08.23;
2006.10.27

Douglas K. Miller et al., Identification and isolation of a membrane protein necessary for leukotriene production, Miller et al., (Nature 343, 278-281), 18 January 1990 (18.01.1990), abstract

(33) US

(43) 2010.10.29

Carol A. Rouzert et al., MK886, a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-Lipoxygenase in ionophore-challenged Leukocytes, 21 July 1989 (21.07.1989), entire document

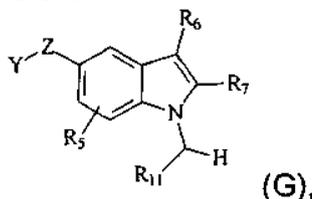
(62) 200801163; 2006.10.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПАНМИРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Хатчинсон Джон Г., Прэсит Петпибун
Пеппи, Моран Марк, Эванс
Джиллиан Ф., Стернс Брайан Эндрю,
Ропп Джеффри Роджер, Ли Йивей,
Зуник Жасмин Элеанор, Арруда
Дженни М., Сток Николас Саймон,
Хаддак Мустафа (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Борисова Е.Н. (RU)

(57) В изобретении описаны соединения формулы (G)



где все радикалы являются такими, как они определены в формуле изобретения, и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, которые модулируют активность протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP). Также описаны способы применения таких модуляторов FLAP, в отдельности и в комбинации с другими соединениями, для лечения респираторных, сердечно-сосудистых и других лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний.

018616 B1

018616 B1

Родственные заявки

В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 60/734030, озаглавленной "ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНА, АКТИВИРУЮЩЕГО 5-ЛИПОКСИГЕНАЗУ (FLAP)", поданной 4 ноября 2005 года; предварительной заявки на патент США № 60/747174, озаглавленной "ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНА, АКТИВИРУЮЩЕГО 5-ЛИПОКСИГЕНАЗУ (FLAP)", поданной 12 мая 2006 года; и предварительной заявки на патент США № 60/823344, озаглавленной "ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНА, АКТИВИРУЮЩЕГО 5-ЛИПОКСИГЕНАЗУ (FLAP)", поданной 23 августа 2006 года, все из которых включены в данное описание посредством ссылки.

Область изобретения

В данном изобретении описаны соединения, способы получения таких соединений, фармацевтические композиции и лекарственные средства, включающие такие соединения, а также способы применения таких соединений для лечения или предупреждения заболеваний или состояний, ассоциированных с активностью протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP).

Предшествующий уровень техники

Протеин, активирующий 5-липоксигеназу (FLAP), связан с метаболическим путем синтеза лейкотриенов. В частности, протеин, активирующий 5-липоксигеназу (FLAP), отвечает за связывание арахидоновой кислоты и перенос ее к 5-липоксигеназе; см., например, Abramovitz, M. et al., Eur. J. Biochem. 215:105-111 (1993). 5-Липоксигеназа затем может катализировать двухстадийное окисление и дегидратацию арахидоновой кислоты, превращая ее в промежуточное соединение 5-HPETE (5-гидроксипероксиэйкозатетраеновую кислоту), и в присутствии FLAP превращает 5-HPETE в лейкотриен A₄ (LTA₄).

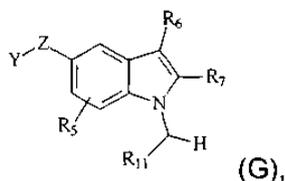
Лейкотриены представляют собой биологические соединения, образуемые из арахидоновой кислоты лейкотриеновым метаболическим путем (Samuelsson et al., Science, 220, 568-575, 1983; Cooper, The Cell, A Molecular Approach, 2nd Ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland (MA), 2000). Главным образом, они синтезируются эозинофилами, нейтрофилами, тучными клетками, базофилами, дендритными клетками, макрофагами и моноцитами. Лейкотриены вовлечены в биологические действия, включая, например, сокращение гладких мышц, активацию лейкоцитов, секрецию цитокинов, секрецию слизи и сосудистую функцию.

Краткое изложение сущности изобретения

В данном описании представлены способы, соединения, фармацевтические композиции и лекарственные средства для (а) диагностики, предупреждения или лечения аллергического и неаллергического воспаления, (б) контроля признаков и симптомов, ассоциированных с воспалением, и/или (с) контроля пролиферативных или метаболических расстройств. Эти расстройства могут иметь генетическую, ятрогенную, иммунологическую, инфекционную, метаболическую, онкологическую, токсическую и/или травматическую этиологию. В одном аспекте способы, соединения, фармацевтические композиции и лекарственные средства, описанные в данном изобретении, включают ингибиторы протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP), описанные в данном изобретении.

В одном аспекте в данном изобретении предложены соединения формулы (G) и их фармацевтически приемлемые соли, которые антагонизируют или ингибируют FLAP и могут быть использованы для лечения пациентов, страдающих лейкотриен-зависимыми состояниями или заболеваниями, включая, но не ограничиваясь, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, интерстициальный легочный фиброз, ринит, артрит, аллергию, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, респираторный дистресс-синдром взрослых, инфаркт миокарда, аневризму, удар, рак, эндотоксический шок, пролиферативные расстройства и воспалительные состояния.

Формула (G) является следующей:



где Z выбран из [C(R₁)₂]_m[C(R₂)₂]_n, [C(R₂)₂]_n[C(R₁)₂]_mO, O[C(R₁)₂]_m[C(R₂)₂]_n или [C(R₁)₂]_nO[C(R₂)₂]_m, где каждый R₁ независимо представляет собой H или C₁-C₃алкил и каждый R₂ независимо представляет собой H или C₁-C₅алкил; m равно 0, 1 или 2; каждый n независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

Y представляет собой H или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S, N, возможно замещенный 1-2 заместителями L_sR_s, где каждый L_s независимо выбран из связи, -O-, -S- или незамещенного C₁-C₆алкила и каждый R_s независимо выбран из H, галогена, -CN, -NO₂, незамещенного C₁-C₃алкила, незамещенного C₃-C₄циклоалкила или -C₁-C₆фторалкила;

R₆ представляет собой H, L₂-(незамещенный C₁-C₁₀алкил) или L₂-(незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил), где L₂ представляет собой связь, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(O), -CH(OH) или -(незамещенный C₁-C₆алкил);

R_7 представляет собой L_3 -X- L_4 - G_1 , где

L_3 представляет собой незамещенный C_1 - C_{10} алкил;

X представляет собой связь, O, -C(=O), S, -NR₉, -C(O)NR₉;

L_4 представляет собой связь или незамещенный C_1 - C_{10} алкил;

G_1 представляет собой H, S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CHR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -L₅-(незамещенный C_1 - C_{10} алкил), -L₅-(незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S, N) или -L₅-фенил, где L₅ представляет собой -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -O(O)CNH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O или -OC(O), или G_1 представляет собой W- G_5 , где W представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, S, N, и G_5 представляет собой H;

каждый R₈ независимо выбран из незамещенного C_1 - C_5 алкила или незамещенного C_3 - C_4 циклоалкила;

каждый R₉ независимо выбран из H, незамещенного C_1 - C_5 алкила или незамещенного C_3 - C_4 циклоалкила;

каждый R₁₀ представляет собой H;

R₅ представляет собой H, галоген, незамещенный C_1 - C_6 алкил или незамещенный O- C_1 - C_6 алкил;

R₁₁ представляет собой L₁₀- G_6 ;

L₁₀ представляет собой фенил или пиридил;

G_6 представляет собой W- G_7 , где W представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, S, N, возможно замещенный G_7 , или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, S, N, и G_7 представляет собой H, галоген, CN, NO₂, CF₃, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, - C_1 - C_6 фторалкил, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, OH, -OR₈, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ или -S(=O)₂R₈, -L₅-(C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный пиридином), где L₅ представляет собой связь;

при условии, что R₁₁ не представляет собой тиенилфенильную группу;

или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

Для любого и всех воплощений (таких как, например, формула (G) и формула (G-I)), заместители могут быть выбраны из подгруппы перечисленных альтернатив. Например, в некоторых воплощениях Z представляет собой [C(R₂)₂]_nC(R₁)₂O.

В дополнительном или альтернативном воплощении Y представляет собой -(замещенный или незамещенный гетероарил) и G_6 представляет собой W- G_7 .

В дополнительном или альтернативном воплощении Y представляет собой -(замещенный или незамещенный гетероарил).

В дополнительном или альтернативном воплощении Y выбран из группы, состоящей из пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, пиразирила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, изоиндолила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, тиофенопиридинила и фуропиридинила, где Y является замещенным или незамещенным.

В дополнительном или альтернативном воплощении Y выбран из группы, состоящей из пиридинила или хинолинила, где Y является замещенным или незамещенным.

В дополнительном или альтернативном воплощении R₆ представляет собой L₂-(незамещенный C_1 - C_{10} алкил) или L₂-(незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил), где L₂ представляет собой связь, O, S, -S(O)₂, -C(O) или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

В дополнительном или альтернативном воплощении G_1 представляет собой S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CHR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ или -S(=O)₂R₈.

В дополнительном или альтернативном воплощении X представляет собой связь; L₄ представляет собой связь и G_1 представляет собой -C(O)OR₉.

В дополнительном или альтернативном воплощении R₉ представляет собой H или незамещенный C_1 - C_5 алкил.

В дополнительном или альтернативном воплощении G_6 представляет собой W- G_7 , где W представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил либо незамещенный гетероцикл.

В дополнительном или альтернативном воплощении L₁₀ представляет собой фенил.

В дополнительном или альтернативном воплощении X представляет собой связь; L₄ представляет собой связь и G_1 представляет собой -OR₉.

Любые комбинации групп, описанных выше, для различных переменных рассматриваются в данном изобретении. Понятно, что заместители и примеры замещения на соединениях, предложенных в данном изобретении, могут быть выбраны специалистом в данной области техники с целью получения соединений, которые химически стабильны и которые могут быть синтезированы способами, известными

(соединение 2-216); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(5-метилпиридин-2-илметокси)-1-(4-(3-метилоксипиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-217); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(5-этилпиридин-2-илметокси)-1-(4-(3-метилоксипиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-218); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(5-метилпиридин-2-илметокси)-1-(4-(4-трифторметилпиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-219); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(5-этилпиридин-2-илметокси)-1-(4-(4-трифторметилпиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-220); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(хинолин-2-илметокси)-1-(4-(4-трифторметилпиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-221); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(5-метилпиридин-2-илметокси)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-222); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(5-этилпиридин-2-илметокси)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-223); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(хинолин-2-илметокси)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-224); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(2,3-диметилпиридин-6-илметокси)-1-(4-(2-метоксипиридин-5-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-225); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(2,3-диметилпиридин-6-илметокси)-1-(4-(3-трифторметилпиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-226); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(2,3-диметилпиридин-6-илметокси)-1-(4-(4-трифторметилпиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-227); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(2,3-диметилпиридин-6-илметокси)-1-(4-(3-фторпиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-228); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(2,3-диметилпиридин-6-илметокси)-1-(4-(5-фторпиридин-3-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-229); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(2,3-диметилпиридин-6-илметокси)-1-(4-(4-метоксипиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-230); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(2,3-диметилпиридин-6-илметокси)-1-(4-(пиридин-2-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-231); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(5-метилпиридин-2-илметокси)-1-(4-(2-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-232); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(5-этилпиридин-2-илметокси)-1-(4-(2-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-233); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(хинолин-2-илметокси)-1-(4-(2-метоксипиридин-3-ил)бензил)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-234); 3-[3-трет-бутилсульфанил-1-(6'-метокси-[2,3']бипиридинил-5-илметил)-5-(пиридин-2-илметокси)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 3-1); 3-[3-трет-бутилсульфанил-1-[6-(4-метоксифенил)пиридин-3-илметил]-5-(пиридин-2-илметокси)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 3-2); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(пиридин-2-илметокси)-1-[6-(4-трифторметоксифенил)пиридин-3-илметил]-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 3-3); 3-[3-трет-бутилсульфанил-1-[5-(4-метоксифенил)пиридин-2-илметил]-5-(пиридин-2-илметокси)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 3-4); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(пиридин-2-илметокси)-1-[5-(4-трифторметоксифенил)пиридин-2-илметил]-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 3-5); 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-изопропил-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 4-1) и 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-гидрокси-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 4-2).

В одном аспекте в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество соединения, предложенного в данном изобретении, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте в данном изобретении предложен способ лечения воспаления у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном изобретении, нуждающемуся млекопитающему.

В еще одном аспекте в данном изобретении предложен способ лечения респираторного заболевания у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном изобретении, нуждающемуся млекопитающему. В дополнительном воплощении способ лечения респираторного заболевания включает введение терапевтически эффективного количества соединения, где Z представляет собой $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$.

В еще одном аспекте в данном изобретении предложен способ лечения сердечно-сосудистого заболевания у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном изобретении, нуждающемуся млекопитающему.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1-7 представлены иллюстративные схемы синтеза соединений, описанных в данном изобретении;

на фиг. 8-11 представлены иллюстративные примеры соединений, описанных в данном изобретении;

на фиг. 12-14 представлена иллюстративная схема лечения пациентов с использованием соединений

и способов, описанных в данном изобретении.

Подробное описание изобретения

В еще одном аспекте в данном изобретении предложен способ лечения астмы у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном изобретении, нуждающемуся млекопитающему. В дополнительном или альтернативном воплощении в данном изобретении предложен способ лечения астмы у млекопитающего, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном изобретении, такого как, например, соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), где Z представляет собой $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$, нуждающемуся млекопитающему.

В еще одном аспекте предложены соединения, представленные на любой из фиг. 8-10 или 11, или их фармацевтически приемлемые соли, которые антагонизируют или ингибируют FLAP и могут быть использованы для лечения пациентов, страдающих лейкотриен-зависимыми состояниями или заболеваниями, включая, но не ограничиваясь, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, интерстициальный легочный фиброз, ринит, артрит, аллергию, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, респираторный дистресс-синдром взрослых, инфаркт миокарда, аневризму, удар, рак, эндотоксический шок, пролиферативные расстройства и воспалительные состояния.

В еще одном аспекте предложены соединения, представленные в любой из табл. 1-3 или 4, или их фармацевтически приемлемые соли, которые антагонизируют или ингибируют FLAP и могут быть использованы для лечения пациентов, страдающих лейкотриен-зависимыми состояниями или заболеваниями, включая, но не ограничиваясь, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, интерстициальный легочный фиброз, ринит, артрит, аллергию, псориаз, воспалительное заболевание кишечника, респираторный дистресс-синдром взрослых, инфаркт миокарда, аневризму, удар, рак, эндотоксический шок, пролиферативные расстройства и воспалительные состояния.

В дополнительном или альтернативном воплощении соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) могут быть ингибиторами протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP), тогда как в других дополнительных или альтернативных воплощениях такие ингибиторы являются селективными для FLAP. В других дополнительных или альтернативных воплощениях такие ингибиторы имеют значение IC_{50} ниже 50 мкМ в анализе связывания FLAP.

В дополнительном или альтернативном воплощении соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) могут быть включены в фармацевтические композиции или лекарственные средства, используемые для лечения лейкотриен-зависимого или лейкотриен-опосредованного состояния или заболевания у пациента.

В еще одном аспекте воспалительные заболевания включают астму, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, интерстициальный легочный фиброз, ринит, аневризму аорты, инфаркт миокарда и удар, но не ограничены ими. В других аспектах пролиферативные расстройства включают, но не ограничиваются, рак и незлокачественные расстройства, включая, но не ограничиваясь, расстройства кожи и лимфатических тканей. В других аспектах метаболические расстройства включают, но не ограничиваются, реконструкцию костей, разрежение костей и улучшение костей. В дополнительных аспектах такие состояния являются ятрогенными, и увеличение или аномальная локализация лейкотриенов могут быть вызваны другими терапиями или медицинскими или хирургическими процедурами.

В других аспектах способы, соединения, фармацевтические композиции и лекарственные средства, описанные в данном изобретении, могут быть использованы для предупреждения клеточной активации 5-липоксигеназы, тогда как в других аспектах способы, соединения, фармацевтические композиции и лекарственные средства, описанные в данном изобретении, могут быть использованы для ограничения образования лейкотриенов. В других аспектах такие способы, соединения, фармацевтические композиции и лекарственные средства могут включать в себя ингибиторы FLAP, раскрытые в данном изобретении, для лечения астмы путем (а) снижения концентрации лейкотриенов в некоторой(ых) ткани(ях) тела или во всем организме пациента, (б) модулирования активности ферментов или белков у пациента, где такие ферменты или белки вовлечены в путь синтеза лейкотриенов, таких как, например, протеин, активирующий 5-липоксигеназу, или 5-липоксигеназа, или (с) комбинирования эффектов (а) и (б). В других аспектах способы, соединения, фармацевтические композиции и лекарственные средства, описанные в данном изобретении, могут быть использованы в комбинации с другим медицинским лечением или хирургическими воздействиями.

В одном аспекте предложены способы снижения/ингибирования лейкотриен-синтетической активности протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP), у млекопитающего, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В дополнительном или альтернативном воплощении группа "G" (например, G₁, G₅, G₆, G₇) любой из формулы (G) или формулы (G-I) представляет собой любую группу, которая используется для придания физических и биологических свойств молекуле. Таких адаптации/модификаций достигают использованием групп, которые модулируют кислотность, основность, липофильность, растворимость и другие фи-

зические свойства молекулы. Физические и биологические свойства, модулируемые такими модификациями для "G", включают, например, растворимость, всасывание *in vivo* и метаболизм *in vivo*. Кроме того, метаболизм *in vivo* может включать, например, контролирование *in vivo* фармакокинетических (PK) свойств, нецелевую активность (off-target activities), потенциальную токсичность, связанную с сурP450-взаимодействиями, взаимодействиями лекарство-лекарство и тому подобное. Далее, модификации для "G" предусматривают адаптации *in vivo* эффективности соединения посредством модуляции, например, специфического и неспецифического связывания протеинов с белками плазмы и липидами и распределения в ткани *in vivo*. Дополнительно, такие адаптации/модификации для "G" предусматривают разработку соединений, селективных для протеина, активирующего 5-липоксигеназу, по сравнению с другими протеинами. В дополнительном или альтернативном воплощении "G" представляет собой L₂₀-Q, где L₂₀ представляет собой ферментативно отщепляемый линкер и Q представляет собой лекарство, или аффинную группировку. В дополнительном или альтернативном воплощении лекарство включает, например, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и противовоспалительные агенты. В дополнительном или альтернативном воплощении антагонисты лейкотриеновых рецепторов включают, но не ограничены, CysLT₁/CysLT₂ дуальные антагонисты и CysLT₁ антагонисты. В дополнительном или альтернативном воплощении аффинная группировка предусматривает специфическое связывание с сайтом и включает, но не ограничивается, антитела, фрагменты антител, ДНК, РНК, si-РНК (малые интерферирующие РНК) и лиганды.

В еще одном аспекте предложены способы модулирования, включая снижение и/или ингибирование, активности протеина, активирующего 5-липоксигеназу, прямо или опосредованно, у млекопитающего, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы модулирования, включая снижение и/или ингибирование, активности лейкотриенов у млекопитающего, прямо или опосредованно, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы лечения воспаления, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы лечения респираторных заболеваний, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I). В дополнительном воплощении этого аспекта респираторное заболевание представляет собой астму. В дополнительном воплощении этого аспекта респираторное заболевание включает, но не ограничивается, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (приобретенную) астму, неаллергическую (наследственную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, астму, вызванную аллергеном, астму, вызванную аспирином, астму, вызванную физической нагрузкой, изокапническую гипервентиляцию легких, астму, возникшую в детском возрасте, астму, возникшую в зрелом возрасте, кашлевой вариант астмы, профессиональную астму, стероид-резистентную астму, сезонную астму.

В еще одном аспекте предложены способы лечения хронической обструктивной болезни легких, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I). В дополнительном воплощении этого аспекта хроническая обструктивная болезнь легких включает, но не ограничивается, хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз.

В еще одном аспекте предложены способы предупреждения повышенной секреции слизи и/или отека при заболевании или состоянии, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы лечения сужения сосудов, атеросклероза и его последствий миокардиальной ишемии, инфаркта миокарда, аневризмы аорты, васкулита и удара, включающие введение млекопитающему эффективного количества соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы лечения реперфузионного повреждения органа вследствие ишемии органа и/или эндотоксического шока, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы ослабления сужения кровеносных сосудов у млекопи-

тающего, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы снижения или предотвращения повышения кровяного давления у млекопитающего, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы предупреждения рекрутинга эозинофилов и/или базофилов, и/или дендритных клеток, и/или нейтрофилов, и/или моноцитов, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В дополнительном аспекте предложены способы предупреждения или лечения аномальной реконструкции костей, разрежения костей и улучшения костей, включая заболевания или состояния, такие как, например, остеопения, остеопороз, болезнь Педжета, рак и другие заболевания, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы предупреждения воспаления глаз и аллергического конъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита и папиллярного конъюнктивита, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы лечения расстройств ЦНС, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I). Расстройства ЦНС включают, но не ограничиваются, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, удар, церебральную ишемию, ретинальную ишемию, послеоперационную когнитивную дисфункцию, мигрень, периферическую невропатию/нейропатическую боль, повреждение спинного мозга, отек мозга и травму головы.

В дополнительном аспекте предложены способы лечения рака, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I). Типы рака могут включать, но не ограничиваются, рак поджелудочной железы и другие солидные и гематологические опухоли.

В еще одном аспекте предложены способы лечения эндотоксического шока и септического шока, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы лечения ревматоидного артрита и остеоартрита, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы предупреждения усиливающихся желудочно-кишечных (ЖК) заболеваний, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I). Такие заболевания включают, например, хронический гастрит, эозинофильный гастроэнтерит и желудочную моторную дисфункцию.

В дополнительном аспекте предложены способы лечения почечных заболеваний, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I). Такие заболевания включают, например, гломерулонефрит, почечную ишемию-реперфузию, вызванную циклоспориновой нефротоксичностью.

В еще одном аспекте предложены способы предупреждения или лечения острой или хронической почечной недостаточности, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы лечения диабета типа II, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы уменьшения воспалительных аспектов острых инфекций внутри одного или более чем одного солидного органа или ткани, таких как почки с острым пиелонефритом.

В еще одном аспекте предложены способы предупреждения или лечения острых или хронических расстройств, в которые вовлечены рекрутинг или активация эозинофилов, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы предупреждения или лечения острого или хронического эрозивного заболевания или моторной дисфункции желудочно-кишечного тракта, вызванной нестероид-

ными противовоспалительными препаратами (включая селективные или неселективные ингибиторы циклооксигеназы-1 или -2), включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В дополнительном аспекте предложены способы предупреждения или лечения отторжения или дисфункции трансплантированного органа или ткани, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложены способы лечения воспалительных ответных реакций кожи, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I). Такие воспалительные ответные реакции кожи включают, например, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, розовые угри и рубцевание. В еще одном аспекте предложены способы уменьшения псориазических поражений кожи, суставов или других тканей или органов, включающие введение млекопитающему эффективного количества первого соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В дополнительном аспекте предложены способы лечения цистита, включая, например, интерстициальный цистит, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В дополнительном аспекте предложены способы лечения метаболических синдромов, таких как семейная средиземноморская лихорадка, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В дополнительном аспекте предложены способы лечения печеночно-почечного синдрома, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I).

В еще одном аспекте предложено применение соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания или состояния у животного, при котором активность по меньшей мере одного лейкотриенового протеина вносит вклад в патологию и/или симптомы заболевания или состояния. В одном воплощении этого аспекта протеин лейкотриенового пути метаболизма представляет собой протеин, активирующий 5-липоксигеназу (FLAP). В другом или дополнительном воплощении этого аспекта воспалительные заболевания или состояния представляют собой респираторные, сердечно-сосудистые или пролиферативные заболевания.

В любом из вышеперечисленных аспектов есть дополнительные воплощения, при которых введение представляет собой энтеральное, парентеральное или и то, и другое, и где (a) эффективное количество соединения вводят млекопитающему системно; и/или (b) эффективное количество соединения вводят млекопитающему перорально; и/или (c) эффективное количество соединения вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) эффективное количество соединения вводят путем ингаляции; и/или (e) эффективное количество соединения вводят назально; и/или (f) эффективное количество соединения вводят млекопитающему путем инъекции; и/или (g) эффективное количество соединения вводят млекопитающему местно (дермально); и/или (h) эффективное количество соединения вводят путем офтальмического введения; и/или (i) эффективное количество соединения вводят млекопитающему ректально.

В любом из вышеперечисленных аспектов есть дополнительные воплощения, в которых млекопитающее представляет собой человека, включая воплощения, где (a) человек испытывает астматическое состояние или одно или более из других состояний, выбранных из группы, состоящей из аллергической (приобретенной) астмы, неаллергической (наследственной) астмы, острой тяжелой астмы, хронической астмы, клинической астмы, ночной астмы, астмы, вызванной аллергеном, астмы, вызванной аспирином, астмы, вызванной физической нагрузкой, изокапнической гипервентиляции легких, астмы, возникшей в детском возрасте, астмы, возникшей в зрелом возрасте, кашлевого варианта астмы, профессиональной астмы, стероид-резистентной астмы или сезонной астмы, или хронической обструктивной болезни легких, или легочной гипертензии, или интерстициального фиброза легких. В любом из вышеперечисленных аспектов есть дополнительные воплощения, в которых млекопитающее представляет собой животную модель воспаления легких, примеры которой представлены в данном изобретении.

В любом из вышеперечисленных аспектов есть дополнительные воплощения, включающие однократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные воплощения, в которых (1) соединение вводят один раз; (2) соединение вводят млекопитающему многократно в течение суток; (3) непрерывно или (4) постоянно.

В любом из вышеперечисленных аспектов есть дополнительные воплощения, включающие многократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные воплощения, в которых (1) соединение вводят в однократной дозе; (2) время между многократными введениями составляет каждые 6 ч; (3) соединение вводят млекопитающему каждые 8 ч. В дополнительном или альтернативном

воплощении способ включает отдых от лекарства (drug holiday), где введение соединения временно приостанавливают или вводимую дозу соединения временно снижают; в конце этого отдыха от лекарства дозирование соединения возобновляют. Длительность такого отдыха от лекарства может изменяться от 2 суток до 1 года.

В любом из вышеперечисленных аспектов, включающих лечение лейкотриен-зависимых заболеваний или состояний, есть дополнительные воплощения, включающие введение по меньшей мере одного дополнительного агента, причем каждый агент может быть введен в любом порядке, включая, например, противовоспалительный агент, другое соединение, имеющее структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I), антагонист рецептора CysLT₁ или дуальный антагонист рецепторов CysLT₁/CysLT₂. В дополнительном или альтернативном воплощении антагонист CysLT₁ выбран из монтелукаста (Singulair™: [1-[[[1-[3-[2-[(7-хлор-2-хинолил)винил]фенил]-3-[2-(1-гидрокси-1-метилэтил)фенил]пропил]сульфанилметил]циклопропил]уксусная кислота), зафирлукаста (Accolate™: циклопентиловый эфир 3-[[2-метокси-4-(орто-толилсульфонилкарбамоил)фенил]метил]-1-метил-1Н-индол-5-ил]аминомуравьиной кислоты) или пранлукаста (Onop™: 4-оксо-8-[пара(4-фенилбутилокси)бензоиламино]-2-тетразол-5-ил-4Н-1-бензопиран).

В дополнительном или альтернативном воплощении противовоспалительный агент включает, но не ограничен, нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ингибиторы циклооксигеназы (COX-1 и/или COX-2), ингибиторы липоксигеназы и стероиды, такие как преднизон или дексаметазон. В дополнительном или альтернативном воплощении противовоспалительный агент выбран из группы, состоящей из Arthrotec®, азакола, Auralgan®, азулфидина, даупро, этодолака, понстана, салофалка, солумедрола, аспирина, индометацина (Indocin™), рофекоксиба (Vioxx™), целекоксиба (Celebrex™), вальдекоксиба (Vextra™), диклофенака, этодолака, кетопрофена, лодина, мобика, набуметона, напроксена, пироксикама, целестона, преднизона, дельтазона или их любых эквивалентов дженериков.

В любом из вышеперечисленных аспектов, включающих лечение пролиферативных расстройств, включая рак, есть дополнительные воплощения, включающие введение по меньшей мере одного дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из алемтузумаба, триоксида мышьяка, аспарагиназы (пегилированной или нет), бевацизумаба, цетуксимаба, соединений на основе платины, таких как цисплатин, кладрибина, даунорубицина/доксорубицина/идарубицина, иринотекана, флударабина, 5-фторурацила, гемтузумаба, метотрексата, Paclitaxel™, таксола, темолозомида, тиогуанина или классов лекарств, включая гормоны (антиэстроген, антиандроген или аналоги гонадотропин-высвобождающего гормона), интерфероны, такие как альфа-интерферон, аналоги азотистого иприта, такие как бусульфид, или мельфалан, или мехлоретамин, ретиноиды, такие как третионин, ингибиторы топоизомеразы, такие как иринотекан или топотекан, ингибиторы тирозинкиназы, такие как gefitinib или иматиниб, или агенты для лечения признаков или симптомов, вызванных такой терапией, включая аллопуринол, филграстим, гранизетрон/онданзетрон/палонозетон, дронабинол.

В любом из вышеперечисленных аспектов, включая терапию трансплантированных органов, или тканей, или клеток, есть дополнительные воплощения, включающие введение по меньшей мере одного дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из азатиоприна, кортикостероида, циклофосфамида, циклоспорина, даклизумаба, микофенолата мофетила, ОКТЗ, рапамицина, такролимуса или тимоглобулина.

В любом из вышеперечисленных аспектов, включая терапию интерстициального цистита, есть дополнительные воплощения, включающие введение по меньшей мере одного дополнительного агента, выбранного из диметилсульфоксида, омализумаба и пентозанполисульфата.

В любом из вышеперечисленных аспектов, включая терапию костных расстройств, есть дополнительные воплощения, включающие введение по меньшей мере одного дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из минералов, витаминов, бисфосфонатов, анаболических стероидов, гормона паращитовидной железы или аналогов и ингибиторами катепсина К дронабинола.

В любом из вышеперечисленных аспектов, включающих предупреждение или лечение воспаления, есть дополнительные воплощения, включающие: (a) мониторинг воспаления у млекопитающего; (b) измерение бронхоконстрикции у млекопитающего; (c) измерение рекрутинга эозинофилов, и/или базофилов, и/или дендритных клеток, и/или нейтрофилов, и/или моноцитов, и/или лимфоцитов у млекопитающего; (d) мониторинг секреции слизи у млекопитающего; (e) измерение отека слизистой у млекопитающего; (f) измерение уровней LT_{B4} в крови млекопитающего с кальций-ионофором; (g) измерение уровней LTE₄ в мочеиспускании млекопитающего; или (h) идентификацию пациента путем измерения лейкотриен-переносимых биомаркеров воспаления, таких как LT_{B4}, LTC₄, IL-6, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAMs, IL-4, IL-13.

В любом из вышеперечисленных аспектов, включающих предупреждение или лечение лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний, есть дополнительные воплощения, включающие идентификацию пациентов путем скрининга на лейкотриеновый генный гаплотип. В дополнительном или альтернативном воплощении лейкотриеновый генный гаплотип представляет собой ген пути метаболизма лейкотриенов, тогда как в других дополнительных или альтернативных воплоще-

ниях лейкотриеновый генный гаплотип представляет собой гаплотип протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP).

В любом из вышеперечисленных аспектов, включающих предупреждение или лечение лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний, есть дополнительные воплощения, включающие идентификацию пациентов путем мониторинга пациента в отношении любого из:

- 1) по меньшей мере одного лейкотриен-связанного биомаркера воспаления; или
- 2) по меньшей мере одного функционального маркерного ответа на лейкотриен-модифицирующий агент; или
- 3) по меньшей мере одного лейкотриен-связанного биомаркера воспаления и по меньшей мере одного функционального маркерного ответа на лейкотриен-модифицирующий агент.

В дополнительном или альтернативном воплощении лейкотриен-связанные биомаркеры воспаления выбраны из группы, состоящей из LTB₄, цистеинил-лейкотриенов, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 и IL-13, тогда как в других дополнительных или альтернативных воплощениях функциональный маркерный ответ представляет собой форсированную жизненную емкость легких за 1 с (FEV1).

В любом из вышеперечисленных аспектов, включающих предупреждение или лечение лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний, есть дополнительные воплощения, включающие идентификацию пациента в отношении любого из:

- 1) скрининга пациента в отношении по меньшей мере одного лейкотриенового гена SNP и/или гаплотипа, включая SNP в интронных или экзонных местоположениях; или
- 2) мониторинга пациента в отношении по меньшей мере одного лейкотриен-связанного биомаркера воспаления; или
- 3) мониторинга пациента в отношении по меньшей мере одного функционального маркерного ответа на лейкотриен-модифицирующий агент.

В дополнительном или альтернативном воплощении лейкотриеновый ген SNP или гаплотип представляет собой ген пути метаболизма лейкотриенов. В других дополнительных или альтернативных воплощениях лейкотриеновый ген SNP или гаплотип представляет собой SNP или гаплотип протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP). В дополнительном или альтернативном воплощении лейкотриен-связанные биомаркеры воспаления выбраны из группы, состоящей из LTB₄, цистеинил-лейкотриенов, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 и IL-13, тогда как в других дополнительных или альтернативных воплощениях функциональный маркерный ответ представляет собой форсированную жизненную емкость легких за 1 с (FEV1).

В любом из вышеперечисленных аспектов, включающих предупреждение или лечение лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний, есть дополнительные воплощения, включающие идентификацию пациента посредством по меньшей мере двух из следующего:

- 1) скрининга пациента в отношении по меньшей мере одного лейкотриенового гена SNP или гаплотипа;
- 2) скрининга пациента в отношении по меньшей мере одного лейкотриен-связанного биомаркера воспаления;
- 3) мониторинга пациента в отношении по меньшей мере одного функционального маркерного ответа на лейкотриен-модифицирующий агент.

В дополнительном или альтернативном воплощении лейкотриеновый ген SNP или гаплотип представляет собой ген пути метаболизма лейкотриенов. В других дополнительных или альтернативных воплощениях лейкотриеновый ген SNP или гаплотип представляет собой SNP или гаплотип протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP). В дополнительном или альтернативном воплощении лейкотриен-связанные биомаркеры воспаления выбраны из группы, состоящей из LTB₄, цистеинил-лейкотриенов, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 и IL-13, тогда как в других дополнительных или альтернативных воплощениях функциональный маркерный ответ представляет собой форсированную жизненную емкость легких за 1 с (FEV1).

В любом из вышеперечисленных аспектов, включающих предупреждение или лечение лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний, есть дополнительные воплощения, включающие идентификацию пациента посредством:

- 1) скрининга пациента в отношении по меньшей мере одного лейкотриенового гена SNP или гаплотипа;
- 2) скрининга пациента в отношении по меньшей мере одного лейкотриен-связанного биомаркера воспаления;
- 3) мониторинга пациента в отношении по меньшей мере одного функционального маркерного ответа на лейкотриен-модифицирующий агент.

В дополнительном или альтернативном воплощении лейкотриеновый ген SNP или гаплотип представляет собой ген пути метаболизма лейкотриенов. В других дополнительных или альтернативных воплощениях лейкотриеновый ген SNP или гаплотип представляет собой SNP или гаплотип протеина, ак-

тивирующего 5-липоксигеназу (FLAP). В дополнительном или альтернативном воплощении лейкотриен-связанные биомаркеры воспаления выбраны из группы, состоящей из LTB₄, цистеинил-лейкотриенов, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 и IL-13, тогда как в других дополнительных или альтернативных воплощениях функциональный маркерный ответ представляет собой форсированную жизненную емкость легких за 1 с (FEV1).

В еще одном аспекте предложено предупреждение или лечение лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний, включающие введение пациенту эффективного количества модулятора FLAP, где пациенты были идентифицированы с использованием информации, полученной посредством:

- 1) скрининга пациента в отношении по меньшей мере одного лейкотриенового гена SNP или гаплотипа;
- 2) скрининга пациента в отношении по меньшей мере одного лейкотриен-связанного биомаркера воспаления;
- 3) мониторинга пациента в отношении по меньшей мере одного функционального маркерного ответа на лейкотриен-модифицирующий агент.

В дополнительном или альтернативном воплощении модулятор FLAP представляет собой ингибитор FLAP. В дополнительном или альтернативном воплощении лейкотриеновый ген SNP или гаплотип представляет собой ген пути метаболизма лейкотриенов. В других дополнительных или альтернативных воплощениях лейкотриеновый ген SNP или гаплотип представляет собой SNP или гаплотип протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP). В дополнительном или альтернативном воплощении лейкотриен-связанные биомаркеры воспаления выбраны из группы, состоящей из LTB₄, цистеинил-лейкотриенов, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 и IL-13, тогда как в других дополнительных или альтернативных воплощениях функциональный маркерный ответ представляет собой форсированную жизненную емкость легких за 1 с (FEV1). В дополнительном или альтернативном воплощении информация, полученная из данных трех диагностических способов, может быть использована в алгоритме, в котором информацию анализируют для идентификации пациентов, нуждающихся в лечении модулятором FLAP, режима лечения и типа используемого модулятора FLAP.

В любом из вышеперечисленных аспектов лейкотриен-зависимые или лейкотриен-опосредованные заболевания или состояния включают, но не ограничиваются, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, легочную гипертензию, интерстициальный легочный фиброз, ринит, артрит, аллергию, воспалительное кишечное заболевание, респираторный дистресс-синдром взрослых, инфаркт миокарда, аневризму, удар, рак и эндотоксический шок.

Некоторая химическая терминология.

Если не указано иного, следующие термины, используемые в данном изобретении, включая подробное описание изобретения и формулу изобретения, имеют приведенные ниже определения. Следует отметить, что при использовании в данном описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают указание на множественное число, если контекст не указывает точно на иное. Определения стандартных химических терминов можно найти в справочниках, включая Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) и B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иного, используются обычные способы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белка, биохимии, технологии рекомбинантных ДНК и фармакологии, хорошо известные специалисту в данной области техники. В данном изобретении использование "или" означает "и/или", если не указано иного. Более того, использование термина "включающий", а также других форм, таких как "включают", "включает" и "включен", не является ограничивающим.

Группа "алкокси" относится к группе (алкил)О-, где алкил является таким, как определено в данном изобретении.

Группа "алкил" относится к алифатической углеводородной группе. Алкильная группировка может быть "насыщенной алкильной" группой, что означает, что она не содержит любых алкеновых или алкиновых группировок. Алкильная группировка также может быть "ненасыщенной алкильной" группировкой, что означает, что она содержит по меньшей мере одну алкеновую или алкиновую группировку. "Алкеновая" группировка относится к группе, состоящей по меньшей мере из двух атомов углерода и по меньшей мере одной углерод-углеродной двойной связи, и "алкиновая" группировка относится к группе, состоящей по меньшей мере из двух атомов углерода и по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связи. Алкильная группировка, насыщенная или ненасыщенная, может быть разветвленной, прямоцепочечной или циклической.

"Алкильная" группировка может иметь от 1 до 10 атомов углерода (когда она появляется в данном изобретении, числовые значения, такие как "от 1 до 10", относятся к каждому целому числу данного диапазона; например, "от 1 до 10 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, и т.д., вплоть до 10 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина "алкил", где не указано числовое значение). Алкильная группа также может быть "низшим алкилом", имеющим от 1 до 5 атомов углерода. Алкильная группа

соединений, описанных в данном изобретении, может быть описана как "C₁-C₄ алкил" или подобными обозначениями. Например, "C₁-C₄ алкил" указывает, что в алкильной цепи присутствует от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают, но не ограничены никаким образом, метил, этил, пропила, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил, гексил, этенил, пропенил, бутенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное.

Термин "алкиламин" относится к группе -N(алкил)_xH_y, где x и y выбраны из группы x=1, y=1 и x=2, y=0. Когда x=2, алкильные группы, взятые вместе, возможно могут образовывать циклическую кольцевую систему.

Термин "алкенил" относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы образуют двойную связь, которая не является частью ароматической группы. То есть алкенильная группа начинается с атомов -C(R)=C-R, где R относится к остальной части алкенильной группы, который может быть таким же или отличным. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают -CH=CH, -C(CH₃)=CH, -CH=CCH₃ и -C(CH₃)=CCH₃. Алкенильная группировка может быть разветвленной, прямоцепочечной или циклической (в этом случае она также известна как "циклоалкенильная" группа).

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой первые два атома алкильной группы образуют тройную связь. То есть алкинильная группа начинается с атомов -C≡C-R, где R относится к остальной части алкинильной группы, который может быть таким же или отличным. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают -C≡CH, -C≡CCH₃ и -C≡CCH₂CH₃. Часть "R" алкинильной группировки может быть разветвленной, прямоцепочечной или циклической.

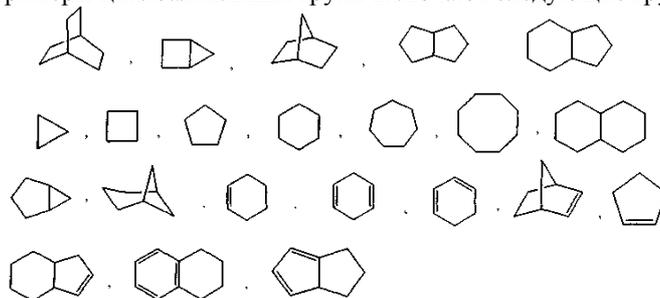
"Амид" представляет собой химическую группировку формулы -C(O)NHR или -NHC(O)R, где R выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связан через кольцевой атом углерода) и гетероалициклила (связан через кольцевой атом углерода). Амид может представлять собой молекулу аминокислоты или пептида, присоединенную к соединению любой из формулы (G) или формулы (G-I), таким образом образуя пролекарство. Любой амин или карбоксильная боковая цепь на соединениях, описанных в данном изобретении, могут быть амидированы. Методики и конкретные группы для образования таких амидов известны специалисту в данной области техники и могут быть легко найдены в справочной литературе, такой как Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, которая включена в данное описание посредством ссылки во всей полноте.

Термин "ароматический" или "арил" относится к ароматической группе, которая имеет по меньшей мере одно кольцо, имеющее конъюгированную пи-электронную систему, и включает как карбоциклическую арильную (например, фенил), так и гетероциклическую арильную (или "гетероарил" или "гетероароматический") группы (например, пиридин). Термин включает моноциклические или полициклические с конденсированными кольцами (т.е. кольца, которые имеют общие соседние пары атомов углерода) группы. Термин "карбоциклический" относится к соединению, которое содержит одну или более ковалентно замкнутых кольцевых структур, и атомы, образующие основу кольца, все являются атомами углерода. Данный термин, таким образом, различает карбоциклические от гетероциклических колец, в которых основа кольца содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода.

Термин "связь" или "простая связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя группировками, когда атомы, соединенные связью, считаются частью большей подструктуры.

"Циано" группа относится к группе -CN.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому радикалу, который содержит только углерод и водород и может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 10 кольцевых атомов. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают следующие группировки:



и тому подобное.

Термин "сложный эфир" относится к химической группировке с формулой -COOR, где R выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связан через кольцевой атом углерода) и гетероалициклила (связан через кольцевой атом углерода). Любой гидроксильный или карбоксильный боковой

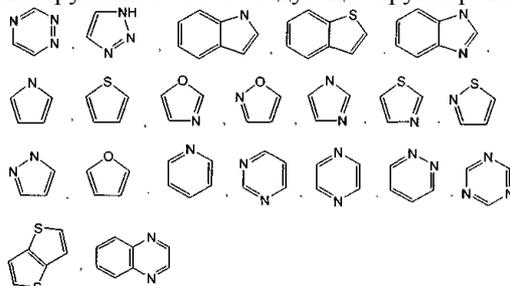
цепь на соединениях, описанных в данном изобретении, могут быть этерифицированы. Методики и конкретные группы для образования таких сложных эфиров известны специалисту в данной области техники и могут быть легко найдены в справочной литературе, такой как Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, которая включена в данное описание посредством ссылки во всей полноте.

Термин "галогено" или, альтернативно, "галоген" означает фторо, хлоро, бромо или йодо.

Термины "галогеноалкил," "галогеноалкенил," "галогеноалкинил" и "галогеноалкокси" включают структуры алкил, алкенил, алкинил и алкокси, которые замещены одной или более галогеногруппами или их комбинациями. Термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают галогеноалкильные и галогеноалкоксигруппы соответственно, в которых галогено представляет собой фтор.

Термины "гетероалкил", "гетероалкенил" и "гетероалкинил" включают возможно замещенные алкильные, алкенильные и алкинильные радикалы, которые имеют один или более атомов скелетной цепи, выбранных из атома, отличного от углерода, например кислорода, азота, серы, фосфора или их комбинаций.

Термины "гетероарил" или, альтернативно, "гетероароматический" относятся к арильной группе, которая включает один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. N-содержащая "гетероароматическая" или "гетероарильная" группировка относится к ароматической группе, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов кольца представляет собой атом азота. Полициклическая гетероарильная группа может быть конденсированной или неконденсированной. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают следующие группировки:

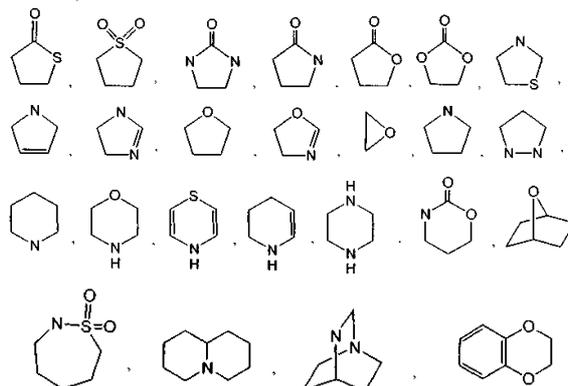


и тому подобное.

Термин "гетероцикл" относится к гетероароматическим и гетероалициклическим группам, содержащим от одного до четырех гетероатомов, каждый выбран из O, S и N, где каждая гетероциклическая группа имеет от 4 до 10 атомов в своей кольцевой системе, и при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух соседних атомов O или S. Неароматические гетероциклические группы включают группы, имеющие только 4 атома в своей кольцевой системе, но ароматические гетероциклические группы должны иметь по меньшей мере 5 атомов в своей кольцевой системе. Гетероциклические группы включают бензо-конденсированные кольцевые системы. Примером 4-членной гетероциклической группы является азетидинил (производное азетидина). Примером 5-членной гетероциклической группы является тиазолил. Примером 6-членной гетероциклической группы является пиридил и примером 10-членной гетероциклической группы является хинолинил. Примерами неароматических гетероциклических групп являются пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидропиридинил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3Н-индолил и хинолизинил. Примерами ароматических гетероциклических групп являются пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиadiaзолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Вышеупомянутые группы, как производные групп, перечисленных выше, могут быть C-присоединенными или N-присоединенными, где такое возможно. Например, группа, являющаяся производной пиррола, может представлять собой пиррол-1-ил (N-присоединенная) или пиррол-3-ил (C-присоединенная). Далее, группа, являющаяся производной имидазола, может представлять собой имидазол-1-ил или имидазол-3-ил (обе N-присоединенные) либо имидазол-2-ил, имидазол-4-ил или имидазол-5-ил (все C-присоединенные). Гетероциклические группы включают бензо-конденсированные кольцевые системы и кольцевые системы, замещенные одной или двумя оксо (=O) группировками, такие как пирролидин-2-он.

"Гетероалициклическая" группа относится к циклоалкильной группе, которая включает по меньшей

мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы. Радикалы могут быть конденсированы с арилом или гетероарилом. Иллюстративные примеры гетероциклоалкильных групп, также называемых как неароматические гетероциклы, включают



и тому подобное. Термин "гетероалициклический" также включает все кольцевые формы углеводов, включая, но не ограничиваясь, моносахариды, дисахариды и олигосахариды.

Термин "-членное кольцо" может охватывать любую циклическую структуру. Термин "-членное" предназначен для обозначения числа скелетных атомов, которые составляют кольцо. Таким образом, например, циклогексил, пиридин, пиран и тиопиран представляют собой 6-членные кольца, и циклопентил, пиррол, фуран и тиофен представляют собой 5-членные кольца.

Группа "изоцианато" относится к группе $-NCO$.

Группа "изотиоцианато" относится к группе $-NCS$.

Группа "меркаптил" относится к группе (алкил)S-

Термин "группировка" относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические группировки часто считают химическими объектами, вставленными в или присоединенными к молекуле.

Группа "сульфинил" относится к $-S(=O)-R$, где R выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связан через кольцевой атом углерода) и гетероалициклила (связан через кольцевой атом углерода).

Группа "сульфонил" относится к $-S(=O)_2-R$, где R выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связан через кольцевой атом углерода) и гетероалициклила (связан через кольцевой атом углерода).

Группа "тиоцианато" относится к группе $-CNS$.

Термин "возможно замещенный" или "замещенный" означает, что группа, о которой идет речь, может быть замещена одной или более дополнительными группами, индивидуально и независимо выбранными из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклила, гидрокси, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона, циано, галогено, карбонила, тиокарбонила, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, пергалогеноалкила, перфторалкила, силила и amino, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, и их защищенных производных. Например, возможный заместитель может представлять собой L_sR_s , где каждый L_s независимо выбран из связи, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-(\text{замещенный или незамещенный } C_1-C_6\text{алкил})$ или $-(\text{замещенный или незамещенный } C_2-C_6\text{алкенил})$; и каждый R_s независимо выбран из H, групп (замещенный или незамещенный низший алкил), (замещенный или незамещенный низший циклоалкил), гетероарила или гетероалкила. Защитные группы, которые могут образовывать защищенные производные вышеуказанных заместителей, известны специалисту в данной области техники и могут быть найдены в справочной литературе, такой как Greene and Wuts, выше.

Соединения, представленные в данном изобретении, могут иметь один или более стереоцентров, и каждый центр может существовать в R- или S-конфигурации. Соединения, представленные в данном изобретении, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Стереизомеры могут быть получены, при желании, способами, известными из уровня техники, например разделением стереоизомеров с помощью хиральных хроматографических колонок.

Способы и препараты, описанные в данном изобретении, включают применение кристаллических форм (также известных как полиморфы) или фармацевтически приемлемых солей соединений, имеющих структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I). Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в данном изобретении. Кроме того, соединения, описанные в данном изобретении, могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Сольватированные формы соединений, представленных в данном изобретении, также считаются раскрытыми в данном изобретении.

Некоторая фармацевтическая терминология.

Термин "приемлемый" в отношении препарата, композиции или ингредиента, при использовании в данном изобретении, означает не оказывающий длительного вредного эффекта на общее состояние здоровья субъекта, подвергаемого лечению.

Термин "агонист," при использовании в данном изобретении, относится к молекуле, такой как соединение, лекарство, ферментный активатор или модулятор гормона, которая улучшает активность другой молекулы или активность рецепторного сайта.

Термин "антагонист," при использовании в данном изобретении, относится к молекуле, такой как соединение, лекарство, ферментный ингибитор или модулятор гормона, которая снижает или предотвращает действие другой молекулы или активность рецепторного сайта.

Термин "астма", при использовании в данном изобретении, относится к любому расстройству легких, характеризующемуся изменениями в потоке воздуха в легких, связанными с сужением дыхательных путей, вызванным любой причиной (наследственной, приобретенной или обеими; аллергической или неаллергической). Термин "астма" может быть использован с одним или более прилагательными для указания причины.

Термин "заболевание костной системы", при использовании в данном изобретении, относится к заболеванию или состоянию костей, включая, но не ограничиваясь, аномальную реконструкцию костей, разрежение костей и улучшение костей, остеопению, остеопороз, остеопения, остеопороз и болезнь Педжета [Garcia, "Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in vitro and in vivo", *J Bone Miner Res.*, 1996, 11:1619-27].

Термин "сердечно-сосудистое заболевание," при использовании в данном изобретении, относится к заболеваниям, поражающим сердце или кровеносные сосуды, или и то, и другое, включая, но не ограничиваясь: аритмию; атеросклероз и его осложнения; стенокардию; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; сердечную или сосудистую аневризму; васкулит, удар; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; реперфузионное повреждение вследствие ишемии головного мозга, сердца или другого органа или ткани; эндотоксический, хирургический или травматический шок; гипертензию, заболевание сердечных клапанов, сердечную недостаточность, аномальное кровяное давление; шок; вазоконстрикцию (включая связанную с мигренями); патологии сосудов, воспаление, недостаточность, ограниченную отдельным органом или тканью [Lotzer K. et al., "The 5-lipoxygenase pathway in arterial wall biology and atherosclerosis", *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1736:30-7; Helgadottir A. et al., "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 C.E., Evans J.F. et al., "Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor", *J Biol Chem.*, 2000, Sep. 29; 275(39):30531-6].

Термин "рак", при использовании в данном изобретении, относится к аномальному росту клеток, которые имеют тенденцию к пролиферации неконтролируемым путем и, в некоторых случаях, метастазировать (распространяться). Типы рака включают, но не ограничиваются, солидные опухоли (такие как опухоли мочевого пузыря, кишечника, головного мозга, молочной железы, эндометрия, сердца, почки, легкого, лимфатической ткани (лимфома), яичника, поджелудочной железы или другого эндокринного органа (щитовидной железы), простаты, кожи (меланома) или гематологические опухоли (такие как лейкозы) [Ding X.Z. et al., "A novel anti-pancreatic cancer agent, LY293111", *Anticancer Drugs.*, 2005, Jun.; 16(5):467-73; Review; Chen X. et al., "Overexpression of 5-lipoxygenase in rat and human esophageal adenocarcinoma and inhibitory effects of zileuton and celecoxib on carcinogenesis", *Clin Cancer Res.*, 2004, Oct. 1; 10(19):6703-9].

Термин "носитель," при использовании в данном изобретении, относится к относительно нетоксичным химическим соединениям или агентам, которые помогают включению соединения внутрь клеток или тканей.

Термины "совместное введение" или подобные, при использовании в данном изобретении, означают введение выбранных терапевтических агентов отдельному пациенту и включают режимы лечения, при которых агенты вводят одним и тем же или другим путем введения, либо в одно и то же или разное время.

Термин "дерматологическое заболевание," при использовании в данном изобретении, относится к заболеванию кожи. Такие дерматологические заболевания включают, но не ограничиваются, пролиферативные или воспалительные заболевания кожи, такие как атопический дерматит, буллезные расстройства, коллагенозы, контактный экзематозный дерматит, болезнь Кавасаки, розовые угри, синдром Шегрена-Ларссона, крапивницу [Wedi B. et al., "Pathophysiological role of leukotrienes in dermatological diseases: potential therapeutic implications", *BioDrugs.*, 2001; 15(11):729-43].

Термин "разбавитель" относится к химическим соединениям, которые используют для разбавления интересующего соединения перед доставкой. Разбавители также могут быть использованы для стабилизации соединений, так как они могут обеспечить более стабильные условия окружения. Соли, растворенные в буферных растворах (которые также могут обеспечивать контроль pH или сохранение), используют как разбавители в данной области техники, включая, но не ограничиваясь, физиологический раствор, забуференный фосфатом.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество," при использо-

вании в данном изобретении, относятся к достаточному количеству вводимого агента или соединения, которое будет облегчать до некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, которое лечат. Результатом может быть ослабление и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений представляет собой количество композиции, включающей соединение, раскрытое в данном изобретении, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания. Походящее "эффективное" количество в любом индивидуальном случае может быть определено с использованием методик, таких как исследование нарастания дозы.

Термины "улучшать" или "улучшающий", при использовании в данном изобретении, означают повышение или пролонгирование либо силы, либо длительности желаемого эффекта. Таким образом, в отношении улучшения эффекта терапевтических агентов термин "улучшающий" относится к способности повышать или пролонгировать либо силу, либо длительность эффекта других терапевтических агентов на систему. "Улучшающее эффективное количество," при использовании в данном изобретении, относится к количеству, достаточному для усиления эффекта другого терапевтического агента в желаемой системе.

Термин "ферментивно отщепляемый линкер," при использовании в данном изобретении, относится к нестабильным или разрушаемым связям, которые могут быть разрушены одним или более ферментами.

Термины "фиброз" или "фиброзное расстройство," при использовании в данном изобретении, относятся к состояниям, которые следуют за острым или хроническим воспалением и связаны с аномальной аккумуляцией клеток и/или коллагена и включают, но не ограничены, фиброз индивидуальных органов или тканей, таких как сердце, почка, суставы, легкое или кожа, и включает такие расстройства, как идиопатический легочный фиброз и криптогенный фиброзный альвеолит [Charbeneau R.P. et al., "Eicosanoids: mediators and therapeutic targets in fibrotic lung disease", Clin Sci (Lond), 2005, Jun.; 108(6):479-91].

Термин "ятрогенный" означает лейкотриен-зависимое или лейкотриен-опосредованное состояние, расстройство или заболевание, возникшее или ухудшенное в результате медицинского или хирургического вмешательства.

Термин "воспалительные заболевания" относится к таким заболеваниям или состояниям, которые характеризуются одним или более признаками боли (dolor, от образования токсичных веществ и стимуляции нервов), жара (calor, от расширения сосудов), покраснения (rubor, от расширения сосудов и повышенного кровотока), припухлости (tumor, от избыточного притока или ограниченного оттока жидкости) и потери функции (functio laesa, которая может быть частичной или полной, временной или постоянной). Воспаление принимает множество форм и включает, но не ограничено, воспаление, представляющее собой одно или более из следующего: острое, спаечное, атрофическое, катаральное, хроническое, циррозное, диффузное, диссеминированное, экссудативное, фибриновое, фиброзное, фокальное, гранулематозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интерстициальное, облитеративное, паренхиматозное, пластическое, серозное, простое, специфическое, подострое, гнойное, токсическое, травматическое и/или язвенное. Воспалительные заболевания далее включают, но не ограничены ими, заболевания, поражающие кровеносные сосуды (полиартериит, височный артериит); суставы (артриты: кристаллический, остео-, псориазический, реактивный, ревматоидный, Рейтера); желудочно-кишечный тракт (болезнь); кожу (дерматит); или множество органов или тканей (системная красная волчанка) [Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, Kasper D.L., et al., Editors; McGraw-Hill, publishers].

Термин "интерстициальный цистит" относится к расстройству, характеризующемуся дискомфортом в нижней части живота, частым и иногда болезненным мочеиспусканием, которое не вызвано анатомическими патологиями, инфекцией, токсинами, травмой или опухолями [Bouchelouche K. et al., "The cysteinyl leukotriene D4 receptor antagonist montelukast treatment of interstitial cystitis", J Urol, 2001; 166:1734].

Термин "лейкотриен-переносимые медиаторы", при использовании в данном изобретении, относится к молекулам, которые могут образовываться у пациента, что может являться результатом избыточной продукции лейкотриеновой стимуляции клеток, таким как, например, LTB₄, LTC₄, LTE₄, цистеинил-лейкотриены, моноцитарный воспалительный белок (MIP-1 α), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-13 (IL-13), моноцитарный белок-хемоаттрактант (MCP-1), растворимая молекула межклеточной адгезии (sICAM; растворимая ICAM), миелопероксидаза (MPO), эозинофильная пероксидаза (EPO) и общие молекулы воспаления, такие как интерлейкин-6 (IL-6), С-реактивный белок (CRP) и сывороточный амилоидный белок А (SAA).

Термин "лейкотриен-связанные медиаторы", при использовании в данном изобретении, относится к молекулам, которые могут образовываться у пациента, что может являться результатом избыточной продукции лейкотриеновой стимуляции клеток, таким как, например, LTB₄, LTC₄, LTE₄, цистеинил-лейкотриены, моноцитарный воспалительный белок (MIP-1 α), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-13 (IL-13), моноцитарный белок-хемоаттрактант (MCP-1), растворимая молекула межклеточной адгезии (sICAM; растворимая ICAM), миелопероксидаза (MPO), эозинофильная пероксидаза

(EPO) и общие молекулы воспаления, такие как интерлейкин-6 (IL-6), С-реактивный белок (CRP) и сывороточный амилоидный белок А (SAA).

Термин "лейкотриен-зависимый", при использовании в данном изобретении, относится к состояниям или расстройствам, которые не развились бы или развились не до такой степени в отсутствие одного или более лейкотриенов.

Термин "лейкотриен-опосредованный", при использовании в данном изобретении, относится к состояниям или расстройствам, которые маловероятно имели бы место в отсутствие лейкотриенов, но могут иметь место в присутствии одного или более лейкотриенов.

Термин "лейкотриен-чувствительный пациент", при использовании в данном изобретении, относится к пациенту, которого идентифицировали либо по генотипу FLAP гаплотипов, либо генотипу одного или более других генов пути биосинтеза лейкотриенов, и/или по фенотипу пациентов либо по предыдущему положительному клиническому ответу на другой лейкотриеновый модулятор, включая, например, зилейтон (Zyflo™), монтелукаст (Singulair™), пранлукаст (Onop™), зафирлукаст (Accolate™), либо по их профилю лейкотриен-переносимых медиаторов, которые указывают на избыточную лейкотриеновую стимуляцию воспалительных клеток, как вероятно положительный ответ на терапию модуляторами лейкотриенов.

Термины "набор" и "производственное изделие" используют как синонимы.

"Метаболит" соединения, раскрытого в данном изобретении, представляет собой производное такого соединения, которое образуется, когда соединение подвергается метаболизму. Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, которое образуется, когда соединение подвергается метаболизму. Термин "подвергаться метаболизму," при использовании в данном изобретении, относится к сумме процессов (включая, но не ограничиваясь, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых конкретное вещество изменяется организмом. Таким образом, ферменты могут производить специфические структурные изменения соединения. Например, цитохром P450 катализирует ряд окислительных и восстановительных реакций, тогда как уридиндифосфат-глюкурозилтрансфераза катализирует перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Дополнительную информацию по метаболизму можно найти в *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996). Метаболиты соединений, раскрытых в данном изобретении, можно идентифицировать либо путем введения соединений в организм хозяина и анализа образца ткани от хозяина, либо инкубированием соединений с клетками печени *in vitro* и анализом полученных соединений. Оба способа хорошо известны в данной области техники.

Термин "модулировать," при использовании в данном изобретении, означает взаимодействие с мишенью либо непосредственно, либо опосредованно, так чтобы изменить активность мишени, включая, например, улучшение активности мишени, ингибирование активности мишени, ограничение активности мишени или пролонгирование активности мишени.

Термин "модулятор," при использовании в данном изобретении, относится к молекуле, которая взаимодействует с мишенью либо непосредственно, либо опосредованно. Взаимодействия включают, но не ограничиваются, взаимодействия агониста и антагониста.

Термины "нейродегенеративное заболевание" или "расстройство нервной системы," при использовании в данном изобретении, относятся к состояниям, которые изменяют структуру или функцию головного мозга, спинного мозга или периферической нервной системы, включая, но не ограничиваясь, болезнь Альцгеймера, отек мозга, церебральную ишемию, рассеянный склероз, нейропатии, болезнь Паркинсона, расстройства, обнаруживаемые после тупой или хирургической травмы (включая послеоперационную когнитивную дисфункцию и повреждение спинного мозга или мозгового ствола), а также неврологические аспекты расстройств, такие как дегенеративную болезнь дисков и ишиас. Сокращение "ЦНС" относится к расстройствам центральной нервной системы, т.е. головного мозга и спинного мозга [Sugaya K., et al., "New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer's disease", *Jpn J Pharmacol.*, 2000, Feb.; 82(2):85-94; Yu G.L., et al., "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 W.P., et al., "Neuroprotective effect of ONO-1078, a leukotriene receptor antagonist, on focal cerebral ischemia in rats", *Ada Pharmacol Sin.*, 2002, Oct.; 23(10):871-7].

Термины "глазное заболевание" или "офтальмологическое заболевание," при использовании в данном изобретении, относятся к заболеваниям, которые поражают глаз или глаза и также потенциально окружающие ткани. Глазные или офтальмологические заболевания включают, но не ограничиваются, конъюнктивит, ретинит, склерит, увеит, аллергический конъюнктивит, весенний конъюнктивит, папиллярный конъюнктивит [Toriyama S., "Effects of leukotriene B4 receptor antagonist on experimental autoimmune uveoretinitis in rats", *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2000, Jun.; 104(6):396-40 [Chen F., et al., "Treatment of S antigen uveoretinitis with lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitors", *Ophthalmic Res.*, 1991; 23(2):84-91].

"Фармацевтически приемлемый," при использовании в данном изобретении, относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не влияет на биологическую активность или свойства со-

единения и относительно нетоксично, т.е. это вещество может быть введено индивидууму без нежелательных биологических эффектов или пагубного взаимодействия с любым компонентом композиции, в которой оно содержится.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к препарату соединения, который не вызывает значительного раздражения организма, в который его вводят, и не влияет на биологическую активность и свойства соединения. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены взаимодействием соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), с кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли могут также быть получены взаимодействием соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, такая как соль натрия или соль калия, соль щелочно-земельного металла, такая как соль кальция или соль магния, соль органического основания, такого как дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис-(гидроксиметил)метиламин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и тому подобное, или другими способами, известными в данной области техники.

Термин "фармацевтическая комбинация", при использовании в данном изобретении, означает продукт, полученный при смешивании или комбинировании более чем одного ингредиента и включает как постоянные, так и непостоянные комбинации активных ингредиентов. Термин "постоянные комбинации" означает, что активные ингредиенты, например соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I) и совместно вводимый агент, оба вводят пациенту одновременно в форме единой субстанции или дозировки. Термин "непостоянные комбинации" означает, что активные ингредиенты, например соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I) и совместно вводимый агент, вводят пациенту в виде отдельных субстанций либо совместно, одновременно или последовательно без специфических временных интервалов, где такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо к "коктейльной" терапии, например введению трех или более активных ингредиентов.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или эксципиенты. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь: внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

"Пролекарство" относится к агенту, который превращается в исходное лекарство *in vivo*. Пролекарства часто являются полезными, в некоторых ситуациях, они могут быть введены легче, чем исходное лекарство. Например, они могут обладать биодоступностью при пероральном введении, тогда как исходное лекарство не обладает. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарством. Неограничивающим примером пролекарства может быть соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I), которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарства") для облегчения прохождения через клеточную мембрану, где водная растворимость является нежелательной для подвижности, а затем метаболически гидролизуют до карбоновой кислоты, активной субстанции, внутри клетки, где водная растворимость является желательной. Дополнительным примером пролекарства может быть короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизирует для высвобождения активной группировки.

Термин "респираторное заболевание," при использовании в данном изобретении, относится к заболеваниям, поражающим органы, вовлеченные в процесс дыхания, такие как нос, глотка, гортань, трахея, бронхи и легкие. Респираторные заболевания включают, но не ограничиваются, астму, респираторный дистресс-синдром легких и аллергическую (приобретенную) астму, неаллергическую (наследственную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, астму, вызванную аллергеном, астму, вызванную аспирином, астму, вызванную физической нагрузкой, изокапническую гипервентиляцию легких, астму, начавшуюся в раннем возрасте, астму, начавшуюся в зрелом возрасте, кашлевой вариант астмы, профессиональную астму, стероид-резистентную астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, постоянный аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, включая хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз, и гипоксию [Evans J.F., "The Cysteinyl Leukotriene (CysLT) Pathway in Allergic Rhinitis", *Allergology International*, 2005; 54:187-90; Kemp J.P., "Leukotriene receptor antagonists treatment of asthma", *IDrugs*, 2000, Apr.; 3(4):430-41; Riccioni G., et al., "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].

Термин "субъект" или "пациент" включает млекопитающих и немлекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются, любых представителей класса Млекопитающих: людей, приматов, отличных от человека, таких как шимпанзе, и других видов приматов и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных,

таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и тому подобное. Примеры немлекопитающих включают, но не ограничиваются, птиц, рыб и тому подобное. В одном воплощении способов и композиций, предложенных в данном изобретении, млекопитающее является человеком.

Термины "лечить" или "лечение," при использовании в данном изобретении, включают облегчение, уменьшение или ослабление симптомов заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, улучшение или предупреждение метаболических причин, лежащих в основе симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например задержка развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывание регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния или профилактически, и/или терапевтически.

Другие задачи, признаки и преимущества способов и композиций, описанных в данном изобретении, будут очевидны из следующего далее подробного описания изобретения. Следует понимать, однако, что подробное описание и конкретные примеры, указывающие на конкретные воплощения, приведены исключительно с иллюстративной целью, так как различные изменения и модификации в пределах объема изобретения будут очевидны специалисту в данной области техники из подробного описания изобретения. Все ссылки, приведенные в данном изобретении, включая патенты, заявки на патенты и публикации, включены в данное описание во всей полноте путем ссылки.

Иллюстративная биологическая активность.

Лейкотриены (LT) являются сильными сократительными и воспалительными медиаторами, образующимися при высвобождении арахидоновой кислоты из клеточных мембран и превращении в лейкотриены путем действия 5-липоксигеназы, протеина, активирующего 5-липоксигеназу, LTA₄-гидролазы и LTC₄-синтазы. Метаболический путь синтеза лейкотриенов, или путь синтеза 5-липоксигеназы, включает в себя серию ферментативных реакций, в которых арахидоновая кислота превращается в лейкотриен LTB₄, или цистеинил-лейкотриены, LTC₄, LTD₄ и LTE₄. Путь синтеза главным образом происходит в ядерной оболочке и описан, см., например, Wood, J.W. et al., *J. Exp. Med.*, 178: 1935-1946, 1993; Peters-Golden, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157:S227-S232, 1998; Drazen, et al., ed. *Five-Lipoxygenase Products in Asthma, Lung Biology in Health and Disease Series*, vol. 120, Chs. 1, 2 и 7, Marcel Dekker, Inc. NY, 1998. Протеиновые компоненты, предназначенные для пути синтеза лейкотриенов, включают 5-липоксигеназу (5-LO), протеин, активирующий 5-липоксигеназу, LTA₄-гидролазу и LTC₄-синтазу. Синтез лейкотриенов описан в литературе, например, у Samuelsson et al., *Science*, 220, 568-575, 1983; Peters-Golden, "Cell Biology of the 5-Lipoxygenase Pathway", *Am J. Respir. Crit Care Med.*, 157:S227-S232 (1998). Лейкотриены синтезируются непосредственно из арахидоновой кислоты различными клетками, включая эозинофилы, нейтрофилы, базофилы, лимфоциты, макрофаги, моноциты и тучные клетки. Избыток LTA₄, например, из активированного нейтрофила может проникнуть в клетку трансклеточным путем. Большинство клеток организма имеют LTA₄-гидролазу и, таким образом, могут образовывать LTB₄. Тромбоциты и эндотелиальные клетки имеют LTC₄-синтазу и, таким образом, могут образовывать LTC₄ при наличии LTA₄ из трансклеточного пути.

Арахидоновая кислота представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту и присутствует главным образом в мембранах клеток организма. После презентации воспалительных раздражителей с внешней стороны клетки кальций высвобождается и связывается с фосфолипазой A₂ (PLA₂) и 5-LO.

Клеточная активация приводит к транслокации PLA₂ и 5-LO из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум и/или ядерные мембраны, где в присутствии FLAP высвободившаяся арахидоновая кислота превращается через промежуточное соединение 5-HPETE в эпоксид LTA₄. В зависимости от типа клеток LTA₄ может немедленно превращаться в LTC₄ с помощью ядерно-связанной LTC₄-синтазы или в LTB₄ под действием цитозольной LTA₄-гидролазы. LTB₄ экспортируется из клеток посредством до сих пор не охарактеризованного транспортера и может активировать другие клетки или клетку, в которой он образовался, посредством связывания с высокой аффинностью с одним из двух рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCRs), а именно BLT₁R или BLT₂R. LTC₄ экспортируется в кровь через MRP-1-анионный насос и быстро превращается в LTD₄ под действием γ -глутамилтранспептидазы, и LTD₄ затем превращается в LTE₄ под действием дипептидаз. LTC₄, LTD₄ и LTE₄ вместе называют цистеинил-лейкотриены (или ранее как медленно реагирующее вещество анафилаксии, SRS-A). Цистеинил-лейкотриены активируют другие клетки или клетки, в которых они образовались, через связывание с высокой аффинностью с одним из двух GPCRs, а именно CysLT₁R или CysLT₂R. CysLT₁-рецепторы обнаружены в эозинофилах, нейтрофилах, макрофагах, тучных клетках, В-лимфоцитах и гладких мышцах дыхательных путей человека и вызывают бронхоконстрикцию; Zhu et al., *Am J Respir Cell Mol Biol*, Epub Aug., 25 (2005). CysLT₂-рецепторы расположены в эозинофилах, макрофагах, тучных клетках дыхательных путей человека в легочной сосудистой сети человека Figueroa et al., *Clin Exp Allergy*, 33:1380-1388 (2003).

Вовлеченность лейкотриенов в заболевания и состояния.

Вовлеченность лейкотриенов в заболевания описана подробно в литературе; см., например, Busse, *Clin. Exp. Allergy*, 26:868-79, 1996; O'Byrne, *Chest* 111 (Supp. 2): 27S-34S, 1977; Sheftell, F.D., et al., *Headache*, 40:158-163, 2000; Klickstein et al., *J. Clin. Invest.*, 66:1166-1170, 1950; Davidson et al., *Ann. Rheum.*

Dis., 42:677-679, 1983. Лейкотриены вызывают заметные воспалительные ответные реакции в коже человека. Доказательство вовлечения лейкотриенов в заболевания человека обнаружено при псориазе, когда в псориазических повреждениях были обнаружены лейкотриены (Kragballe et al., Arch. Dermatol., 119:548-552, 1983).

Например, как предполагали, воспалительные ответы отражают три типа изменений в локальных кровеносных сосудах. Главное изменение заключается в увеличении диаметра сосудов, что приводит к увеличению локального кровотока и повышению температуры, покраснению и снижению скорости кровотока, особенно вдоль поверхности малых кровеносных сосудов. Второе изменение заключается в активации эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносные сосуды, для экспрессии молекул адгезии, которые способствуют связыванию циркулирующих лейкоцитов крови. Комбинация замедленного кровотока и индуцированных адгезионных молекул позволяет лейкоцитам прикрепляться к эндотелию и мигрировать в ткани, процесс, известный как трансудация. Эти изменения инициируются цитокинами и лейкотриенами, продуцируемыми активированными макрофагами. Как только воспаление началось, первыми клетками, привлекаемыми к месту инфекции, обычно оказываются нейтрофилы. За ними следуют моноциты, которые дифференцируются в тканевые макрофаги. На более поздних стадиях воспаления в инфицированное место проникают другие лейкоциты, такие как эозинофилы и лимфоциты. Третье главное изменение в локальных кровеносных сосудах заключается в увеличении сосудистой проницаемости. Вместо того, чтобы быть тесно прикрепленными друг к другу, эндотелиальные клетки, выстилающие кровеносные сосуды, становятся разделенными, что приводит к выходу жидкости и белков из крови и их локальной аккумуляции в ткани (см. Janeway, et al., Immunobiology: the immune system in health and disease, 5th ed., Garland Publishing, New York, 2001).

LTB₄ вызывает относительно слабые сокращения изолированной паренхимы трахеи и легких, и эти сокращения блокируются частично ингибиторами циклооксигеназы, предполагая, что сокращения являются вторичными по отношению к высвобождению простагландинов. Однако, как было показано, LTB₄ является сильным хемотаксическим агентом для эозинофилов и предшественником тучных клеток, и LTB₄-рецептор BLT1-/- лишённая мышь защищена от эозинофильного воспаления и опосредованной T-клетками аллергической гиперреактивности дыхательных путей; Miyahara et al. J Immunol, 174:4979-4784 (Weller et al. J Exp Med, 201:1961-1971 (2005)).

Лейкотриен C₄ и D₄ являются сильными агентами сокращения гладкой мускулатуры, вызывающие бронхоконстрикцию у ряда видов, включая человека (Dahlen et al., Nature, 288:484-486, 1980). Эти соединения обладают сильными гемодинамическими эффектами, сужая коронарные кровеносные сосуды и приводя к снижению продуктивности минутного сердечного выброса (Marone et al., in Biology of Leukotienes, ed. By R. Levi and R.D. Krell, Ann. New York Acad. Sci., 524:321-333, 1988). Лейкотриены также действуют как вазоконстрикторы, однако, существуют значительные отличия для разного сосудистого ложа. Есть данные, предполагающие, что лейкотриены вносят вклад в сердечное реперфузионное повреждение вследствие миокардиальной ишемии (Barst and Mullane, Eur. J. Pharmacol., 114: 383-387, 1985; Sasaki et al., Cardiovasc. Res., 22: 142-148, 1988). LTC₄ и LTD₄ непосредственно увеличивают сосудистую проницаемость вероятно путем обеспечения ретракции капиллярных эндотелиальных клеток через активацию CysLT₂-рецептора и возможно других пока неопределенных CysLT-рецепторов [Lotzer et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 23: e32-36 (2003)]. LTB₄ улучшает атеросклеротическое прогрессирование в двух атеросклеротических мышинных моделях, а именно у мышей с дефицитом рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDLr-/-) и мышей с дефицитом аполипопротеина E (ApoE-/-) (Aiello et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 22:443-449 (2002); Subbarao et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol., 24:369-375 (2004); Heller et al. Circulation 112:578-586 (2005). Также было показано, что LTB₄ увеличивает человеческий белок-хемоаттрактант моноцитов (MCP-1), известный усилитель прогрессирования атеросклероза (Huang et al. Aterioscler Thromb Vasc Biol., 24:1783-1788 (2004).

Роль FLAP в метаболическом пути синтеза лейкотриенов является значительной, поскольку FLAP во взаимодействии с 5-липоксигеназой выполняет первую стадию в пути синтеза лейкотриенов. Поэтому путь синтеза лейкотриенов обеспечивает ряд мишеней для соединений, полезных в лечении лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний, включая, например, сосудистые и воспалительные расстройства, пролиферативные заболевания и расстройства, не связанные с раком.

Лейкотриен-зависимые или лейкотриен-опосредованные состояния, которые лечат с использованием способов, соединений, фармацевтических композиций и лекарственных средств, описанных в данном изобретении, включают, но не ограничиваются, заболевания и расстройства костной системы, сердечно-сосудистые заболевания и расстройства, воспалительные заболевания и расстройства, дерматологические заболевания и расстройства, глазные заболевания и расстройства, рак и другие пролиферативные заболевания и расстройства, респираторные заболевания и расстройства и расстройства, не связанные с раком.

Варианты лечения.

Лейкотриены, как известно, участвуют в воспалении дыхательных путей пациентов с астмой. Антагонисты CysLT₁-рецептора, такие как монтелукаст (Singulair™), как было показано, являются эффективными при астме и аллергическом рините [Reiss et al. Arch Intern Med, 158:1213-1220 (1998); Phillip et al.

Clin Exp Allergy, 32:1020-1028 (2002)]. Также было показано, что CysLT₁R-антагонисты пранлукаст (OnonTM) и зафирлукаст (AccolateTM) являются эффективными при астме.

Был разработан ряд лекарств для ингибирования образования лейкотриенов, включая ингибитор 5-липоксигеназы zileйтон (ZyfloTM), который проявляет эффективность при астме, Israel et al. *Ann Intern Med.*, 119:1059-1066 (1993). Ингибитор 5-липоксигеназы ZD2138 проявил эффективность в ингибировании понижения FEV₁ при астме, вызванной аспирином, Nasser et al., *Thorax*, 49; 749-756 (1994). Следующие ингибиторы синтеза лейкотриенов проявили эффективность при астме: МК-0591, специфический ингибитор протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP), Brideau, et al., *Ca. J. Physiol. Pharmacol.*, 70:799-807 (1992), МК-886, специфический ингибитор протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP), Friedman et al. *Am Rev Respir Dis.*, 147: 839-844 (1993), и BAY X1005, специфический ингибитор протеина, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP), Fructmann et al., *Agents Actions*, 38: 188-195 (1993).

Ингибирование FLAP будет снижать LTB₄ из моноцитов, нейтрофилов и других клеток, вовлеченных в сосудистое воспаление и, таким образом, снижать прогрессирование атеросклероза. Было показано, что ингибитор FLAP МК-886 снижает сосудосуживающую ответную реакцию после ангиопластики в модели повреждения сонной артерии у свиньи, Provost et al. *Brit J Pharmacol*, 123: 251-258 (1998). Также было показано, что МК-886 подавляет гиперплазию внутренней оболочки бедренной артерии в крысиной фотохимической модели эндотелиального повреждения, Kondo et al. *Thromb Haemost*, 79:635-639 (1998). Было показано, что ингибитор 5-липоксигеназы zileйтон снижает почечную ишемию в мышинной модели, Nimesh et al., *Mol. Pharm*, 66:220-227 (2004).

Модуляторы FLAP используют для лечения ряда заболеваний или состояний, включая, например, (1) воспаление (см., например, Leff A.R. et al., "Discovery of leukotrienes and the development of antileukotriene agents", *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001; 86 (Suppl 1) 4-8; Riccioni G., et al., "Advances in therapy with antileukotriene drugs", *Ann Clin Lab Sci.*, 2004, 34(4):379-870; (2) респираторные заболевания, включая астму, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (приобретенную) астму, неаллергическую (наследственную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, астму, вызванную аллергеном, астму, вызванную аспирином, астму, вызванную физической нагрузкой, изокапническую гипервентиляцию легких, астму, начавшуюся в раннем возрасте, астму, начавшуюся в зрелом возрасте, кашлевой вариант астмы, профессиональную астму, стероид-резистентную астму, сезонную астму (см., например, Riccioni et al., *Ann. Clin. Lab. Sci.*, v. 34, 379-387 (2004)); (3) хроническую обструктивную болезнь легких, включая хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз (см., например, Kostikas K. et al., "Leukotriene V4 in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma", *Chest*, 2004; 127:1553-9); (4) повышенную секрецию слизи и/или отек при заболевании или состоянии (см., например, Shahab R. et al., "Prostaglandins, leukotrienes, and perennial rhinitis", *J Laryngol Otol.*, 2004; 118; 500-7); (5) вазоконстрикцию, атеросклероз и его последствия миокардиальную ишемию, инфаркт миокарда, аневризму аорты, васкулит и удар (см., например, Jala et al., *Trends in Immunol.*, v. 25, 315-322 (2004) и Mehrabian et al., *Curr. Opin. Lipidol.*, v. 14, 447-457 (2003)); (6) уменьшение реперфузионного повреждения органа вследствие ишемии органа и/или эндотоксического шока (см., например, Matsui N., et al., "Protective effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ardisiaquinone A on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats", *Planta Med.*, 2005, Aug.; 71(8):717-20); (7) уменьшение констрикции кровеносных сосудов (см., например, Stanke-Labesque F. et al., "Inhibition of leukotriene synthesis with МК-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); (8) снижение или предупреждение повышения кровяного давления (см., например, Stanke-Labesque F. et al., "Inhibition of leukotriene synthesis with МК-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, and Walch L., et al., "Pharmacological evidence for a novel cysteinyl-leukotriene receptor subtype in human pulmonary artery smooth muscle", *Br J. Pharmacol.*, 2002, Dec.; 137(8): 1339-45); (9) предупреждение рекрутинга эозинофилов, и/или базофилов, и/или дендритных клеток, и/или нейтрофилов, и/или моноцитов (см., например, Miyahara N., et al., "Leukotriene B4 receptor-1 is essential for allergen-mediated recruitment of CD8+ T cells and airway hyperresponsiveness", *Immunol.*, 2005, Apr. 15; 174(8):4979-84); (10) аномальную реконструкцию костей, разрежение костей и улучшение костей, включая остеопению, остеопороз, болезнь Педжета, рак и другие заболевания (см., например, Anderson G.I., et al., "Inhibition of leukotriene function can modulate particulate-induced changes in bone cell differentiation and activity", *Biomed Mater Res.*, 2001; 58(4):406-140; (11) глазное воспаление и аллергический конъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит и папиллярный конъюнктивит (см., например, Lambiase et al., *Arch. Ophthalmol.*, v. 121, 615-620 (2003)); (12) расстройства ЦНС, включая, но не ограничиваясь, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, удар, церебральную ишемию, ретинальную ишемию, послеоперационную когнитивную дисфункцию, мигрень (см., например, de Souza Carvalho D., et al., "Asthma plus migraine in childhood and adolescence: prophylactic benefits with leukotriene receptor antagonist", *Headache*, 2002, Nov.-Dec.; 42(10): 1044-7; Sheffell F., et al., "Montelukast in the prophylaxis of migraine: a potential role for leukotriene modifiers", *Headache*, 2000 Feb.; 40(2):158-63); (13) перифериче-

скую невропатию/невропатическую боль, повреждения спинного мозга (см., например, Akpek E.A., et al., "A study of adenosine treatment in experimental acute spinal cord injury. Effect on arachidonic acid metabolites", *Spine.*, 1999, Jan. 15; 24(2):128-32), церебральную ишемию и повреждения головы; (14) рак, включая, но не ограничиваясь, рак поджелудочной железы и другие солидные или гематологические опухоли (см., например, Poff and Balazy, *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, v. 3, 19-33 (2004) and Steele et al., *Cancer Epidemiology & Prevention*, v. 8, 467-483 (1999)); (15) эндотоксический шок и септический шок (см., например, Leite M.S., et al., "Mechanisms of increased survival after lipopolysaccharide-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet", *Shock.*, 2005, Feb.; 23(2):173-8); (16) ревматоидный артрит и остеоартрит (см., например, Alten R., et al., "Inhibition of leukotriene B₄-induced CD11B/CD18 (Mac-1) expression by BIIL 284, a new long acting LTB₄ receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis", *Ann Rheum Dis.*, 2004, Feb; 63(2):170-6); (17) предупреждение усиливающихся ЖК заболеваний, включая, например, хронический гастрит, эозинофильный гастроэнтерит и желудочную моторную дисфункцию (см., например, Gyomber et al., *J. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 11, 922-927 (1996); Quack I et al. *BMC Gastroenterol* v. 18, 24 (2005); Cuzzocrea S., et al., "5-Lipoxygenase modulates colitis through the regulation of adhesion molecule expression and neutrophil migration", *Lab Invest.*, 2005, Jun.; 85(6):808-22); (18) заболевания почек, включая, например, гломерулонефрит, почечную ишемию-реперфузию, вызванную циклопориновой нефротоксичностью (см., например, Guasch et al. *Kidney Int.*, v. 56, 261-267; Butterly et al., v. 57, 2586-2593 (2000); Guasch A. et al. "MK-591 acutely restores glomerular size selectivity and reduces proteinuria in human glomerulonephritis", *Kidney Int.*, 1999; 56:261-7; Butterly D.W. et al. "A role for leukotrienes in cyclosporine nephrotoxicity", *Kidney Int.*, 2000; 57:2586-93); (19) предупреждение или лечение острой или хронической почечной недостаточности (см., например, Maccarrone M., et al., "Activation of 5-lipoxygenase and related cell membrane lipoperoxidation in hemodialysis patients", *J Am Soc Nephrol.*, 1999; 10:1991-6); (20) диабет II типа (см., например, Valdivielso et al., v. 16, 85-94 (2003)); (21) уменьшение воспалительных аспектов острых инфекций внутри одного или более солидных органов или тканей, таких как почки с острым пиелонефритом (см., например, Tardif M., et al., L-651, 392, "A potent leukotriene inhibitor, controls inflammatory process in *Escherichia coli* pyelonephritis", *Antimicrob Agents Chemother.*, 1994, Jul.; 38(7):1555-60); (22) предупреждение или лечение острых или хронических расстройств, вовлекающих рекрутинг или активацию эозинофилов (см., например, Quack I., et al. "Eosinophilic gastroenteritis in a young girl - long term remission under montelukast", *BMC Gastroenterol.*, 2005, 5:24; (23) предупреждение или лечение острого или хронического эрозивного заболевания или моторной дисфункции желудочно-кишечного тракта, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами (включая селективные или неселективные ингибиторы циклооксигеназы-1 или -2) (см., например, Marusova I.B., et al., "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 and Gyomber E., et al., "Effect of lipoxygenase inhibitors and leukotriene antagonists on acute and chronic gastric haemorrhagic mucosal lesions in ulcer models in the rat", *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, 11, 922-7) and Martin St. et al., "Gastric motor dysfunction: is eosinophilic mural gastritis a causative factor?", *Eur J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, 17:983-6; (24) лечение диабета II типа (см., например, Valdivielso J.M., et al., "Inhibition of 5-lipoxygenase activating protein decreases proteinuria in diabetic rats", *J. Nephrol.*, 2003, Jan.-Feb.; 16(1):85-94; Parlapiano C., et al., "The relationship between glycosylated hemoglobin and polymorphonuclear leukocyte leukotriene B₄ release in people with diabetes mellitus", *Diabetes Res Clin Pract.*, 1999, Oct.; 46(1):43-5; (25) лечение метаболических синдромов, включая, например, семейную средиземноморскую лихорадку (см., например, Bentancur A.G., et al., "Urine leukotriene B₄ in familial Mediterranean fever", *Clin Exp Rheumatol.*, 2004, Jul.-Aug.; 22(4 Suppl 34):S56-8; и (26) лечение печеночно-почечного синдрома (см., например, Capella G.L., "Anti-leukotriene drugs in the prevention and treatment of hepatorenal syndrome", *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*, 2003, Apr.; 68(4):263-5].

Некоторые ингибиторы FLAP были описаны (Gillard et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67, 456-464, 1989; Evans et al., *Molecular Pharmacol.*, 40, 22-27, 1991; Brideau et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, Musser et al., *J. Med. Chem.*, 35, 2501-2524, 1992; Steinhilber, *Curr. Med. Chem.*, 6(1):71-85, 1999; Riendeau, *Bioorg Med Chem Lett*, 15(14):3352-5, 2005; Flamand, et al., *Mol. Pharmacol.*, 62(2):250-6, 2002; Folco, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 161(2 Pt 2):S112-6, 2000; Nakonarson, *JAMA*, 293(18):2245-56, 2005).

Идентификация ингибиторов пути синтеза лейкотриенов.

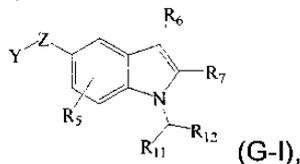
Разработка и тестирование новых ингибиторов FLAP, которые являются эффективными либо сами по себе, либо в комбинации с другими лекарствами и которые вызывают минимальные побочные эффекты, были бы желательными для лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний. Ингибиторы пути синтеза лейкотриенов, описанные в данном изобретении, могут нацеливаться на любую стадию пути синтеза для предотвращения или уменьшения образования лейкотриенов. Такие ингибиторы синтеза лейкотриенов могут, например, ингибировать на уровне FLAP или 5-LO, таким образом минимизируя образование различных продуктов пути синтеза лейкотриенов, тем самым снижая количество таких соединений, доступное в клетке. Ингибиторы синтеза лейкотриенов можно идентифицировать на основании их способности связываться с протеинами пути синтеза лейкотриенов. Например, ингибиторы FLAP можно идентифицировать на основании их связывания с FLAP.

Соединения.

Соединения формулы (G) и формулы (G-I).

Соединения формулы (G), формулы (G-I) и их фармацевтически приемлемые соли антагонизируют или ингибируют FLAP и могут быть использованы для лечения пациентов, страдающих лейкотриен-зависимыми или лейкотриен-опосредованными состояниями или заболеваниями, включая, но не ограничиваясь, астму, инфаркт миокарда, рак и воспалительные состояния.

Формула (G-I) является следующей:



где Z выбран из $C(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$, $OC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$ или $[C(R_1)_2]_n O[C(R_2)_2]_n$, где каждый R_1 независимо представляет собой H или C_1 - C_5 алкил и каждый R_2 независимо представляет собой H или C_1 - C_5 алкил; каждый n независимо равен 0, 1, 2 или 3;

Y представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S, N, возможно замещенный 1-2 заместителями $L_5 R_5$, где каждый L_5 независимо выбран из связи, -O-, -S- или незамещенного C_1 - C_6 алкила; и каждый R_5 независимо выбран из H, галогена, -CN, -NO₂, незамещенного C_1 - C_5 алкила, незамещенного C_3 - C_4 циклоалкила или - C_1 - C_6 фторалкила;

R_6 представляет собой H, L_2 -(незамещенный C_1 - C_{10} алкил) или L_2 -(незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил), где L_2 представляет собой связь, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(O), -CH(OH) или -(незамещенный C_1 - C_6 алкил);

R_7 представляет собой L_3 -X- L_4 - G_1 , где

L_3 представляет собой незамещенный C_1 - C_{10} алкил;

X представляет собой связь, O, -C(=O), S, -NR₉, -C(O)NR₉;

L_4 представляет собой связь или незамещенный C_1 - C_{10} алкил;

G_1 представляет собой H, S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CHR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -L₅-(незамещенный C_1 - C_{10} алкил), -L₅-(незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S, N) или -L₅-фенил, где L_5 представляет собой -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O, -O(O)CNH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O или -OC(O), или G_1 представляет собой W- G_5 , где W представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3-гетероатома, выбранные из O, S, N, и G_5 представляет собой H;

каждый R_8 независимо выбран из незамещенного C_1 - C_5 алкила или незамещенного C_3 - C_4 циклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из H, незамещенного C_1 - C_5 алкила или незамещенного C_3 - C_4 циклоалкила;

каждый R_{10} представляет собой H;

R_5 представляет собой H, галоген или - L_6 -(незамещенный C_1 - C_6 алкил), где L_6 представляет собой связь или O;

R_{11} представляет собой L_{10} - G_6 ;

L_{10} представляет собой фенил или пиридил;

G_6 представляет собой W- G_7 , где W представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, S, N, возможно замещенный G_7 , или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, S, N, и G_7 представляет собой H, галоген, CN, NO₂, CF₃, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, - C_1 - C_6 фторалкил, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, OH, -OR₈, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ или -S(=O)₂R₈, -L₅-(C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный пиридинилом), где L_5 представляет собой связь; и

R_{12} представляет собой H.

Для каждого и всех воплощений (такого как, например, формула (G) и формула (G-I)), заместители выбраны из перечня альтернатив.

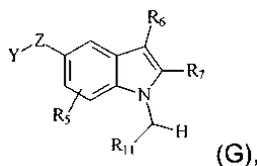
В дополнительном или альтернативном воплощении группа "G" (например, G_1 , G_5 , G_6 , G_7) представляет собой группу, которую используют для придания физических и биологических свойств молекуле. Таких адаптации/модификаций достигают использованием групп, которые модулируют кислотность, основность, липофильность, растворимость и другие физические свойства молекулы. Физические и биологические свойства, модулируемые такими модификациями для "G", включают, например, растворимость, всасывание *in vivo* и метаболизм *in vivo*. Кроме того, метаболизм *in vivo* может включать, например, контролирование *in vivo* PK свойств, нецелевую активность, потенциальную токсичность, связанную с сурР450 взаимодействиями, взаимодействиями лекарство-лекарство и тому подобное. Далее, модификации для "G" предусматривают адаптации *in vivo* эффективности соединения посредством модуляции, например, специфического и неспецифического связывания протеинов с белками плазмы и липи-

дами и распределения в ткани *in vivo*. Дополнительно, такие адаптации/модификации для "G" предусматривают разработку соединений, селективных для протеина, активирующего 5-липоксигеназу, по сравнению с другими протеинами.

В некоторых воплощениях Z представляет собой $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$. В дополнительных или альтернативных воплощениях Y представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, пиазинила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, изоиндолила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила и фуропиридинила.

В дополнительных или альтернативных воплощениях R₆ представляет собой L₂-(незамещенный C₁-C₁₀алкил) или L₂-(незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил), где L₂ представляет собой связь, O, S, -S(O)₂, -C(O), -CH(OH) или незамещенный C₁-C₆алкил. В дополнительных или альтернативных воплощениях G₁ представляет собой S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CHR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈.

Формула (G) является следующей:



где Z выбран из $[C(R_1)_2]_m [C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_n [C(R_1)_2]_m O$, $O [C(R_1)_2]_m [C(R_2)_2]_n$ или $[C(R_1)_2]_n O [C(R_2)_2]_m$, где каждый R₁ независимо представляет собой H или C₁-C₅алкил и каждый R₂ независимо представляет собой H или C₁-C₅алкил; m равно 0, 1 или 2; каждый n независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

Y представляет собой H или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S, N, возможно замещенный 1-2 заместителями L₅R₅, где каждый L₅ независимо выбран из связи, -O-, -S- или незамещенного C₁-C₆алкила и каждый R₅ независимо выбран из H, галогена, -CN, -NO₂, незамещенного C₁-C₅алкила, незамещенного C₃-C₄циклоалкила или -C₁-C₆фторалкила;

R₆ представляет собой H, L₂-(незамещенный C₁-C₁₀алкил) или L₂-(незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил), где L₂ представляет собой связь, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(O), -CH(OH) или -(незамещенный C₁-C₆алкил);

R₇ представляет собой L₃-X-L₄-G₁, где

L₃ представляет собой незамещенный C₁-C₁₀алкил;

X представляет собой связь, O, -C(=O), S, -NR₉, -C(O)NR₉;

L₄ представляет собой связь или незамещенный C₁-C₁₀алкил;

G₁ представляет собой H, S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CHR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -L₅-(незамещенный C₁-C₁₀алкил), -L₅-(незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S, N) или -L₅-фенил, где L₅ представляет собой -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -O(O)CNH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O или -OC(O);

или G₁ представляет собой W-G₅, где W представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, S, N, и G₅ представляет собой H;

каждый R₈ независимо выбран из незамещенного C₁-C₅алкила или незамещенного C₃-C₄циклоалкила;

каждый R₉ независимо выбран из H, незамещенного C₁-C₅алкила или незамещенного C₃-C₄циклоалкила;

каждый R₁₀ представляет собой H;

R₅ представляет собой H, галоген, незамещенный C₁-C₆алкил или незамещенный O-C₁-C₆алкил;

R₁₁ представляет собой L₁₀-G₆,

L₁₀ представляет собой фенил или пиридил;

G₆ представляет собой W-G₇, где W представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, S, N, возможно замещенный G₇, или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, S, N, и G₇ представляет собой H, галоген, CN, NO₂, CF₃, C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆фторалкил, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, OH, -OR₈, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ или -S(=O)₂R₈, -L₅-(C₁-C₆алкил, возможно замещенный пиридином), где L₅ представляет собой связь;

при условии, что R₁₁ не представляет собой тиенилфенильную группу;

или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

Для каждого и всех воплощений (таких как, например, формула (G) и формула (G-I)), заместители могут быть выбраны из перечня альтернатив. Например, в некоторых воплощениях Z представляет собой $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$.

В дополнительном или альтернативном воплощении Y представляет собой -(замещенный или незамещенный гетероарил) и G₆ представляет собой W-G₇.

В дополнительном или альтернативном воплощении Y представляет собой -(замещенный или незамещенный гетероарил).

В дополнительном или альтернативном воплощении Y выбран из группы, состоящей из пиридинила, имидазолила, пиримидинила, пиразолила, пиразинила, фурила, тиенила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, изотиазолила, пирролила, хинолинила, изохинолинила, индолила, бензимидазолила, бензофуранила, циннолинила, индазолила, индолизинила, фталазинила, пиридазинила, изоиндолила, бензотиофенила, бензотиазолила, бензоксазолила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, тиофенопиридинила и фуропиридинила, где Y является замещенным или незамещенным.

В дополнительном или альтернативном воплощении Y выбран из группы, состоящей из пиридинила или хинолинила, где Y является замещенным или незамещенным.

В дополнительном или альтернативном воплощении R₆ представляет собой L₂-(незамещенный C₁-C₁₀алкил) или L₂-(незамещенный C₃-C₁₀циклоалкил), где L₂ представляет собой связь, O, S, -S(O)₂, -C(O) или незамещенный C₁-C₆алкил.

В дополнительном или альтернативном воплощении G₁ представляет собой S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CHR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ или -S(=O)₂R₈.

В дополнительном или альтернативном воплощении X представляет собой связь; L₄ представляет собой связь и G₁ представляет собой -C(O)OR₉.

В дополнительном или альтернативном воплощении R₉ представляет собой H или незамещенный C₁-C₅алкил.

В дополнительном или альтернативном воплощении G₆ представляет собой W-G₇, где W представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил либо незамещенный гетероцикл.

В дополнительном или альтернативном воплощении L₁₀ представляет собой фенил.

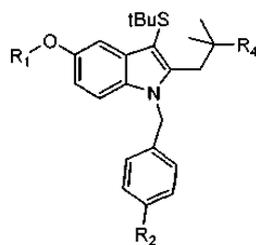
В дополнительном или альтернативном воплощении X представляет собой связь; L₄ представляет собой связь и G₁ представляет собой -OR₉.

Любая комбинация групп, описанных выше, для различных переменных рассматривается в данном изобретении. Понятно, что заместители и схемы замещения на соединениях, представленных в данном изобретении, могут быть выбраны специалистом в данной области техники с целью получения соединений, которые химически стабильны и которые могут быть синтезированы способами, известными в данной области техники, а также способами, изложенными в данном изобретении.

Дополнительные воплощения формулы (G) и формулы (G-I) включают, но не ограничены, соединения, показанные на фиг. 8-11 и в табл. 1-4.

Таблица 1

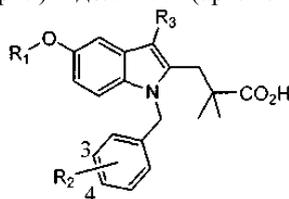
Кислотные замещения на N-(арилгетероарил)индолах



Соединение №	R ₁	R ₂	R ₄	M+n
1-1	Пиридин-2-илметил	пиридин-2-ил	C(O)NH ₂	579
1-2	Пиридин-2-илметил	2-метоксипиридин-5-ил	CO ₂ Et	638
1-3	Пиридин-2-илметил	2-метоксипиридин-5-ил	C(O)(CH ₂) ₆ OH	см. прим.
1-4	Пиридин-2-илметил	пиридин-2-ил	OH	552
1-5	Пиридин-2-илметил	пиридин-3-ил	OH	552
1-6	Пиридин-2-илметил	тиазол-2-ил	OH	558
1-7	Пиридин-2-илметил	1,3,4-оксадиазол-2-ил	OH	543
1-8	Пиридин-2-илметил	2-метоксипиридин-5-ил	1,3,4-оксадиазол-2-ил	634
1-9	Пиридин-2-илметил	2-метоксипиридин-5-ил	1,3,4-оксадиазол-2-иламин	649
1-10	Пиридин-2-илметил	2-метоксипиридин-5-ил	N-пиразин-2-ил-пропионамид	687
1-11	Пиридин-2-илметил	2-метоксипиридин-5-ил	N-тиазол-2-ил-пропионамид	692
1-12	Пиридин-2-илметил	2-метоксипиридин-5-ил	N-пиридин-3-ил-пропионамид	686
1-13	Пиридин-2-илметил	2-метоксипиридин-5-ил	C(O)NH(CH ₂ CH ₂ NMe ₂)	680
1-14	Пиридин-2-илметил	1,3,4-оксадиазол-2-иламин	CH ₃	556
1-15	Хинолин-2-илметил	5-фтор-пиридин-2-ил	C(O)NHC(=NH)NH ₂	689

Таблица 2

N-(Арилгетероарил)индолы и N-(арилгетероцикл)индолы



Соед. №	R ₁	Поло- жение	R ₂	R ₃	M+H
2-1	Пиридин-2-илметил	4	2-тиазолил	2-метил-2-пропилтио	586
2-2	Пиридин-2-илметил	4	2-пиримидинил	2-метил-2-пропилтио	581
2-3	Пиридин-2-илметил	4	3-пиридил	2-метил-2-пропилтио	580
2-4	Пиридин-2-илметил	4	4-пиримидинил	2-метил-2-пропилтио	581
2-5	Пиридин-2-илметил	4	2-пиразинил	2-метил-2-пропилтио	581
2-6	Пиридин-2-илметил	4	6-метокси-3-пиридазинил	2-метил-2-пропилтио	611
2-7	Пиридин-2-илметил	4	2-амино-4-пиридазинил	2-метил-2-пропилтио	596
2-8	Пиридин-2-илметил	4	2-тиазолил	3,3-диметил-бутаноил	596
2-9	Пиридин-2-илметил	4	2-тиазолил	H	498
2-10	Пиридин-2-илметил	4	2-тиазолил	ацетил	501
2-11	Пиридин-2-илметил	4	3-метокси-6-пиридазинил	H	523
2-12	Пиридин-2-илметил	4	3-метокси-6-пиридазинил	ацетил	565
2-13	Пиридин-2-илметил	4	3-метокси-6-пиридазинил	этил	551
2-14	Пиридин-2-илметил	4	2-тиазолил	3,3-диметил-бут-1-ил	582
2-15	Пиридин-2-илметил	4	2-тиазолил	циклопропил-карбонил	566
2-16	Пиридин-2-илметил	4	2-тиазолил	циклобутил-карбонил	580
2-17	Пиридин-2-илметил	4	3-гидрокси-6-пиридазинил	2-метил-2-пропилтио	597
2-18	Пиридин-2-илметил	4	4-пиридил	2-метил-2-пропилтио	580
2-19	Пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	610
2-20	Пиридин-2-илметил	4	2-метил-4-пиридазинил	2-метил-2-пропилтио	595
2-21	Пиридин-2-	4	5-метил-тиазол-2-	2-метил-2-	600

	илметил		ил	пропилтио	
2-22	Пиридин-2-илметил	4	2-тиазолил	циклобутилметил	566
2-23	2-Метилтиазол-4-ил	4	2-метокси-4-пиридазинил	2-метил-2-пропилтио	631
2-24	2-Метилтиазол-4-ил	4	2-тиазолил	2-метил-2-пропилтио	606
2-25	2-Метилтиазол-4-ил	4	2-тиазолил	Н	518
2-26	2-Метилтиазол-4-ил	4	2-тиазолил	3,3-диметилбутаноил	616
2-27	2-Метилтиазол-4-ил	4	2-метокси-4-пиридазинил	Н	543
2-28	2-Метилтиазол-4-ил	4	2-метокси-4-пиридазинил	3,3-диметилбутаноил	641
2-29	Пиридин-2-илметил	4	2-тиазолил	этил	526
2-30	Бензотиазол-2-ил	4	2-тиазолил	2-метил-2-пропилтио	667
2-31	2-Метилтиазол-4-ил	4	2-пиримидинил	2-метил-2-пропилтио	601
2-32	Бензотиазол-2-ил	4	2-пиримидинил	2-метил-2-пропилтио	637
2-33	Пиридин-2-илметил	4	1-(пиридин-2-илметил)-2-метил-имидазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	674
2-34	Пиридин-2-илметил	4	2,4-диметилтиазол-5-ил	2-метил-2-пропилтио	614
2-35	Пиридин-2-илметил	4	5-фтор-тиазол-2-ил	2-метил-2-пропилтио	604
2-36	Пиридин-2-илметил	4	5-трифторметилтиазол-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-37	Пиридин-2-илметил	4	2-метил-тиазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-38	Пиридин-2-илметил	4	2-метил-тиазол-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-39	Пиридин-2-илметил	4	4-метил-тиазол-2-ил	2-метил-2-пропилтио	600
2-40	Пиридин-2-илметил	4	изоксазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-41	Пиридин-2-илметил	4	3,5-диметил-изоксазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	600
2-42	Пиридин-2-илметил	4	2-метил-имидазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-43	Пиридин-2-илметил	4	1-метил-имидазол-5-ил	2-метил-2-пропилтио	583
2-44	Пиридин-2-илметил	4	1-метил-имидазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	

2-45	Пиридин-2-илметил	4	Имидазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-46	Пиридин-2-илметил	4	4-метил-имидазол-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-47	Пиридин-2-илметил	4	5-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	610
2-48	Пиридин-2-илметил	4	пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-49	Пиридин-2-илметил	4	пиразол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-50	Пиридин-2-илметил	4	1-метил-пиразол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-51	Пиридин-2-илметил	4	3-метил-пиразол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-52	Пиридин-2-илметил	4	5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-53	Пиридин-2-илметил	4	2-метил-1,3,4-оксадиазол-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-54	Пиридин-2-илметил	4	1,3,4-оксадиазол-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-55	Пиридин-2-илметил	4	1,3,4-тиадиазол-2-ил	2-метил-2-пропилтио	587
2-56	Пиридин-2-илметил	4	3-метил-пиразол-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-57	Пиридин-2-илметил	4	1,2,3-тиадиазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-58	Пиридин-2-илметил	4	1-тетразолил	2-метил-2-пропилтио	
2-59	Пиридин-2-илметил	4	2-тетразолил	2-метил-2-пропилтио	
2-60	Пиридин-2-илметил	4	1-метил-тетразол-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-61	Пиридин-2-илметил	4	2-метил-тетразол-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-62	Пиридин-2-илметил	4	2-пиридон-5-ил	2-метил-2-пропилтио	596
2-63	Пиридин-2-илметил	4	пиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-64	Пиридин-2-илметил	4	2-цианопиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	606
2-65	Пиридин-2-илметил	4	2-трифторметил-пиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	648
2-66	Пиридин-2-илметил	4	2-ацетиламино-пиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-67	Пиридин-2-илметил	4	2-метокси-пиримидин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	611
2-68	Пиридин-2-илметил	4	2-метокситиазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	616

2-69	3-фтор-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-70	3-фтор-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-71	4-фтор-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-72	5-фтор-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-73	5-метил-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	625
2-74	5-циано-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-75	5-метокси-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-76	5-этилпиридин-2-илметил	4	4-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	638
2-77	Хинолин-2-илметил	4	4-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	660
2-78	6-фторхинолин-2-илметил	4	4-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	678
2-79	Хинолин-2-илметил	3	5-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-80	Хинолин-2-илметил	3	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-81	Хинолин-2-илметил	3	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-82	5-метил-пиридин-2-илметил	4	3-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	612
2-83	Хинолин-2-илметил	3	2-трифторметил-пиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-84	5-этил-пиридин-2-илметил	4	3-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	627
2-85	Хинолин-2-илметил	4	3-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	648
2-86	Хинолин-2-илметил	3	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-87	Пиридин-2-илметил	4	5-карбоксамидо-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	623
2-88	Пиридин-2-илметил	4	5-цианопиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	605
2-89	Пиридин-2-илметил	4	5-метокситиазол-2-ил	2-метил-2-пропилтио	616
2-90	Пиридин-2-илметил	4	2-метилпиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	594
2-91	Пиридин-2-илметил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	670
2-92	Пиридин-2-	4	2-этокситиазол-4-ил	2-метил-2-	631

	илметил			пропилтио	
2-93	Пиридин-2-илметил	4	4-метил-имидазол-2-ил	2-метил-2-пропилтио	583
2-94	Пиридин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-95	Пиридин-2-илметил	4	6-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	610
2-96	Пиридин-2-илметил	4	5-метоксипиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	610
2-97	Пиридин-2-илметил	4	2-карбоксамидо-пиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-98	Пиридин-2-илметил	4	5-метилпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	594
2-99	6-Фтор-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	628
2-100	6-Метокси-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	640
2-101	6-Метил-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-102	5-Метил-пиридин-2-илметил	4	2-трифторметил-пиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	662
2-103	5-Метил-пиридин-2-илметил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	662
2-104	6-циклопропил-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	650
2-105	5-Метил-пиридин-2-илметил	4	5-метил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	608
2-106	5-Метил-пиридин-2-илметил	4	6-метокси-пиридазин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	625
2-108	5-Хлор-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	644
2-109	S-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	684 (M+ Na)
2-110	R-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	663
2-111	S-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-112	R-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-113	S-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	6-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	625
2-114	R-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	6-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-115	S-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	2-этокситиазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	644

2-116	R-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	2-этокситиазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	644
2-117	3-Метил-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-118	3-Метил-пиридин-2-илметил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	662
2-119	3,5-диметил-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	638
2-120	3,5-диметил-пиридин-2-илметил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	676
2-121	Бензотиазол-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	666
2-122	Бензотиазол-2-илметил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	666
2-123	Бензотиазол-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	циклобутил-карбонил	660
2-124	Бензотиазол-2-илметил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	циклобутил-метил	646
2-125	5-Этилпиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	638
2-126	5-Этилпиридин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	652
2-127	5-Этилпиридин-2-илметил	4	2-трифторметил-пиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	676
2-128	5-Этилпиридин-2-илметил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	677
2-129	5-Метилпиридин-2-илметил	4	2-этокситиазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	644
2-130	5-Метилпиридин-2-илметил	4	2-метокситиазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	630
2-131	5-Метилпиридин-2-илметил	4	6-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-132	Пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	циклобутил-метил	590
2-133	5-Метилпиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	циклобутил-метил	604
2-134	5-Метилпиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-проп-1-ил	592
2-135	Хинолин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	660
2-136	Хинолин-2-илметил	4	2-трифторметил-пиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	936
2-137	Хинолин-2-илметил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	698
2-138	Хинолин-2-илметил	4	6-метокси-пиридазин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	661

2-139	Хинолин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	674
2-140	6-фторхинолин-2-илметил	4	6-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	678
2-141	6-фторхинолин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	678
2-142	6-фторхинолин-2-илметил	4	2-этокситиазол-4-ил	2-метил-2-пропилтио	698
2-143	6-фторхинолин-2-илметил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	716
2-144	7-фторхинолин-2-илметил	4	2-трифторметил-пиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	716
2-145	7-фторхинолин-2-илметил	4	5-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	716
2-146	7-фторхинолин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	678
2-147	7-фторхинолин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	692
2-148	6-фторхинолин-2-илметил	4	3-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	666
2-149	5-метил-пиридин-2-илметил	4	3-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	662
2-150	5-этил-пиридин-2-илметил	4	3-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	676
2-151	Хинолин-2-илметил	4	3-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	698
2-152	Хинолин-2-илметил	3	5-метокситиазол-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-153	Хинолин-2-илметил	3	3-метокси-6-пиридазинил	2-метил-2-пропилтио	
2-154	Хинолин-2-илметил	3	5-фтор-тиазол-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-155	Хинолин-2-илметил	3	пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-156	6-фторхинолин-2-илметил	4	3-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	716
2-157	3-метилпиридин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	638
2-158	3-метилпиридин-2-илметил	4	2-трифторметил-пиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	662
2-159	3,5-диметил-пиридин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	652
2-160	4-метилпиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-161	4-метилпиридин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	638
2-162	4-метилпиридин-	4	2-трифторметил-	2-метил-2-	662

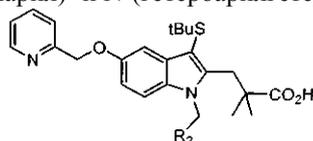
	2-илметил		пиридин-5-ил	пропилтио	
2-163	5-метилпиридин-2-илметил	4	5-трифторметилпиридин-2-ил	циклобутилметил	642
2-164	6-фторхинолин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	692
2-165	6-фторхинолин-2-илметил	4	2-трифторметилпиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	716
2-166	6-метилхинолин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	674
2-167	6-метилхинолин-2-илметил	4	5-трифторметилпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	712
2-168	хинолин-2-илметил	4	3-метилпиридазин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	645
2-169	хинолин-2-илметил	4	3-этоксипиридазин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	675
2-170	хинолин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-1-пропил	628
2-171	6-фторхинолин-2-илметил	4	3-метоксипиридазин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	679
2-172	Пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио-S,S-диоксид	642
2-173	Пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио-S-оксид	626
2-174	N-оксидо-пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	626
2-175	Имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	649
2-176	Имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	663
2-177	Имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил	4	5-трифторметилпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	687
2-178	R-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	638
2-179	6-фторхинолин-2-илметил	4	3-метилпиридазин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	663
2-180	5-метилизоксазол-3-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	614
2-181	5-метилизоксазол-3-илметил	4	2-этоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	628
2-182	5-метилизоксазол-3-илметил	4	5-трифторметилпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	652
2-183	1,3-диметилпиразол-5-	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	627

	илметил				
2-184	1,5-диметилпиразол-3-илметил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	627
2-185	6-фторхинолин-2-илметил	4	3-этоксипиридазин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	693
2-186	5-этилпиридин-2-илметил	4	3-этоксипиридазин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	653
2-187	5-этилпиридин-2-илметил	4	3-метоксипиридазин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	639
2-188	6-фторхинолин-2-илметил	4	5-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	666
2-189	R-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	5-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	612
2-190	6-фторхинолин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	692
2-191	R-1-(пиридин-2-ил)-1-этил	4	2-этоксипиридин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	638
2-192	5-метилпиридин-2-илметил	4	5-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	612
2-193	5-метилпиридин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	638
2-194	6-фторхинолин-2-илметил	4	2-трифторметилпиридин-5-ил	2-метилпроп-1-ил	684
2-195	Пиридин-2-илметил	3	5-трифторметилпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	648
2-196	Пиридин-2-илметил	3	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	610
2-197	Хинолин-2-илметил	4	5-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	648
2-198	Хинолин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	674
2-199	Пиридин-2-илметил	4	2-этоксипиридин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-200	6-фторхинолин-2-илметил	4	2-трифторметилпиридин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	716
2-201	Пиридин-2-илметил	4	5-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	598
2-202	5-метилпиридин-2-илметил	4	2-трифторметилпиридин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	662
2-203	Хинолин-2-илметил	4	2-трифторметилпиридин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	698
2-204	Пиридин-2-илметил	4	2-трифторметилпиридин-6-ил	2-метил-2-пропилтио	648
2-205	Хинолин-2-илметил	4	2-тиазолил	2-метил-2-пропилтио	636
2-206	Пиридин-2-илметил	3	4-метокситетрагидропиран-4-ил	2-метил-2-пропилтио	617

2-207	6-фторхинолин-2-илметил	4	Пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	648
2-208	5-Этилпиридин-2-илметил	4	Пиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	608
2-209	Хинолин-2-илметил	4	Пиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	630
2-210	6-фторхинолин-2-илметил	4	Пиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	648
2-211	5-метилпиридин-2-илметил	4	Пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	594
2-212	5-Этилпиридин-2-илметил	4	Пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	608
2-213	Хинолин-2-илметил	4	Пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	630
2-214	5-метилпиридин-2-илметил	4	Пиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	594
2-215	5-метилпиридин-2-илметил	4	4-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-216	Хинолин-2-илметил	4	3-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	660
2-217	5-метилпиридин-2-илметил	4	3-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	624
2-218	5-этилпиридин-2-илметил	4	3-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	638
2-219	5-метилпиридин-2-илметил	4	4-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	663
2-220	5-этилпиридин-2-илметил	4	4-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	677
2-221	Хинолин-2-илметил	4	4-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	698
2-222	5-метилпиридин-2-илметил	4	5-фторпиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	613
2-223	5-этилпиридин-2-илметил	4	5-фторпиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	626
2-224	Хинолин-2-илметил	4	5-фторпиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	649
2-225	2,3-диметил пиридин-6-ил	4	2-метоксипиридин-5-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-226	2,3-диметил пиридин-6-ил	4	3-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-227	2,3-диметил пиридин-6-ил	4	4-трифторметил-пиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-228	2,3-диметил пиридин-6-ил	4	3-фторпиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-229	2,3-диметил пиридин-6-ил	4	5-фторпиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-230	2,3-диметил пиридин-6-ил	4	4-метоксипиридин-2-ил	2-метил-2-пропилтио	
Соед. №	R ₁	Поло- жение	R ₂	R ₃	M+H
2-231	2,3-диметил пиридин-6-ил	4	Пиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-232	5-метилпиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-233	5-этилпиридин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	
2-234	Хинолин-2-илметил	4	2-метоксипиридин-3-ил	2-метил-2-пропилтио	

Таблица 3

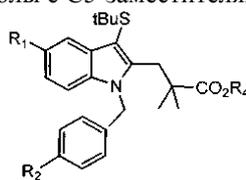
N-(Гетероариларил)- и N-(гетероарилгетероарил)индолы



Соединение №	R ₂	M+H
3-1	2-(2-метоксипирид-5-ил)-пирид-5-ил	611
3-2	2-(4-метоксифенил)-пирид-5-ил	610
3-3	2-(4-трифторметоксифенил)-пирид-5-ил	664
3-4	5-(4-метоксифенил)-пирид-2-ил	610
3-5	5-(4-трифторметоксифенил)-пирид-2-ил	664

Таблица 4

N-(арилгетероарил)индолы с C5-заместителями, отличными от арила



Соединение №	R ₁	R ₂	R ₄	M+H
4-1	ОН	2-метоксипиридин-5-ил	H	519
4-2	изопропил	2-метоксипиридин-5-ил	H	545

Синтез соединений.

Соединения формулы (G) и формулы (G-I), описанные в предыдущем разделе, могут быть синтезированы с использованием стандартных методик синтеза, известных специалисту в данной области техники или с использованием способов, известных из уровня техники, в комбинации со способами, описанными в данном изобретении. Кроме того, растворители, значения температур и другие условия реакций, представленные в данном изобретении, могут изменяться специалистом в данной области техники.

Исходные вещества, используемые для синтеза соединений формулы (G) и формулы (G-I), описанных в предыдущем разделе, могут быть синтезированы или получены из коммерческих источников, таких как, без ограничений, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) или Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Соединения, описанные в данном изобретении, и другие родственные соединения, имеющие различные заместители, могут быть синтезированы с использованием методов и материалов, известных специалисту в данной области техники, таких как описанные, например, в March, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed., (Wiley 1992); Carey и Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed., vols. A and B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd Ed. (Wiley 1999) (все включены посредством ссылки во всей своей полноте). Общие способы получения соединений, раскрытых в данном изобретении, могут быть получены из реакций, известных в области техники, и реакции могут быть модифицированы путем использования подходящих реагентов и условий, как будет понятно специалисту в данной области техники, для введения различных группировок, встречающихся в формулах, как предложено в данном изобретении. Следующие способы синтеза могут быть использованы в качестве руководства.

Образование ковалентных связей при взаимодействии электрофила и нуклеофила.

Соединения, описанные в данном изобретении, могут быть модифицированы с использованием различных электрофилов или нуклеофилов для образования новых функциональных групп или заместителей. В табл. 5, озаглавленной "Примеры ковалентных связей и их предшественников", перечислены отдельные примеры ковалентных связей и предшественников функциональных групп, которые получают в результате и могут быть использованы как руководство по отношению к доступным комбинациям электрофилов и нуклеофилов. Предшественники функциональных групп показаны как электрофильные группы и нуклеофильные группы.

Примеры ковалентных связей и их предшественников

Продукт ковалентной связи	Электрофил	Нуклеофил
Карбоксамиды	активированные сложные	амины/анилины
	эфиры	
Карбоксамиды	ацилазиды	амины/анилины
Карбоксамиды	ацилгалогениды	амины/анилины
Сложные эфиры	ацилгалогениды	спирты/фенолы
Сложные эфиры	ацилнитрилы	спирты/фенолы
Карбоксамиды	ацилнитрилы	амины/анилины
Имины	альдегиды	амины/анилины
Гидразоны	альдегиды или кетоны	гидразины
Оксимы	альдегиды или кетоны	гидроксилламины
Алкиламины	алкилгалогениды	амины/анилины
Сложные эфиры	алкилгалогениды	карбоновые кислоты
Тиозфиры	алкилгалогениды	тиолы
Эфиры	алкилгалогениды	спирты/фенолы
Тиозфиры	алкилсульфонаты	иолы
Сложные эфиры	алкилсульфонаты	карбоновые кислоты
Эфиры	алкилсульфонаты	спирты/фенолы
Сложные эфиры	ангидриды	спирты/фенолы
Карбоксамиды	ангидриды	амины/анилины
Тиофенолы	арилгалогениды	тиолы
Ариламины	арилгалогениды	амины
Тиозфиры	азиндины	тиолы
Сложные эфиры бороновых кислот	Боронаты	гликоли
Карбоксамиды	карбоновые кислоты	амины/анилины
Сложные эфиры	карбоновые кислоты	спирты
Гидразины	гидразиды	карбоновые кислоты
N-ацилмочевины или Ангидриды	карбодимиды	карбоновые кислоты
Сложные эфиры	диазоалканы	карбоновые кислоты
Тиозфиры	эпоксиды	тиолы
Тиозфиры	галогеноацетамиды	тиолы
Аммотриазины	галогенотриазины	амины/анилины
Триазиниловые эфиры	галогенотриазины	спирты/фенолы
Амидины	имидоэфиры	амины/анилины
Мочевины	изоцианаты	амины/анилины
Уретаны	изоцианаты	спирты/фенолы
Тиомочевины	изотиоцианаты	амины/анилины
Тиозфиры	малеимиды	тиолы
Фосфитные сложные эфиры	фосфорамидиты	спирты
Силиловые эфиры	силлилгалогениды	спирты
Алкиламины	сульфонатные сложные эфиры	амины/анилины
Тиозфиры	сульфонатные сложные эфиры	тиолы
Сложные эфиры	сульфонатные сложные эфиры	карбоновые кислоты
Эфиры	сульфонатные сложные	спирты
	эфиры	
Сульфонамиды	сульфонилгалогениды	амины/анилины
Сульфонатные сложные эфиры	сульфонилгалогениды	фенолы/спирты

Использование защитных групп.

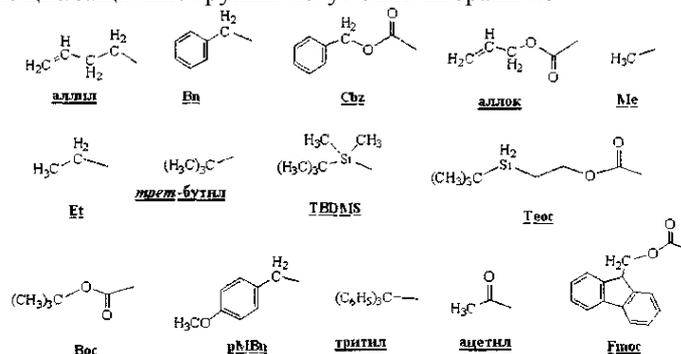
В описанных реакциях может возникнуть необходимость защиты функциональных групп, например гидрокси-, amino-, имино-, тио- или карбоксигруппы, где такие желательны в конечном продукте, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Защитные группы используют для блокирования некоторых или всех реакционноспособных группировок и предотвращения участия таких групп в химических реакциях до тех пор, пока эта защитная группа не удалена. Предпочтительно, чтобы каждая защитная группа была способна удаляться различными средствами. Защитные группы, которые отщепляются в абсолютно несравнимых реакционных условиях, удовлетворяют требованиям различного удаления. Защитные группы могут быть удалены кислотой, основанием и гидрогенолизом. Группы, такие как тритил, диметокситритил, ацеталь и трет-бутилдиметилсилил, являются кислотоллабильными и могут быть использованы для защиты карбокси и гидрокси реакционноспособных группировок в присутствии аминог-

рупп, защищенных группой Cbz, которая удаляется гидрогенолизом, и группы Fmoc, которая является лабильной к основаниям. Реакционноспособные группировки карбоновых кислот и гидроксильные группы могут быть заблокированы лабильной к основаниям группой, такой как, без ограничений, метил, этил и ацетил, в присутствии аминов, заблокированных кислотолабильными группами, такими как трет-бутилкарбамат, или карбаматами, которые устойчивы к кислотам и основаниям, но удаляются гидролитически.

Реакционноспособные группировки карбоновых кислот и гидроксильные группы можно также заблокировать гидролитически удаляемыми защитными группами, такими как бензильная группа, тогда как аминогруппы, способные к образованию водородных связей с кислотами, можно блокировать группами, лабильными к основаниям, такими как Fmoc. Реакционноспособные группировки карбоновых кислот можно защитить превращением в обычный сложный эфир соединения, как проиллюстрировано в данном изобретении, или они могут быть заблокированы окислительно-удаляемыми защитными группами, такими как 2,4-диметоксипентил, тогда как сосуществующие аминогруппы можно блокировать силилкарбаматами, лабильными к фториду.

Аллил-блокирующие группы полезны в присутствии кислото- и основно-защитных групп, так как первые защитные группы стабильны и могут быть впоследствии удалены металлическим или рН-кислотным катализатором. Например, с аллил-блокированной карбоновой кислоты защита может быть удалена Pd₀-катализируемой реакцией в присутствии кислото-лабильного трет-бутилкарбамата или устойчивой к основанию ацетатаминной защитной группы. Еще одна форма защитной группы представляет собой смолу, к которой можно присоединить соединение или промежуточное соединение. Пока остаток присоединен к смоле, эта функциональная группа заблокирована и не может взаимодействовать. После высвобождения из смолы функциональная группа доступна для взаимодействия.

Обычно блокирующие/защитные группы могут быть выбраны из



Другие защитные группы и подробное описание методик, применяемых для создания защитных групп и их удаления, описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 и Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Индолсодержащие соединения могут быть получены с использованием стандартных известных из литературы методик, таких как описанные в Katritzky, "Handbook of Heterocyclic Chemistry" Pergamon Press, Oxford, 1986; Pindur et al., *J. Heterocyclic Chem.*, vol. 25, 1, 1987, и Robinson "The Fisher Indol Synthesis", John Wiley & Sons, Chichester, New York, 1982, каждый из которых включен в данное описание во всей полноте путем ссылки.

Неограничивающий пример синтеза индольных соединений формулы (G) и формулы (G-I) показан согласно реакционной схеме I, показанной на фиг. 1, где 4-замещенные анилины (I-1) можно превратить в соответствующий гидразин (I-2) с использованием стандартной методологии. Взаимодействие гидразина (I-2) с соответствующим образом замещенным кетоном (I-3) в стандартных условиях индолизации Фишера дает индол (I-4). Индол (I-6) получают реакцией N-алкилирования соединения (I-4) бензилгалогенидом (I-5) (или тозилатом (OTs) или мезилатом (OMs)) в растворителе, таком как тетрагидрофуран (THF) или диметилформамид (DMF), в присутствии основания, такого как NaH. В случае, когда 5-заместитель на индольном кольце представляет собой метокси (т.е. Z представляет собой MeO), метильную группу можно удалить в стандартных условиях, например, используя BBr₃, в растворителе, таком как CH₂Cl₂, с получением фенола (I-7). Этот фенол может быть алкилирован с использованием электрофила (YX) с получением алкилированного продукта (I-8). Альтернативно, в случае, когда 5-заместитель на индольном кольце представляет собой, например, галогенид или трифлат (OTf; (I-7)), его можно подвергать сочетанию с большим количеством реагентов, используя стандартные реакции сочетания, опосредованные металлом, хорошо известные специалисту в области органического синтеза, с получением альтернативных соединений структуры (I-6). Такие химические реакции описаны в *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, vol. 12, Pergamon, edited by Abel, Stone and Wilkinson. Заместитель Z на индоле (I-6) может быть дополнительно модифицирован с использованием стандартных химических методик. Кроме того, когда R₇ или R₆ представляет собой бром или йод, стандартные реакции перекрестного сочетания позволяют ввести ряд функциональных групп, используя методики, хорошо известные специа-

листу в области органического синтеза. Более того, когда R_7 представляет собой H, в определенных условиях возможно осуществить региоселективное литиирование с использованием сильного основания, такого как $n\text{BuLi}$, и затем конденсирование аниона с электрофилом для введения заместителей по C-2 (см. Hasan et al., *J. Org. Chem.*, 46, 157-164, 1981).

Другой неограничивающий пример синтетического получения соединений формулы (G) и формулы (G-I) показан согласно реакционной схеме II на фиг. 2. Начиная с гидразина I-2, N-алкилирование бензилгалогенидом (или тозилатом, или мезилатом; (I-5)) с использованием условий, описанных выше, дает производное гидразина (II-1). Реакцией с соответствующим образом замещенным кетоном (I-3) с использованием стандартных условий индолизации Фишера получают индол (I-6).

Другой неограничивающий пример синтетического получения соединений формулы (G) и формулы (G-I) показан согласно реакционной схеме III на фиг. 2, где 3-Н-индолы (III-1) могут быть получены непосредственно с использованием методик, описанных выше, или, альтернативно, они могут быть получены из 3-тиоиндолов обработкой влажным AlCl_3 в растворителе, таком как CH_2Cl_2 . Функционализация по положению 3 может быть достигнута с использованием ряда реакций и методик для введения разнообразных заместителей. Например, ацилирование с использованием хлорангидрида (или ангидрида) в присутствии кислоты Льюиса, такой как AlCl_3 , позволяет ввести ацильные группы ((I-6); $R_6=\text{C}(\text{O})\text{R}'$), см. Murakami et al. *Heterocycles*, v. 14, 1939-1941, 1980 и процитированные там ссылки. Начиная с (III-1) и используя, например, сульфенхлориды в подходящем растворителе, можно получить соединения общей структуры (III-2), где R_6 представляет собой SR'' (Raban, *J. Org. Chem.*, v. 45, 1688, 1980). Подобное химическое превращение можно осуществить с использованием индола (III-3) или, альтернативно, могут быть использованы диарилдисульфиды в присутствии основания, такого как NaNH , в DMF с получением (III-4) (Atkinson et al., *Synthesis*, 480-481, 1988). Реакция электрон-дефицитных олефинов с 3-Н индолами (III-1) или (III-3) в присутствии кислоты Льюиса (такой как $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) позволяет включить 3-алкильные заместители общей структуры (III-2) или (III-4) (где R_6 представляет собой замещенную алкильную группу; см. Harrington and Kerr, *Synlett*, 1047-1048, 1996). Альтернативно, индол (III-3) может быть подвергнут взаимодействию с бензильными производными (I-5) в теплом DMF с получением (III-4), где R_6 представляет собой замещенную бензильную группу (Jacobs et al., *J. Med. Chem.*, v. 36, 394-409, 1993).

Дополнительный синтез индола и соединений индольного типа.

Дополнительные неограничивающие примеры синтеза индола или индолоподобных каркасов для соединений формулы (G) и формулы (G-I) включают модификации различных синтезов индолов, включая, но не ограничиваясь: индольный синтез Batcho-Leimgruber, индольный синтез Reissert, индольный синтез Hegedus, индольный синтез Fukuyama, индольный синтез Sugasawa, индольный синтез Bischler, индольный синтез Gassman, индольный синтез Fischer, индольный синтез Japp-Klingemann, индольный синтез Buchwald, индольный синтез Larock, индольный синтез Bartoli, индольный синтез Castro, индольный синтез Hemetsberger, индольный синтез Morigi-Ban, индольный синтез Madelung, индольный синтез Nenitzescu и другие реакции без указания имени. Неограничивающие примеры таких способов синтеза показаны на фиг. 3-7.

Дополнительные формы соединений.

Соединения формулы (G) и формулы (G-I) могут быть получены в виде фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты (которая является одним из типов фармацевтически приемлемой соли) взаимодействием формы свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая, но не ограничиваясь, неорганические кислоты, такие как соляная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и тому подобное; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, винная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метилен-бис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота.

Альтернативно, соединения формулы (G) и формулы (G-I) могут быть получены в виде фармацевтически приемлемой соли присоединения основания (которая является одним из типов фармацевтически приемлемой соли) взаимодействием формы свободной кислоты соединения с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием, включая, но не ограничиваясь, органические основания, такие как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, N-метилглюкамин и тому подобное, и неорганические основания, такие как гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид

калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и тому подобное.

Соединения формулы (G) и формулы (G-I) могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещен ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; либо координирует с органическим основанием. Кроме того, солевые формы раскрытых соединений могут быть получены с использованием солей исходных веществ или промежуточных соединений.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает формы присоединения растворителя или их кристаллические формы, в частности сольваты или полиморфы. Сольваты содержат либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество растворителя и могут быть образованы во время процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Гидраты образуются, когда растворитель представляет собой воду, и алкоголяты образуются, когда растворитель представляет собой спирт. Сольваты соединений формулы (G) и формулы (G-I) могут быть удобным образом получены или образованы во время процессов, описанных в данном изобретении. Например, гидраты соединений формулы (G) и формулы (G-I) могут быть удобным образом получены путем перекристаллизации из смеси водного/органического растворителей с использованием органических растворителей, включая, но не ограничиваясь, диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Кроме того, соединения, предложенные в данном изобретении, могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для назначений соединений и способов, предложенных в данном изобретении.

Соединения формулы (G) и формулы (G-I) могут находиться в различных формах, включая, но не ограничиваясь, аморфные формы, измельченные формы и формы в виде наночастиц. Кроме того, соединения формулы (G) и формулы (G-I) включают кристаллические формы, также известные как полиморфы. Полиморфы включают различные расположения кристаллической упаковки одного и того же элементарного состава соединения. Полиморфы обычно имеют различные картины рентгеновской дифракции на порошке, инфракрасные спектры, точки плавления, плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Различные факторы, такие как растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации и температура хранения, могут вызывать доминирование единственной кристаллической формы.

Соединения формулы (G) и формулы (G-I) в неокисленной форме могут быть получены из N-оксидов соединений формулы (G) и/или формулы (G-I) обработкой восстанавливающим агентом, таким как, без ограничений, сера, диоксид серы, трифенилфосфин, боргидрид лития, боргидрид натрия, трихлорид фосфора, трибромид или тому подобное, в подходящем инертном органическом растворителе, таком как, без ограничений, ацетонитрил, этанол, водный диоксан или тому подобное, при температуре от 0 до 80°C.

Соединения формулы (G) и формулы (G-I) могут быть получены в виде пролекарств. Пролекарства обычно представляют собой предшественники лекарства, которые после введения субъекту и последующего всасывания превращаются в активные или более активные виды посредством некоторого процесса, такого как превращение в метаболическом пути. Некоторые пролекарства имеют химическую группу, присутствующую на пролекарстве, которая делает его менее активным и/или придает растворимость или какое-либо другое свойство лекарству. После отщепления химической группы от пролекарства и/или модифицирования, образуется активное лекарство. Пролекарства часто являются полезными, так как в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарство. Например, они могут обладать биодоступностью при пероральном введении, тогда как исходное лекарство не обладает. Пролекарства также могут иметь улучшенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарством.

Пролекарства могут быть разработаны в виде обратимых лекарственных производных для применения в качестве модификаторов для улучшения транспорта лекарства к сайт-специфичным тканям. Разработка пролекарств к настоящему времени предназначена для повышения эффективной растворимости в воде терапевтического соединения для нацеливания на области, в которых вода является основным растворителем; см., например, Fedorak et al., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed et al., *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 of the *A.C.S. Symposium Series* and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, все включены в данное описание во всей своей полноте.

Дополнительно, пролекарственные производные соединений формулы (G) и формулы (G-I) могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники (например, для дополнительных подробностей см. Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 4, p. 1985). Например, соответствующие пролекарства могут быть получены взаимодействием недериватизированного соединения любой из формулы (G) и формулы (G-I) с подходящим карбамоилирующим аген-

том, таким как, без ограничений, 1,1-ацилоксиалкилкарбанохлоридат, пара-нитрофенилкарбонат или тому подобное. Пролекарственные формы описанных в данном изобретении соединений, где пролекарство метаболизируется *in vivo* с образованием производного, как изложено в данном изобретении, включены в объем формулы изобретения. Фактически, некоторые из описанных в данном изобретении соединений могут являться пролекарством для другого производного или активного соединения.

Сайты на ароматической кольцевой части соединений формулы (G) и формулы (G-I) могут быть чувствительны к различным метаболическим реакциям, поэтому введение соответствующих заместителей на ароматические кольцевые структуры, таких как, например, галогены, может ослабить, уменьшить или исключить такие метаболические реакции.

Соединения, описанные в данном изобретении, могут быть мечеными изотопом (например, радиоизотопом) или другими средствами, включая, но не ограничиваясь, применение хромофоров или флуоресцентных группировок, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток. Соединения формулы (G) и формулы (G-I) могут иметь один или более стереоцентров, и каждый центр может существовать в R- или S-конфигурации. Соединения, представленные в данном изобретении, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Соединения формулы (G) и формулы (G-I) могут быть получены в виде их индивидуальных стереоизомеров взаимодействием рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереомерных соединений, разделением диастереомеров и восстановлением оптически чистых энантиомеров. Хотя разделение энантиомеров может быть проведено с использованием ковалентных диастереомерных производных соединений, описанных в данном изобретении, предпочтительными являются способные к диссоциации комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). Диастереомеры имеют неодинаковые физические свойства (например, точки плавления, точки кипения, растворимости, реакционную способность и т.д.) и могут быть легко разделены на основании этих различий. Диастереомеры можно разделить хиральной хроматографией или предпочтительно методами выделения/разделения на основе различий в растворимости. Оптически чистый энантиомер затем восстанавливают вместе с разделяющим агентом любым способом, который не приведет к рацемизации. Более подробное описание методик, применимых для разделения стереоизомеров соединений из их рацемических смесей, можно найти в Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, включено в данное описание во всей полноте посредством ссылки.

Дополнительно, соединения и способы, предложенные в данном изобретении, могут существовать в виде геометрических изомеров. Соединения и способы, предложенные в данном изобретении, включают все *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (E) и *zusammen* (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых случаях соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в формулы, описывающие соединения и способы, представленные в данном изобретении. В дополнительных воплощениях соединений и способов, предложенных в данном изобретении, смеси энантиомеров и/или диастереомеров, полученные на одной препаративной стадии, комбинации или взаимопревращения, могут также быть полезны для описанных в данном изобретении применений.

Способы введения.

Подходящие пути введения включают, но не ограничиваются, внутривенное, пероральное, ректальное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное, трансмукозальное, трансдермальное, вагинальное, ушное, назальное и местное введение. Кроме того, например, парентеральное введение включает внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые интравентрикулярные, интралимфатические и интраназальные инъекции.

Альтернативно, соединение можно предпочтительно вводить местным путем, чем системным, например, посредством инъекции соединения прямо в орган, часто в виде депо-препарата или препарата непрерывного высвобождения. Такие препараты длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Более того, можно вводить лекарство в нацеленной системе доставки лекарства, например в липосоме, покрытой оболочкой с орган-специфичным антителом. Липосомы будут нацелены на орган и селективно захватываться им. Кроме того, лекарство может быть предложено в форме препарата быстрого высвобождения, в форме препарата пролонгированного высвобождения или в форме препарата промежуточного высвобождения.

Фармацевтическая композиция/препарат.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде препаратов обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активного соединения для приготовления препаратов, которые могут быть использованы фармацевтически. Подходящий препарат зависит от выбранного пути введения. Любые хорошо известные методики, носители и эксципиенты могут быть использованы, как подходит и как принято в уровне техники. Краткий обзор фармацевтических композиций, описанных в данном изобретении, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 и Pharmaceutical Dosage Forms and

Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включены в данное описание посредством ссылки во всей полноте.

В данном изобретении предложены фармацевтические композиции, включающие соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I) и фармацевтически приемлемые разбавитель(и), эксципиент(ы) или носитель(и). Кроме того, соединения, описанные в данном изобретении, могут быть введены в виде фармацевтических композиций, в которых соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) смешаны с другими активными ингредиентами, как в комбинационной терапии.

Фармацевтическая композиция, при использовании в данном изобретении, относится к смеси соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или эксципиенты. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. При практическом применении способов лечения или применения, предложенных в данном изобретении, терапевтически эффективные количества соединений любой из формулы (G) или формулы (G-I), предложенных в данном изобретении, вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, страдающему заболеванием или состоянием, которое лечат. Предпочтительно млекопитающее является человеком. Терапевтически эффективное количество может широко изменяться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного здоровья субъекта, силы и используемого соединения и других факторов. Соединения можно применять в отдельности или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами в качестве компонентов смеси.

Для внутривенных инъекций соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) могут быть приготовлены в виде водных растворов, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Для трансмукозального введения в препаратах используют смачивающие вещества, подходящие для проникновения через барьер. Такие смачивающие вещества обычно хорошо известны из уровня техники. Для других парентеральных инъекций подходящие препараты могут включать водные или неводные растворы предпочтительно с физиологически совместимыми буферами или эксципиентами. Такие эксципиенты обычно хорошо известны в данной области техники.

Для перорального введения соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) могут быть легко приготовлены в виде препарата путем объединения активных соединений с фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами, хорошо известными в данной области техники. Такие носители делают соединения, описанные в данном изобретении, пригодными для приготовления в виде препаратов, таких как таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, суспензии, взвеси и тому подобное, для перорального проглатывания пациентами, которых лечат.

Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены смешиванием одного или более твердых эксципиентов с одним или более из соединений, описанных в данном изобретении, возможно измельчением полученной смеси и обработкой смеси гранул, после добавления приемлемых вспомогательных веществ, при необходимости, с получением таблеток или ядер драже. Приемлемые эксципиенты представляют собой, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; целлюлозные препараты, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза; или другие, такие как поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. При необходимости можно добавить разрыхлители, такие как поперечно сшитая натрий кроскармеллоза, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Ядра драже покрывают подходящими покрытиями. Для этих целей можно использовать концентрированные сахарные растворы, которые возможно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, глазирующие растворы и приемлемые органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты можно добавлять к покрытиям для таблеток или драже для идентификации или чтобы отличать различные комбинации доз активного соединения.

Фармацевтические препараты, которые можно применять перорально, включают плотно заполненные (push-fit) желатиновые капсулы, а также мягкие, запечатанные желатиновые капсулы и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. Плотно заполненные капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие агенты, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и, возможно, стабилизирующие агенты. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, вазелиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, можно добавлять стабилизирующие агенты. Все препараты для перорального введения должны находиться в дозировках, подходящих для такого введения.

Для буккального или сублингвального введения композиции могут быть в форме таблеток, лепешек или гелей, приготовленных обычным способом. Парентеральные инъекции могут включать болусные инъекции или непрерывные инфузии. Препараты для инъекций могут быть представлены в стандартной

лекарственной форме, например в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленными консервантами. Фармацевтическая композиция любой из формулы (G) или формулы (G-I) может находиться в форме, подходящей для парентеральной инъекции в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных носителях, и могут содержать агенты лекарственных препаратов, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или разрыхляющие агенты. Фармацевтические препараты для парентерального введения включают водные растворы активного соединения в водорастворимой форме. Дополнительно, суспензии активного соединения могут быть приготовлены в виде подходящих масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Возможно, суспензия может также содержать подходящие стабилизирующие агенты или агенты, которые повышают растворимость соединений, что позволяет получить препарат высококонцентрированных растворов. Альтернативно, активный ингредиент может быть в форме порошка для разведения подходящим носителем, например стерильной апиrogenной водой, перед применением.

Соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) можно вводить местно и можно приготавливать в виде композиций для местного применения, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, медицинские клеи, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические соединения могут содержать солюбилизаторы, стабилизирующие агенты, агенты, улучшающие тоничность, буферы и консерванты.

Препараты, подходящие для трансдермального введения соединений, имеющих структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I), могут использовать устройства трансдермальной доставки и пластыри трансдермальной доставки и могут представлять собой липофильные эмульсии или забуференные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или адгезиве. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, прерывистой доставки или доставки по требованию фармацевтических агентов. Далее, трансдермальная доставка соединений любой из формулы (G) или формулы (G-I) может быть осуществлена посредством ионофоретических пластырей и тому подобное. Дополнительно, трансдермальные пластыри могут обеспечить контролируемую доставку соединений любой из формулы (G) или формулы (G-I). Скорость всасывания может быть замедлена посредством использования контролирующей скорости мембран или путем удерживания соединения внутри полимерной матрицы или геля. Наоборот, для увеличения всасывания можно использовать вещества, улучшающие абсорбцию. Вещество, улучшающее абсорбцию, или носитель может включать абсорбируемые фармацевтически приемлемые растворители для облегчения прохождения через кожу. Например, трансдермальные устройства могут быть в форме повязки, включающей поддерживающий компонент, резервуар, содержащий соединение, возможно с носителями, возможно барьер, контролирующий скорость, для доставки соединения к коже реципиента с контролируемой и заданной скоростью в течение длительного периода времени, и средства для закрепления устройства на коже.

Для введения путем ингаляции соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) могут находиться в форме аэрозоля, тумана или порошка. Фармацевтические композиции любой из формулы (G) или формулы (G-I) удобным образом доставляют в форме аэрозольного спрея из упаковки под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафтопентана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единица дозировки может быть определена посредством предложения клапана для доставки отмеренного количества. Могут быть приготовлены капсулы и картриджи, например, из желатина для применения в ингаляторе или инсуффляторе, содержащие порошкообразную смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) могут также быть приготовлены в виде ректальных композиций, таких как клизмы, ректальные гели, ректальные пенки, ректальные аэрозоли, суппозитории, желеобразные суппозитории или удерживающие клизмы, содержащие обычные основы для суппозитория, такие как масло какао или другие глицериды, а также синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, PEG и тому подобное. В суппозиторных формах композиций легкоплавкий воск, такой как, без ограничений, смесь глицеридов жирных кислот, возможно в комбинации с маслом какао, плавится первым.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активного соединения в препараты, которые можно применять фармацевтически. Подходящий препарат зависит от выбранного пути введения. Любые из хорошо известных методик, носителей и эксципиентов могут быть использованы, как подходит и как принято в данной области техники. Фармацевтические композиции, включающие соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), могут быть произведены обычным способом, таким как, например, посредством процессов обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или прессования.

Фармацевтические композиции будут включать по меньшей мере один фармацевтически приемле-

мый носитель, разбавитель или эксципиент и соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I), описанное в данном изобретении в качестве активного ингредиента в форме свободной кислоты или свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, способы и фармацевтические композиции, описанные в данном изобретении, включают применение кристаллических форм (также известных как полиморфы). В некоторых случаях, соединения могут существовать как таутомеры. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в данном изобретении. Дополнительно, соединения, описанные в данном изобретении, могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Сольватированные формы соединений, представленных в данном изобретении, также считаются раскрытыми в данном изобретении. Кроме того, фармацевтические композиции могут включать другие медицинские или фармацевтические агенты, носители, адъюванты, такие как консерванты, стабилизирующие агенты, смачивающие агенты или эмульгаторы, активаторы растворения, соли для регулирования осмотического давления, и/или буферы. Кроме того, фармацевтические композиции также могут содержать другие терапевтически ценные вещества.

Способы приготовления композиций, включающих соединения, описанные в данном изобретении, включают приготовление в виде препарата соединений с одним или более инертными фармацевтически приемлемыми эксципиентами или носителями с образованием твердой, полутвердой или жидкой композиции. Твердые композиции включают, но не ограничиваются, порошки, таблетки, дисперсные гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Жидкие композиции включают растворы, в которых соединение растворено, эмульсии, включающие соединение, или раствор, содержащий липосомы, мицеллы или наночастицы, включающие соединение, как оно раскрыто в данном изобретении. Полутвердые композиции включают, но не ограничиваются, гели, суспензии и кремы. Композиции могут быть в жидких растворах или суспензиях, твердых формах, пригодных для растворения или суспендирования в жидкости перед применением, или в виде эмульсий. Эти композиции могут также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как увлажняющие или эмульгирующие агенты, забуферивающие рН-агенты и так далее.

Композиция, включающая соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I), может, например, быть в форме жидкости, где агенты присутствуют в растворе, в суспензии или обоих. Типично, когда композицию вводят в виде раствора или суспензии, первая порция агента присутствует в растворе, а вторая порция агента присутствует в форме частиц в суспензии в жидкой матрице. В некоторых воплощениях жидкая композиция может включать гелевый препарат. В других воплощениях жидкая композиция является водной.

Полезная водная суспензия может также включать один или более полимеров в качестве суспендирующих агентов. Полезные полимеры включают водорастворимые полимеры, такие как целлюлозные полимеры, например гидроксипропилметилцеллюлозу, и нерастворимые в воде полимеры, такие как перечно сшитые карбоксил-содержащие полимеры. Полезные композиции могут также включать мукоадгезивный полимер, выбранный, например, из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимер акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

Полезные композиции могут также включать сольбилизирующие агенты, способствующие растворению соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I). Термин "сольбилизирующий агент" обычно включает агенты, которые приводят к образованию мицеллярного раствора или истинного раствора агента. Некоторые приемлемые неионные поверхностно-активные вещества, например полисорбат 80, могут быть полезны в качестве сольбилизирующих агентов, а также офтальмологически приемлемые гликоли, полигликоли, например полиэтиленгликоль 400 и гликолевые эфиры.

Полезные композиции могут также включать один или более агентов, регулирующих рН, или забуферивающих агентов, включая кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и соляная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидроксиметиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включены в количество, необходимое для поддержания рН композиции в приемлемом диапазоне.

Полезные композиции могут также включать одну или более солей в количестве, необходимом для приведения осмотической концентрации композиции в приемлемый диапазон. Такие соли включают соли, имеющие катионы натрия, калия или аммония и анионы хлорид, цитрат, аскорбат, борат, фосфат, бикарбонат, сульфат, тиосульфат или бисульфит; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Другие полезные композиции могут также включать один или более консервантов для ингибирования микробной активности. Подходящие консерванты включают ртуть-содержащие вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и соединения четвертичного аммония, такие как бензалкония хлорид, цетилтриметиламмония бромид и цетилпиридиния хлорид.

Другие полезные композиции могут включать одно или более поверхностно-активных веществ для улучшения физической стабильности или для других целей. Подходящие неионные поверхностно-

активные вещества включают полиоксиэтиленглицериды жирных кислот и растительные масла, например полиоксиэтилен (60) гидрогенированное касторовое масло; и полиоксиэтиленалкилэфир и алкилфенилэфир, например октоксинол 10, октоксинол 40.

Другие полезные композиции могут включать один или более антиоксидантов для улучшения химической стабильности при необходимости. Подходящие антиоксиданты включают, например, аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия.

Композиции в форме водной суспензии могут быть упакованы в однодозовые, не закрываемые повторно контейнеры. Альтернативно, могут быть использованы многодозовые повторно закрываемые контейнеры, в этом случае в композицию обычно включают консервант.

Альтернативно, могут быть использованы другие системы доставки для гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами средств доставки или носителей для гидрофобных лекарств. Также могут быть использованы некоторые органические растворители, такие как N-метилпирролидон, хотя обычно это придает более высокую токсичность. Дополнительно, соединения можно доставлять с использованием системы продолжительного высвобождения, такой как полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие терапевтический агент. Различные вещества длительного высвобождения были созданы и хорошо известны специалисту в данной области техники. Капсулы длительного высвобождения в зависимости от их химической природы могут высвобождать соединения в течение нескольких недель вплоть до 100 суток. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента могут быть использованы дополнительные способы стабилизации белков.

Все препараты, описанные в данном изобретении, могут использовать преимущества антиоксидантов, металл-хелатообразующих агентов, тиол-содержащих соединений и других обычных стабилизирующих агентов. Примеры таких стабилизирующих агентов включают, но не ограничиваются: (a) от примерно 0,5 до примерно 2% мас./об. глицерина, (b) от примерно 0,1 до примерно 1% мас./об. метионина, (c) от примерно 0,1 до примерно 2% мас./об. монотиглицерина, (d) от примерно 1 до примерно 10 мМ EDTA, (e) от примерно 0,01 до примерно 2% мас./об. аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003 до примерно 0,02% мас./об. полисорбата 80, (g) от 0,001 до примерно 0,05% мас./об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) декстрансульфат, (k) циклодекстрины, (l) пентозанполисульфат и другие гепариноиды, (m) дивалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации.

Способы дозирования и режимы лечения.

Соединения формулы (G) и формулы (G-I) могут быть использованы в изготовлении лекарственных средств для лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний. Кроме того, способ лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в данном изобретении, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включает введение фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I) или его фармацевтически приемлемую соль в терапевтически эффективных количествах, указанному субъекту.

Композиции, содержащие соединение(я), описанное(ые) в данном изобретении, могут быть введены для профилактического и/или терапевтического лечения. При терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, частичной приостановки развития симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента, массы тела и ответной реакции на лекарства, и заключения лечащего врача. Определение таких терапевтически эффективных количеств путем проведения обычного исследования (включая, но не ограничиваясь, проведение клинического испытания с увеличением дозы) находится в компетенции специалиста в данной области техники.

При профилактических применениях композиции, содержащие соединения, описанные в данном изобретении, вводят пациенту, чувствительному к или имеющему риск развития конкретного заболевания, расстройства или состояния. Такое количество определяют как "профилактически эффективное количество или доза". При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, массы тела и тому подобное. Определение таких профилактически эффективных количеств путем проведения обычного исследования (включая проведение клинического испытания с увеличением дозы) находится в компетенции специалиста в данной области техники. При лечении пациента эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и ответной реакции на лекарства, и заключения лечащего врача.

В случае, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение может быть постоянным, то есть в течение длительного периода времени, в том числе в течение жизни пациента, с тем чтобы облегчить или иным образом контролировать или ограничить симптомы заболевания или состояния пациента.

В случае, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение соединения может быть непрерывным; альтернативно, вводимая доза лекарства может быть временно снижена или временно приостановлена на определенный промежуток времени (т.е. "отдых от лекарства"). Длитель-

ность отдыха от лекарства может варьировать от 2 суток до 1 года, включая, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 15, 20, 28, 35, 50, 70, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 280, 300, 320, 350 и 365 суток. Снижение дозы в течение отдыха от лекарства может составлять от 10-100%, включая, например, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 и 100%.

После наступления улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Затем дозировка или частота введения, или и то, и другое, могут быть снижены в зависимости от симптомов, уровня, на котором поддерживается улучшенное состояние болезни, расстройства или состояния. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение долговременно при любом возврате симптомов.

Количество введенного агента, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьировать в зависимости от факторов, таких как конкретное соединение, состояние болезни и ее тяжесть, особенность (например, масса тела) субъекта или реципиента, нуждающегося в лечении, но тем не менее будет определяться обычным способом, известным в данной области техники, согласно конкретным обстоятельствам, сопровождающим случай, включая, например, конкретный вводимый агент, путь введения, состояние, которое лечат, и субъект или реципиент, которого лечат. В общем, однако, дозы, используемые для лечения взрослого человека, будут находиться в диапазоне 0,02-5000 мг в сутки, предпочтительно 1-1500 мг в сутки. Необходимая доза может удобно быть представлена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение краткого периода времени) или с подходящими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в сутки.

Фармацевтическая композиция, описанная в данном изобретении, может быть представлена в стандартных лекарственных формах, пригодных для однократного введения точных дозировок. В стандартной лекарственной форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие подходящие количества одного или более соединений. Стандартная дозировка может быть в форме упаковки, содержащей отдельные количества препарата. Неограничивающими примерами являются упакованные таблетки или капсулы и порошки в сосудах или ампулах. Композиции в виде водных суспензий могут быть упакованы в однодозовые, не закрываемые повторно контейнеры. Альтернативно, могут быть использованы многодозовые, повторно закрываемые контейнеры, в этом случае в композицию обычно включают консервант. Например, препараты для парентеральной инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, которая включает, без ограничений, ампулы, или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта.

Суточные дозировки, подходящие для соединений формулы (G) и формулы (G-I), описанных в данном изобретении, составляют от примерно 0,01 до 2,5 мг/кг массы тела. Указанная суточная дозировка для более крупного млекопитающего, включая, но не ограничиваясь, человека, находится в пределах от примерно 0,5 до примерно 100 мг, удобно вводимых в разделенных дозах, включая, но не ограничиваясь, до четырех раз в сутки, или в форме длительного высвобождения. Подходящие стандартные лекарственные формы для перорального введения включают от примерно 1 до 50 мг активного ингредиента. Вышеуказанные диапазоны являются лишь предпочтительными, так как число вариантов в отношении индивидуального режима лечения является большим и значительные отклонения от этих рекомендованных значений не являются редкими. Такие дозировки могут быть изменены в зависимости от числа переменных, не ограничиваясь активностью используемого соединения, заболевания или состояния, которое лечат, пути введения, потребностей индивидуального субъекта, тяжести заболевания или состояния, которое лечат, и заключения лечащего врача.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических режимов может быть определена с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь, определение LD₅₀ (дозы, смертельной для 50% популяции) и ED₅₀ (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение дозы между токсическим и терапевтическим эффектами называется терапевтическим индексом и может быть выражено в виде соотношения между LD₅₀ и ED₅₀. Соединения, проявляющие высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Данные, полученные из опытов с клеточными культурами и исследованиями на животных, могут быть использованы для определения диапазона дозировки для применения у человека. Дозировка таких соединений лежит предпочтительно в диапазоне циркулирующих концентраций, что включает ED₅₀ с минимальной токсичностью. Дозировка может варьировать внутри этого диапазона в зависимости от используемой формы дозировки и используемого пути введения.

Применение модуляторов FLAP для предупреждения и/или лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний.

Терапия лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний разработана для модулирования активности FLAP. Такое модулирование может включать, например, ингибирование или антагонизирование активности FLAP. Например, ингибитор FLAP можно вводить с тем, чтобы уменьшить синтез лейкотриенов у индивидуума или возможно негативно регулировать или снизить экспрессию или доступность мРНК FLAP или специфические сплайсинг-варианты мРНК FLAP. Негативная регуляция или снижение экспрессии или доступности природной мРНК FLAP или специфического сплайсинг-варианта может минимизировать экспрессию или активность дефектной нуклеиновой

кислоты или специфического сплайсинг-варианта и тем самым минимизировать влияние дефектной нуклеиновой кислоты или специфического сплайсинг-варианта.

В соответствии с одним аспектом композиции и способы, описанные в данном изобретении, включают композиции и способы лечения, предупреждения, реверсирования, остановки или замедления развития лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний, когда они стали клинически заметными, или лечения симптомов, связанных или имеющих отношение к лейкотриен-зависимым или лейкотриен-опосредованным заболеваниям или состояниям, путем введения субъекту соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I). Субъект может уже иметь на момент введения лейкотриен-зависимые или лейкотриен-опосредованные заболевания или состояния или иметь риск развития лейкотриен-зависимого или лейкотриен-опосредованного заболевания или состояния. Симптомы лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний у субъекта могут быть определены специалистом в данной области техники и описаны в стандартных справочниках.

Активность протеина, активирующего 5-липоксигеназу, у млекопитающего может прямо или опосредованно модулироваться введением (по меньшей мере, однократно) эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I), млекопитающему. Такое модулирование включает, но не ограничивается, снижение и/или ингибирование активности протеина, активирующего 5-липоксигеназу. Кроме того, активность лейкотриенов у млекопитающего может прямо или опосредованно модулироваться, включая снижение и/или ингибирование, введением (по меньшей мере, однократно) эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I), млекопитающему. Такое модулирование включает, но не ограничивается, снижение и/или ингибирование активности протеина, активирующего 5-липоксигеназу.

Предупреждение и/или лечение лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний может включать введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I). Например, предупреждение и/или лечение воспалительных заболеваний или состояний может включать введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I). Лейкотриен-зависимые или лейкотриен-опосредованные заболевания или состояния, которые можно лечить способом, включающим введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I), включают, но не ограничиваются, заболеваниями и расстройства костной системы, сердечно-сосудистые заболевания и расстройства, воспалительные заболевания и расстройства, дерматологические заболевания и расстройства, глазные заболевания и расстройства, рак и другие пролиферативные заболевания и расстройства, респираторные заболевания и расстройства и расстройства, не связанные с раком.

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы лечения респираторных заболеваний, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I). Например, респираторное заболевание может представлять собой астму; см. Riccioni et al., *Ann. Clin. Lab. Sci.*, v. 34, 379-387 (2004). Кроме того, респираторное заболевание может включать, но не ограничивается, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (приобретенную) астму, неаллергическую (наследственную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, астму, вызванную аллергеном, астму, вызванную аспирином, астму, вызванную физической нагрузкой, изокапническую гипервентиляцию легких, астму, возникшую в детском возрасте, астму, возникшую в зрелом возрасте, кашлевой вариант астмы, профессиональную астму, стероид-резистентную астму, сезонную астму, аллергический ринит, сосудистые реакции, эндотоксический шок, фиброгенез, фиброз легких, аллергические заболевания, хроническое воспаление и респираторный дистресс-синдром взрослых.

Например, такие способы лечения включают способы предупреждения хронической обструктивной болезни легких, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I). Кроме того, хроническая обструктивная болезнь легких включает, но не ограни-

чивается, хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и муковисцидоз.

Например, такие способы лечения включают способы предупреждения повышенной секреции слизи и/или отека при заболевании или состоянии, включающие введение млекопитающему, по меньшей мере, однократно эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы предупреждения или лечения сужения сосудов, атеросклероза и его последствий, миокардиальной ишемии, инфаркта миокарда, аневризмы аорты, васкулита и удара, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I); см. Jala et al., *Trends in Immunol.*, v. 25, 315-322 (2004) и Mehrabian et al., *Curr. Opin. Lipidol.*, v. 14, 447-457 (2003).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы уменьшения сердечного реперфузионного повреждения вследствие ишемии миокарда и/или эндотоксического шока, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы уменьшения сужения кровеносных сосудов у млекопитающего, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы снижения или предупреждения повышения кровяного давления у млекопитающего, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы предупреждения рекрутинга эозинофилов, и/или базофилов, и/или дендритных клеток, и/или нейтрофилов, и/или моноцитов, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы предупреждения или лечения аномальной реконструкции костей, разрежения костей и улучшения костей, включая заболевания или состояния, такие как, например, остеопения, остеопороз, болезнь Педжета, рак и другие заболевания, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы предупреждения глазного воспаления и аллергического конъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита и папиллярного конъюнктивита, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I); см. Lambiase et al., *Arch. Ophthalmol.*, v. 121, 615-620 (2003).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы предупреждения расстройств ЦНС, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I). Расстройства ЦНС включают, но не ограничиваются, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, удар, церебральную ишемию, ретинальную ишемию, послеоперационную когнитивную дисфункцию, мигрень, периферическую невропатию/нейропатическую боль, повреждение спинного мозга, отек мозга и повреждение головы.

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы лечения рака, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы

(G) или формулы (G-I). Тип рака может включать, но не ограничивается, рак поджелудочной железы и другие солидные или гематологические опухоли, см. Poff and Balazy, *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, v. 3, 19-33 (2004) и Steele et al., *Cancer Epidemiology & Prevention*, v. 8, 467-483(1999).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы предупреждения эндотоксического шока и септического шока, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы предупреждения ревматоидного артрита и остеоартрита, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы предупреждения усиливающих ЖК заболеваний, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I). Такие ЖК заболевания включают, например, воспалительное кишечное заболевание (IBD), колит и болезнь Крона.

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы уменьшения воспаления, а также предупреждения отторжения трансплантата, или предупреждения или лечения опухолей, или ускорения заживления ран, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы предупреждения или лечения отторжения или дисфункции трансплантированного органа или ткани, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы лечения диабета типа II, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы лечения воспалительных ответных реакций кожи, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I). Такие воспалительные ответные реакции кожи включают, например, псориаз, дерматит, контактный дерматит, экзему, крапивницу, розовые угри, заживление ран и рубцевание. В еще одном аспекте предложены способы уменьшения псориазических поражений кожи, суставов или других тканей или органов, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы лечения цистита, включая, например, интерстициальный цистит, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, способы предупреждения/лечения, описанные в данном изобретении, включают способы лечения метаболических синдромов, таких как семейная средиземноморская лихорадка, включающие введение, по меньшей мере, однократно млекопитающему эффективного количества по меньшей мере одного соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, которое включает соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Комбинированные виды лечения.

В некоторых случаях приемлемо вводить по меньшей мере одно соединение любой из формулы (G) или формулы (G-I) в комбинации с другим терапевтическим агентом. Например, если одним из побочных эффектов, испытываемым пациентом после введения одного из соединений, описанных в данном изобретении, является воспаление, затем можно ввести противовоспалительный агент в комбинации с

первоначальным терапевтическим агентом. Или, например, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в данном изобретении, может быть улучшена введением адьюванта (т.е. сам по себе адьювант может оказывать минимальный терапевтический положительный эффект, но в комбинации с другим терапевтическим агентом общий терапевтический эффект для пациента усиливается). Или, например, положительный эффект, испытываемый пациентом, может быть увеличен введением одного из соединений, описанных в данном изобретении, с другим терапевтическим агентом (что также включает терапевтический режим), который также оказывает терапевтический положительный эффект. Например, при лечении астмы, включающем введение одного из соединений, описанных в данном изобретении, повышенный терапевтический эффект может быть результатом обеспечения пациента другими терапевтическими агентами или видами терапии астмы. В любом случае, независимо от заболевания, расстройства или состояния, которое лечат, общий положительный эффект, испытываемый пациентом, может быть просто аддитивным от двух терапевтических агентов, или пациент может испытывать синергический положительный эффект.

Специалисту в данной области техники известно, что терапевтически эффективные дозировки могут изменяться, когда лекарства используют в лечебных комбинациях. Способы экспериментального определения терапевтически эффективных дозировок лекарств и других агентов для применения в режимах комбинированного лечения описаны в литературе. Например, применение равномерного дозирования, т.е. обеспечение более частых низких доз с тем, чтобы минимизировать токсические побочные эффекты, широко описано в литературе. Режим комбинированного лечения может включать режимы лечения, при которых введение ингибитора FLAP или 5-LO, описанного в данном изобретении, начинается до, в течение или после лечения вторым агентом, описанным выше, и продолжается до некоторого времени во время лечения вторым агентом или после прекращения лечения вторым агентом. Он также включает виды лечения, в которых ингибитор FLAP или 5-LO, описанный в данном изобретении, и второй агент, используемый в комбинации, вводят одновременно или в разное время и/или с уменьшающимися или увеличивающимися интервалами времени в течение периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает периодическое лечение, которое начинается и прекращается в различное время, чтобы способствовать клиническому лечению пациента. Например, ингибитор FLAP или 5-LO, описанный в данном изобретении, в комбинированном лечении можно вводить раз в неделю в начале лечения, снижая до введения раз в две недели и далее снижая как подходит.

Композиции и способы комбинированной терапии предложены в данном изобретении. В соответствии с одним аспектом фармацевтические композиции, раскрытые в данном изобретении, применяют для лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний. В соответствии с другим аспектом фармацевтические композиции, раскрытые в данном изобретении, применяют для лечения респираторных заболеваний, где показано лечение ингибитором FLAP, в частности астмы, и для стимулирования бронходилатации у субъекта. В одном воплощении фармацевтические композиции, раскрытые в данном изобретении, применяют для лечения субъекта, страдающего сосудистым воспалительным расстройством. В одном воплощении фармацевтические композиции, раскрытые в данном изобретении, применяют для лечения субъекта, подверженного инфаркту миокарда (ИМ).

Комбинированные виды терапии, описанные в данном изобретении, могут быть использованы как часть конкретного режима лечения, предназначенного для обеспечения положительного эффекта от совместного действия ингибиторов FLAP, описанных в данном изобретении, и сопутствующего лечения. Понятно, что режим дозирования для лечения, предупреждения или облегчения состояния(й), которое требуется облегчить, может быть изменен в соответствии с различными факторами. Эти факторы включают тип респираторного расстройства и тип бронходилатации, которой страдает субъект, а также возраст, массу тела, пол, диету и медицинское состояние субъекта. Таким образом, действительно используемый режим дозирования может широко варьировать и поэтому может отклоняться от режимов дозирования, изложенных в данном изобретении далее.

Для комбинированных видов терапии, описанных в данном изобретении, дозировка вводимых совместно соединений может, конечно, меняться в зависимости от типа используемого вводимого совместно лекарства, от конкретного используемого лекарства, от заболевания или состояния, которое лечат, и так далее. Кроме того, при совместном введении с одним или более биологически активными агентами соединение, предложенное в данном изобретении, может быть введено либо одновременно с биологически активным(и) агентом(ами), либо последовательно. При последовательном введении наблюдающий врач будет выбирать подходящую последовательность введения белка в комбинации с биологически активным(и) агентом(ами).

В любом случае, множество терапевтических агентов (один из которых представляет собой одно из соединений, описанных в данном изобретении) могут быть введены в любом порядке или даже одновременно. При одновременном введении многочисленные терапевтические агенты могут быть представлены в единой унифицированной форме или в множественных формах (например, либо как единая пилюля, либо как две отдельные пилюли). Один из терапевтических агентов может быть введен в многократных дозах, или оба можно вводить в многократных дозах. Если введение не одновременное, промежутки времени между многократными дозами может варьировать от более чем 0 недель, до менее чем четырех

недель. Кроме того, комбинированные способы, композиции и препараты не должны быть ограничены применением только двух агентов; применение множества терапевтических комбинаций также предусмотрено.

Кроме того, соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) также могут быть использованы в комбинации со способами, которые могут обеспечить дополнительный или синергический эффект для пациента. Например, полагают, что пациенты будут получать терапевтический и/или профилактический положительный эффект от способов, описанных в данном изобретении, где фармацевтическая композиция любой из формулы (G) или формулы (G-I) и/или комбинации с другими терапевтическими агентами комбинируют с генетическим тестированием для определения того, является ли индивидуум носителем мутантного гена, о котором известно, что он коррелирует с определенными заболеваниями или состояниями.

Соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) и комбинированные виды терапии могут быть введены до, во время или после проявления заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, может варьировать. Таким образом, соединения можно применять профилактически и можно вводить длительно субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, с тем чтобы предотвратить проявление заболевания или состояния. Соединения и композиции можно вводить субъекту в течение или как можно быстрее после возникновения симптомов. Введение соединений можно начинать в течение первых 48 ч с возникновения симптомов, предпочтительно в течение первых 48 ч с возникновения симптомов, более предпочтительно в течение первых 6 ч с возникновения симптомов и наиболее предпочтительно в течение 3 ч с возникновения симптомов. Начальное введение может быть осуществлено через любой практический путь, такой как, например, внутривенная инъекция, болюсная инъекция, инфузия в течение от 5 мин до примерно 5 ч, пилюля, капсула, трансдермальный пластырь, трансбуккальная доставка и тому подобное, или их комбинации. Соединение предпочтительно вводят как можно быстрее после того, как начало заболевания или состояния обнаружено или предполагается, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания, такого как, например, от примерно 1 до примерно 3 месяцев. Длительность лечения может изменяться для каждого субъекта, и длительность может быть определена с использованием известных критериев. Например, соединение или препарат, содержащий соединение, можно вводить в течение по меньшей мере 2 недель, предпочтительно примерно от 1 месяца до примерно 5 лет и более предпочтительно от примерно 1 месяца до примерно 3 лет.

Например, виды терапии, при которых соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) комбинируют с ингибиторами лейкотриенового синтеза или антагонистами лейкотриеновых рецепторов, действующих либо в одинаковых, либо в разных точках пути синтеза лейкотриенов, могут быть особенно полезными для лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний. Кроме того, например, виды терапии, при которых соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) комбинируют с ингибиторами воспаления, могут быть особенно полезны для лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний.

Противовоспалительные агенты.

В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации с противовоспалительным агентом, включая, но не ограничиваясь, артротек, азакол, ауралган, азулфидин, дейпро (daypro), этодолак, понстан, салофак и солумедрол; нестероидными противовоспалительными агентами, например аспирином (Bayer™, Bufferin™), индометацином (Indocin™), рофекоксибом (Vioxx™), целекоксибом (Celebrex™), вальдекоксибом (Vextra™), диклофенаком, этодолаком, кетопрофеном, лодином, мобиком, набуметоном, напроксеном, пироксикамом; и кортикостероидами, например целестеном, преднизолом и дельтазоном. Кортикостероиды не ингибируют непосредственно продукцию лейкотриенов, поэтому совместное дозирование со стероидами может обеспечить дополнительный противовоспалительный эффект.

Например, астма представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся легочной эозинофилией и гиперчувствительностью дыхательных путей; Zhao et al., Proteomics, July 4, 2005. У пациентов с астмой лейкотриены могут высвобождаться из тучных клеток, эозинофилов и базофилов. Лейкотриены вовлечены в сокращение гладких мышц дыхательных путей, повышение сосудистой проницаемости и секрецию слизи и, как сообщалось, привлекают и активируют воспалительные клетки в дыхательных путях астматиков (Siegel et al., ed., Basic Neurochemistry, Molecular, Cellular and Medical Aspects, Sixth Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1999). Таким образом, в другом воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения респираторных заболеваний включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации с противовоспалительным агентом.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-

зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации с антагонистами лейкотриеновых рецепторов, включая, но не ограничиваясь, дуальные антагонисты рецепторов CysLT₁/CysLT₂ и антагонисты рецептора CysLT₁. В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации с дуальным антагонистом рецепторов CysLT₁/CysLT₂. Дуальные антагонисты рецепторов CysLT₁/CysLT₂ включают, но не ограничены, BAY u9773, Cuthbert et al. EP 00791576 (опубликовано 27 августа 1997), DUO-LT (Galczenski et al., D38, Постер F4, представленный в Американском Торакальном обществе, май 2002) и Tsuji et al., Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003. Для конкретного пациента наиболее подходящий препарат или способ применения такого комбинированного лечения может зависеть от типа лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных расстройств, периода времени, в который ингибитор FLAP лечит расстройство, и периода времени, в который дуальный антагонист рецепторов CysLT₁/CysLT₂ ингибирует активность рецептора CysLT. Например, такие комбинированные виды лечения могут быть использованы для лечения пациента, страдающего респираторными заболеваниями.

В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации с антагонистом рецептора CysLT₁. Антагонисты рецептора CysLT₁ включают, но не ограничиваются, зафирлукаст ("Accolate™"), монтелукаст ("Singulair™"), пранлукаст ("Onon™") и их производные и аналоги. Такие комбинации могут быть использованы для лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных расстройств, включая респираторные заболевания.

Совместное введение ингибитора FLAP или 5-LO, описанного в данном изобретении, с антагонистом рецептора CysLT₁ или дуальным антагонистом рецепторов CysLT₁/CysLT₂ может иметь терапевтический положительный эффект в добавление к эффекту, полученному от введения либо ингибитора FLAP или 5-LO, либо антагониста CysLT₁R в отдельности. В том случае, когда существенное ингибирование продукции лейкотриенов имеет нежелательные эффекты, частичное ингибирование этого пути синтеза через улучшение эффектов противовоспалительных LT_{B4} и цистеинил-лейкотриенов в комбинации с блокированием рецептора CysLT₁ и/или дуального рецептора CysLT₁/CysLT₂ может обеспечить существенный терапевтический эффект, особенно для респираторных заболеваний.

Другие виды комбинированной терапии.

В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний, таких как пролиферативные расстройства, в том числе рак, включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным агентом, выбранным из группы, состоящей из алемтузумаба, триоксида мышьяка, аспарагиназы (пегилированной или нет), бевацизумаба, цетуксимаба, соединений на основе платины, таких как цисплатин, кладрибина, даунорубицина/доксорубицина/идарубицина, иринотекана, флударабина, 5-фторурацила, гемтузумаба, метотрексата, Paclitaxel™, таксола, темозоломида, тиогуанина или классов лекарств, включающих гормоны (антиэстроген, антиандроген или аналоги гонадотропин-высвобождающего гормона, интерфероны, такие как альфа-интерферон, аналоги азотистого иприта, такие как бусульфан или мельфалан, или мехлоретамин, ретиноиды, такие как третионин, ингибиторы топоизомеразы, такие как иринотекан или топотекан, ингибиторы тирозинкиназы, такие как гефинитиниб или иматиниб, или агенты для лечения признаков или симптомов, вызванных такой терапией, включая аллопуринол, филграстим, гранизетрон/онданзетрон/палонозетон, дронабинол.

В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний, таких как терапия трансплантированных органов или тканей, или клеток, включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным агентом, выбранным из группы, состоящей из азатиоприна, кортикостероида, циклофосамида, циклоспорина, даклизумаба, микофенолята мофетила, ОКТЗ, рапамицина, такролимуса, тимоглобулина.

В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний, таких как атеросклероз, включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным агентом, выбранным из группы, состоящей из ингибиторов HMG-CoA редуктазы (например, статинов в их лактонированной форме или дигидрокси открытой кислотной форме и их фармацевтически приемлемых солей и сложных эфиров, включая, но не ограничиваясь, ловастатин; симвастатин; дигидрокси открытый кислотный симвастатин, особенно его соли аммония или кальция; правастатин, особенно его натриевая соль; флува-

статинов, особенно его натриевая соль; аторвастатин, особенно его кальциевая соль; нисвастатин, также называемый НК-104; розувастатин); агентов, которые имеют как липид-изменяющие свойства, так и другие виды фармацевтической активности; ингибиторов HMG-CoA синтазы; ингибиторов абсорбции холестерина, таких как эзетимиб; ингибиторов белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР), например JTT-705 и CP529, 414; ингибиторов эпоксидазы сквалена; ингибиторов синтазы сквалена (также известных как ингибиторы синтазы сквалена); ингибиторов ацил-коэнзим А: холестеринацилтрансферазы (АСАТ), включая селективные ингибиторы АСАТ-1 или АСАТ-2, а также дуальные ингибиторы АСАТ-1 и -2; ингибиторов белка микросомального переноса триглицеридов (МТР); пробукола; ниацина; веществ, усиливающих секрецию желчной кислоты; индукторов рецепторов LDL (липопротеины низкой плотности); ингибиторов агрегации тромбоцитов, например антагонистов рецептора гликопротеин IIb/IIIa фибриноген и аспирин; агонистов человеческого рецептора гамма, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), включая соединения, обычно называемые глитазонами, например троглитазон, пиоглитазон и розиглитазон, и включая те соединения, объединенные в структурный класс, известный как тиазолидиндионы, а также те агонисты PPAR γ , которые не вошли в структурный класс тиазолидиндионов; агонистов PPAR α , таких как клофибрат, фенофибрат, включая микронизированный фенофибрат, и гемфиброзил; дуальных α/γ агонистов PPAR, таких как 5-[(2,4-доксо-5-тиазолидинил)метил]-2-метокси-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]бензамид, известный как KRP-297; витамина B6 (также известного как пиридоксин) и его фармацевтически приемлемых солей, таких как соль HCl; витамина B12 (также известного как цианкобаламин); фолиевой кислоты или ее фармацевтически приемлемых солей или эфиров, таких как натриевая соль и метилглюкаминная соль; антиоксидантных витаминов, таких как витамины С и Е и бета-каротин; бета-блокаторов; антагонистов ангиотензина II, таких как лозартан; ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, таких как эналаприл и каптоприл; блокаторов кальциевых каналов, таких как нифедипин и дилтиазам; эндотелиальных антагонистов; агентов, улучшающих экспрессию гена ABC1; FXR и LXR лиганды, включая как ингибиторов, так и агонистов; бисфосфонатных соединений, таких как натрия алендронат; и ингибиторов циклооксигеназы-2, таких как рофекоксиб и целекоксиб.

В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний, таких как терапия удара, включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным агентом, выбранным из COX-2 ингибиторов; ингибиторов синтазы оксида азота, таких как N-(3-(аминометил)бензил)ацетамидин; ингибиторов Po киназы, таких как фасудил; антагонистов рецептора типа 1 ангиотензина II, включая кандесартан, лозартан, ирбесартан, эпросартан, телмисартан и вальсартан; ингибиторов киназы 3 гликогенсинтазы; блокаторов натриевых или кальциевых каналов, включая кробенетин; ингибиторов p38 MAP киназы, включая SKB 239063; ингибиторов АХ-синтазы тромбосана, включая избогрел, озагрел, ридогрел и дазоксиден; статинов (ингибиторов HMG CoA редуктазы), включая ловастатин, симвастатин, дигидрокси открытый кислотный симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, нисвастатин и розувастатин; нейропротекторы, включая ловушки свободных радикалов, блокаторы кальциевых каналов, антагонистов возбуждающих аминокислот, факторов роста, антиоксидантов, таких как эвадаравон, витамин С, TROLOXTM, цитиколин и минициклин, и ингибиторов активных астроцитов, таких как (2R)-2-пропилостановая кислота; бета-адренергических блокаторов, таких как пропранолол, надолол, тимолол, риндолол, лабеталол, метопролол, атенолол, эсмолол и ацебутилол; антагонистов NMDA-рецепторов, включая мемантин; антагонистов NR2B, таких как траксопродил; агонистов 5-Ht1A рецепторов; антагонистов рецепторов тромбоцитарного фибриногена, включая тирофибан и ламифибан; ингибиторов тромбина; антитромботических агентов, таких как аргатробан; антигипертензивных агентов, таких как эналаприл; вазодилататоров, таких как цикланделат; антагонистов ноцицептина; антагонистов DP1V; обратных агонистов GABA 5 и селективных модуляторов андрогенных рецепторов.

В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний, таких как терапия легочного фиброза, включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным агентом, выбранным из противовоспалительных агентов, таких как кортикостероиды, азатиоприн или циклофосфамид.

В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний, таких как терапия интерстициального цистита, включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным агентом, выбранным из диметилсульфоксида, омализумаба и полисульфата пентозана.

В еще одном воплощении, описанном в данном изобретении, способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний, таких как терапия расстройств

костной системы, включают введение пациенту соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, описанных в данном изобретении, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным агентом, выбранным из группы, состоящей из минералов, витаминов, бисфосфонатов, анаболических стероидов, гормона парашитовидной железы или аналогов и ингибиторов катепсина К.

Лечение состояний или заболеваний, вызванных лейкотриенами, с использованием антагонистов рецепторов CysLT₁/CysLT₂.

В соответствии с еще одним аспектом композиции и способы, описанные в данном изобретении, разработаны для доставки дуального антагониста рецепторов CysLT₁/CysLT₂ для блокирования активности рецептора CysLT. Термин "антагонист CysLT", или "антагонист рецептора CysLT", или "антагонист лейкотриеновых рецепторов" относится к терапии, которая снижает передачу сигнала CysLT через рецепторы CysLT. CysLT типично относится к LTC₄, LTD₄ или LTE₄. Цистеинил-лейкотриены являются сильными агентами сокращения гладких мышц, особенно в респираторной и кровеносной системах. Они оказывают действие опосредованно по меньшей мере через два типа клеточных рецепторов, CysLT₁ и CysLT₂. Рецептор CysLT₁ и рецепторы CysLT₂ являются рецепторами, сопряженными с G-белками, имеющими семь предполагаемых трансмембранных областей и внутриклеточный домен, который взаимодействует с G-белками, Evans et al., *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 68-69, p. 587-597 (2002). Примерами дуальных антагонистов рецепторов CysLT₁/CysLT₂ являются BAY u9773, Cuthbert et al. EP 00791576 (опубликовано 27 августа 1997 года), DUO-LT (Galczenski et al., D38, Постер F4, представленный в Американском Торакальном обществе, май 2002 года) и Tsuji et al., *Org. Biomol. Chem.*, 1, 3139-3141, 2003.

В некоторых воплощениях способы лечения лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний включают введение пациентам соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств, включающих антагонист рецептора CysLT₁/CysLT₂. Например, такие соединения, фармацевтические композиции или лекарственные средства могут быть использованы при лечении и/или предупреждении респираторных заболеваний, включая, но не ограничиваясь, хроническую стабильную астму.

Диагностические способы идентификации пациентов.

Скрининг "лейкотриен-чувствительных пациентов", которые могут быть отобраны для лечения соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтических композиций либо лекарственных средств, описанных в данном изобретении, которые включают соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), или других модуляторов FLAP, может быть осуществлен с использованием методик и способов, описанных в данном изобретении. Такие методики и способы включают, например, оценку генных гаплотипов (анализ генотипа), мониторинг/измерение биомаркеров (анализ фенотипа), мониторинг/измерение функциональных маркеров (анализ фенотипа), которые показывают ответную реакцию пациента на известные модуляторы пути синтеза лейкотриенов или их любые комбинации.

Анализ генотипа: полиморфизм FLAP.

Человеческий FLAP очищали и клонировали и получили связанный с мембраной белок 18 кДа, который является наиболее высокоэкспрессируемым в человеческих нейтрофилах. Ген FLAP локализован в 13q12, и этот ген связывают с повышенным риском как к инфаркту миокарда, так и к удару в нескольких популяциях. Был идентифицирован ряд гаплотипов и полиморфизм у гена, кодирующего FLAP, у индивидуумов (U.S. Patent Application 2005113408; Sayers, *Clin. Exp. Allergy*, 33(8):1103-10, 2003; Kedda, et al., *Clin. Exp. Allergy*, 35(3):332-8, 2005). Конкретные гаплотипы FLAP связывают с инфарктом миокарда и ударом в некоторых популяциях (Helgadottir A. et al. *Nature Genet.*, 36:233-239 (2004); Helgadottir A. et al. *Am J Hum Genet.*, 76:505-509 (2004); Lohmussaar E. et al. *Stroke* 36: 731-736 (2005); Kajimoto K. et al. *Circ J*, 69:1029-1034 (2005). Ранее было продемонстрировано, что полиморфизм в определенных генах коррелирует с чувствительностью к оказанным видам терапии, например чувствительность видов рака к конкретным химиотерапевтическим агентам (Erichsen, et al., *Br. J. Cancer*, 90(4):747-51, 2004; Sullivan, et al., *Oncogene*, 23(19):3328-37, 2004). Поэтому пациенты, рассматриваемые как кандидаты на лечение новыми ингибиторами FLAP, описанными в данном изобретении, или лекарственными комбинациями, которые включают такие новые ингибиторы FLAP, могут быть подвергнуты скринингу на потенциальную чувствительность к лечению на основании их FLAP полиморфизма или гаплотипов.

Кроме того, полиморфизм в любом из синтетических или сигнальных генов, относящихся к пути синтеза лейкотриенов, может дать пациента, который является более чувствительным или менее чувствительным к терапии модуляторами лейкотриенов (либо FLAP, либо 5-LO ингибитор или антагонисты лейкотриеновых рецепторов). Гены, относящиеся к пути синтеза лейкотриенов, представляют собой гены 5-липоксигеназы, протеина, активирующего 5-липоксигеназу, LTA₄ гидролазы, LTC₄ синтазы, LTB₄ рецептора 1 (BLT1), LTB₄ рецептора 2 (BLT2), цистеинил-лейкотриенового рецептора 1 (CysLT₁R), цистеинил-лейкотриенового рецептора 2 (CysLT₂R). Например, ген 5-LO связывают с астмой, вызванной с непереносимостью аспирина, и гиперреактивностью дыхательных путей (Choi J.H. et al. *Hum Genet* 114:337-344 (2004); Kim, S.H. et al. *Allergy* 60:760-765 (2005). Как было показано, генетические варианты в области промотора 5-LO прогнозируют клинические ответы на ингибитор 5-LO у астматиков (Drazen et al., *Nature Genetics*, 22, p. 168-170, (1999). Ген LTC₄ синтазы связывают с атопией и астмой (Moissidis I. et

al., *Genet Med.*, 7:406-410 (2005). Рецептор CysLT₂ связывают с астмой и атопией (Thompson M.D. et al., *Pharmacogenetics*, 13:641-649 (2003); Pillai S.G. et al., *Pharmacogenetics*, 14:627-633 (2004); Park J.S. et al., *Pharmacogenet Genomics*, 15:483-492 (2005); Fukai H. et al., *Pharmacogenetics*, 14:683-690 (2004)). Любой полиморфизм в любом гене пути синтеза лейкотриенов или комбинация полиморфизма или гаплотипов может привести к измененной чувствительности пациента к терапии, нацеленной на снижение патологических эффектов лейкотриенов. Выбор пациентов, которые могут быть чувствительны к терапии модуляторами лейкотриенов, описанных в данном изобретении, может включать знание полиморфизма в генах пути синтеза лейкотриенов и также знание экспрессии лейкотриен-переносимых медиаторов. Выбор пациента может быть сделан на основе только генотипа пути синтеза лейкотриенов, только фенотипа (биомаркеры или функциональные маркеры) или любой комбинации генотипа и фенотипа.

"Гаплотип", как он описан в данном изобретении, относится к комбинации генетических маркеров ("аллелей"). Гаплотип может включать одну или более аллелей (например, гаплотип, содержащий одиночный SNP), две или более аллелей, три или более аллелей, четыре или более аллелей или пять или более аллелей. Генетические маркеры представляют собой конкретные "аллели" на "полиморфных сайтах", связанных с FLAP. Положение нуклеотида, при котором возможна более чем одна последовательность в популяции, в данном изобретении называется "полиморфным сайтом". Когда полиморфный сайт представляет собой единственный нуклеотид в длину, такой сайт называется мононуклеотидный полиморфизм ("SNP"). Например, когда в конкретном хромосомном положении один член популяции имеет аденин, а другой член популяции имеет тимин в том же положении, тогда это положение является полиморфным сайтом, и, более конкретно, полиморфный сайт представляет собой SNP. Полиморфные сайты могут учитывать различия в последовательностях, основанные на замещениях, вставках или делециях. Каждая версия последовательности по отношению к полиморфному сайту называется в данном изобретении "аллель" полиморфного сайта. Таким образом, в предыдущем примере SNP предусматривает как адениновую аллель, так и тиминовую аллель.

Типично, ссылочная последовательность относится к конкретной последовательности. Аллели, которые отличаются от этой последовательности, называются "вариантными" аллелями. Термин "вариант FLAP", при использовании в данном изобретении, относится к последовательности, которая отличается от ссылочной последовательности FLAP, но в другом отношении, по существу, подобна. Генетические маркеры, которые составляют гаплотипы, описанные в данном изобретении, являются вариантами FLAP. В некоторых воплощениях варианты FLAP по меньшей мере примерно на 90% подобны ссылочной последовательности. В других воплощениях варианты FLAP по меньшей мере примерно на 91% подобны ссылочной последовательности. В других воплощениях варианты FLAP по меньшей мере примерно на 92% подобны ссылочной последовательности. В других воплощениях варианты FLAP по меньшей мере примерно на 93% подобны ссылочной последовательности. В других воплощениях варианты FLAP по меньшей мере примерно на 94% подобны ссылочной последовательности. В других воплощениях варианты FLAP по меньшей мере примерно на 95% подобны ссылочной последовательности. В других воплощениях варианты FLAP по меньшей мере примерно на 96% подобны ссылочной последовательности. В других воплощениях варианты FLAP по меньшей мере примерно на 97% подобны ссылочной последовательности. В других воплощениях варианты FLAP по меньшей мере примерно на 98% подобны ссылочной последовательности. В других воплощениях варианты FLAP по меньшей мере примерно на 99% подобны ссылочной последовательности.

Кроме того, в некоторых воплощениях варианты FLAP отличаются от ссылочной последовательности по меньшей мере на одно основание, тогда как в других воплощениях варианты FLAP отличаются от ссылочной последовательности по меньшей мере на два основания. В других воплощениях варианты FLAP отличаются от ссылочной последовательности по меньшей мере на три основания, и в других воплощениях варианты FLAP отличаются от ссылочной последовательности по меньшей мере на четыре основания.

Дополнительные варианты могут включать изменения, которые влияют на полипептид, например FLAP-полипептид. Полипептид, кодируемый ссылочной нуклеотидной последовательностью, называют "ссылочным" полипептидом с конкретной ссылочной аминокислотной последовательностью, и полипептиды, кодируемые вариантными аллелями, называют "вариантными" полипептидами с вариантными аминокислотными последовательностями. Различия в последовательности FLAP нуклеиновой кислоты по сравнению с ссылочной нуклеотидной последовательностью могут включать вставку или делецию единственного нуклеотида или более чем одного нуклеотида, что приводит к сдвигу рамки; изменение по меньшей мере одного нуклеотида, приводящее к изменению в кодируемой аминокислоте; изменение по меньшей мере одного нуклеотида, приводящее к образованию преждевременного терминирующего кодона; делеция нескольких нуклеотидов, приводящая к делеции одной или более аминокислот, кодируемых нуклеотидами; вставка одного или нескольких нуклеотидов, например, путем неравной рекомбинации или конверсии гена, приводящая к прерыванию кодирующей последовательности; дубликация всей или части последовательности; транспозиция или перестройка нуклеотидной последовательности, как описано подробно выше. Такие изменения в последовательности изменяют полипептид, кодируемый FLAP нуклеиновой кислотой. Например, если изменения в последовательности нуклеиновой кислоты

вызывают сдвиг рамки, этот сдвиг рамки может привести к изменению в кодируемых аминокислотах и/или может привести к образованию преждевременного терминирующего кодона, вызывая образование укороченного полипептида.

Например, полиморфизм, связанный с подверженностью инфаркту миокарда (ИМ), острому коронарному синдрому (ОКС), удару или окклюзионному заболеванию периферических артерий (ОЗПА) может быть синонимичным изменением в одном или более нуклеотидах (т.е. изменение, которое не приводит к изменению в аминокислотной последовательности). Такой полиморфизм может, например, изменить сайты сплайсинга, снизить или повысить уровни экспрессии, повлиять на стабильность или транспорт мРНК или другим образом повлиять на транскрипцию или трансляцию полипептида. Гаплотипы, описанные ниже, обнаруживают более часто у индивидуумов с ИМ, ОКС, ударом или ОЗПА, чем у индивидуумов без ИМ, ОКС, удара или ОЗПА. Поэтому эти гаплотипы могут иметь прогнозирующую ценность для обнаружения подверженности индивидуума ИМ, ОКС, удару или ОЗПА.

Как сообщалось, некоторые варианты гена FLAP коррелируют с заболеваемостью инфарктом миокарда у пациентов (Nakonagson, JAMA, 293(18):2245-56, 2005), кроме того, маркеры гена FLAP, по сообщениям связанные с риском развития астмы, были описаны в патенте США № 6531279. Способы идентификации вариантов последовательности FLAP описаны, например, в публикации США № 2005/0113408 и в патенте США № 6531279, включенных в данное описание посредством ссылки во всей полноте.

Например, гаплотип, связанный с подверженностью инфаркту миокарда или удару, включает маркеры SG13S99, SG13S25, SG13S377, SG13S106, SG13S32 и SG13S35 в локусе 13q12-13. Или присутствие аллелей T, G, G, G, A и G в SG13S99, SG13S25, SG13S377, SG13S106, SG13S32 и SG13S35 соответственно (B6 гаплотип) является диагностическим признаком подверженности инфаркту миокарда или удару. Или гаплотип, связанный с подверженностью инфаркту миокарда или удару, включает маркеры SG13S99, SG13S25, SG13S106, SG13S30 и SG13S42 в локусе 13q12-13. Или присутствие аллелей T, G, G, G и A в SG13S99, SG13S25, SG13S106, SG13S30 и SG13S42 соответственно (B5 гаплотип) является диагностическим признаком подверженности инфаркту миокарда или удару. Или гаплотип, связанный с подверженностью инфаркту миокарда или удару, включает маркеры SG13S25, SG13S106, SG13S30 и SG13S42 в локусе 13q12-13. Или присутствие аллелей G, G, G и A в SG13S25, SG13S106, SG13S30 и SG13S42 соответственно (B4 гаплотип) является диагностическим признаком подверженности инфаркту миокарда или удару. Или гаплотип, связанный с подверженностью инфаркту миокарда или удару, включает маркеры SG13S25, SG13S106, SG13S30 и SG13S32 в локусе 13q 12-13. Или присутствие аллелей G, G, G и A в SG13S25, SG13S106, SG13S30 и SG13S32 соответственно (Bs4 гаплотип) является диагностическим признаком подверженности инфаркту миокарда или удару. В этих описанных выше воплощениях пациенты, которые рассматриваются в отношении лечения соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I), или лекарственными комбинациями, описанными в данном изобретении, которые включают соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), могут быть подвергнуты скринингу на потенциальную чувствительность к лечению соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I) на основании таких гаплотипов.

Например, гаплотип, связанный с подверженностью инфаркту миокарда или удару, включает маркеры SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 и SG13S32 в локусе 13q12-13. Или присутствие аллелей T, G, T, G и A в SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 и SG13S32 соответственно (A5 гаплотип) является диагностическим признаком подверженности инфаркту миокарда или удару. Или, гаплотип, связанный с подверженностью инфаркту миокарда или удару, включает маркеры SG13S25, SG13S114, SG13S89 и SG13S32 в локусе 13q12-13. Или присутствие аллелей G, T, G и A в SG13S25, SG13S114, SG13S89 и SG13S32 соответственно (A4 гаплотип) является диагностическим признаком подверженности инфаркту миокарда или удару. В этих описанных выше воплощениях пациенты, которые рассматриваются в отношении лечения соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I), или лекарственными комбинациями, описанными в данном изобретении, которые включают соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), могут быть подвергнуты скринингу на потенциальную чувствительность к лечению соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I) на основании таких гаплотипов.

Обнаружение гаплотипов можно осуществить способами, известными в данной области техники для обнаружения последовательностей в полиморфных сайтах, и таким образом пациентов можно отбирать с использованием селекции генотипа FLAP, 5-LO или другого генного полиморфизма лейкотриенового пути синтеза. Наличие или отсутствие генного полиморфизма или гаплотипа лейкотриенового пути синтеза можно определить различными способами, включая, например, использование ферментативной амплификации, анализ полиморфизма длины фрагмента рестрикции, секвенирование нуклеиновой кислоты, электрофоретический анализ нуклеиновой кислоты из индивидуума или любую их комбинацию. В некоторых воплощениях определение SNP или гаплотипа может идентифицировать пациентов, которые будут чувствительны к лечению или получат положительный эффект от лечения соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I). Например, способы диагностики подверженности инфаркту миокарда или удару у индивидуума включают определение присутствия или отсутствия определенного мононуклеотидного полиморфизма (SNP) или определенных гаплотипов, где присутствие SNP или гап-

лотипа является диагностическим признаком подверженности инфаркту миокарда или удару.

Анализ фенотипа: биомаркеры.

Пациенты, рассматриваемые как кандидаты в отношении лечения соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I) или лекарственными комбинациями, описанными в данном изобретении, которые включают соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), могут быть отобраны по потенциальной чувствительности к лечению на основании фенотипов лейкотриен-переносимых биомаркеров воспаления.

Скрининг пациентов на основании фенотипов лейкотриен-переносимых биомаркеров воспаления можно применять в качестве альтернативы или дополнения к скринингу пациентов на основании определения генного гаплотипа пути синтеза лейкотриенов. Термин "биомаркер", при использовании в данном изобретении, относится к признаку, который можно измерить и оценить в качестве индикатора нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответных реакций на терапевтическое вмешательство. Таким образом, биомаркером может быть любое вещество, структура или процесс, который можно измерить в организме, или его продукты, и который может влиять на результат или заболевание или прогнозировать его. Биомаркеры можно классифицировать как маркеры экспозиции, эффекта и чувствительности. Биомаркеры могут быть физиологическими конечными точками, например кровяное давление, или они могут быть аналитическими конечными точками, например уровень глюкозы в крови или концентрации холестерина. Методы, используемые для мониторинга и/или измерения биомаркеров, включают, но не ограничиваются, ЯМР, ЖХ-МС, ЖХ-МС/МС, ГХ-МС, ГХ-МС/МС, ВЭЖХ-МС, ВЭЖХ-МС/МС, ФП-МС (масс-спектрометрия с преобразованием Фурье), ФП-МС/МС, ИСП-МС (масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой), ИСП-МС/МС, пептид/белок-секвенирование, секвенирование нуклеиновых кислот, электрофорез, иммуноанализ, иммуноблоттинг, in-situ гибридизация, in-situ гибридизация с флуоресценцией, ПЦР, радиоиммуноанализ и ферментный иммуноанализ. Мононуклеотидный полиморфизм (SNP) также был полезен для идентификации биомаркеров в отношении предрасположенности к некоторым заболеваниям и также подверженности или чувствительности к лекарствам, таким как химиотерапевтические агенты и противовирусные агенты. Эти методы или их комбинации могут быть использованы для скрининга пациентов с лейкотриен-зависимыми или лейкотриен-опосредованными заболеваниями или состояниями, где таких пациентов можно успешно лечить соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I) или лекарственных комбинаций, описанных в данном изобретении, включающих соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I).

Например, пациенты могут быть отобраны для лечения соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I) или лекарственными комбинациями, описанными в данном изобретении, включающими соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), путем скрининга на повышенный уровень биомаркеров воспаления в крови, такие как, без ограничений, стимулированные LTB_4 , LTC_4 , LTE_4 , миелопероксидаза (MPO), эозинофилпероксидаза (EPO), С-реактивный белок (CRP), растворимые внутриклеточные молекулы адгезии (sICAM), протеин-хемоаттрактант моноцитов (MCP-1), моноцитарный воспалительный белок (MIP-1 α), интерлейкин-6 (IL-6), активаторы TNF2 Т-клеток интерлейкин 4 (IL-4) и 13 (IL-13) и другие воспалительные цитокины. В некоторых воплощениях пациенты с воспалительными респираторными заболеваниями, включая, но не ограничиваясь, астму и ХОБЛ, или с сердечно-сосудистыми заболеваниями отобраны как пациенты с наибольшей вероятностью чувствительные к ингибированию синтеза лейкотриенов с использованием соединений любой из формулы (G) или формулы (G-I) путем использования панели лейкотриен-переносимых биомаркеров воспаления.

Анализ фенотипа: функциональные маркеры.

Пациенты, которых рассматривают в качестве кандидатов на лечение соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I) или лекарственными комбинациями, описанными в данном изобретении, которые включают соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), могут быть отобраны по ответной реакции на известные модуляторы лейкотриенового пути синтеза. Скрининг пациентов по оценке функциональных маркеров в качестве индикаторов ответной реакции пациента на известные модуляторы лейкотриенового пути синтеза можно использовать как альтернативу или дополнение к скринингу пациентов по определению генного гаплотипа лейкотриенового пути синтеза (анализ генотипа) и/или мониторингу/измерению фенотипов лейкотриен-переносимых биомаркеров воспаления. Функциональные маркеры могут включать, но не ограничиваются, любые физические характеристики, связанные с лейкотриен-зависимым состоянием или заболеванием, или знание режимов лекарственного лечения, проводимых в настоящее время или в прошлом.

Например, оценка объема легких и/или функции может быть использована как функциональный маркер для лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных заболеваний или состояний, таких как респираторные заболевания. Тесты на функцию легких можно использовать для скрининга пациентов с такими лейкотриен-зависимыми или лейкотриен-опосредованными заболеваниями или состояниями, для лечения которых используют соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) либо фармацевтические композиции или лекарственные средства, которые включают соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I). Такие тесты включают, но не ограничиваются, оценку объемов и емкостей лег-

ких, таких как дыхательный объем, резервный объем вдоха, резервный объем выдоха, остаточный объем, емкость вдоха, функциональная остаточная емкость, жизненная емкость легких, общая емкость легких, минутный объем дыхания, альвеолярная вентиляция, объем воздуха, выдыхаемого за определенный промежуток времени, и дыхательная емкость. Способ измерения легочных объемов и емкостей включает, но не ограничен, кривую максимального объема экспираторного потока, объем форсированного выдоха за 1 с (FEV₁), пиковую скорость выдоха. Кроме того, другие тесты на функцию легких, используемые как функциональные маркеры для оценки пациентов, как описано в данном изобретении, включают, но не ограничены, респираторную мышечную силу, максимальное давление при вдохе, максимальное давление при выдохе, трансдиафрагмальное давление, распределение вентиляции, тест на вымывание азота за один цикл дыхания (single breath nitrogen test), вымывание азота из легких и перенос газа.

Дополнительно, знание режима лекарственного лечения, проводимого в настоящее время или в прошлом, можно использовать как функциональный маркер для облегчения скрининга пациентов для лечения лейкотриен-зависимых состояний или заболеваний с использованием соединений любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтических композиций либо лекарственных средств, которые включают соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I). Например, такие режимы лечения могут включать предшествующее или настоящее лечение с использованием зилейтона (Zyflo™), монтелукаста (Singulair™), пранлукаста (Onon™), зафирлукаста (Accolate™).

Также пациенты, которых рассматривают как кандидатов на лечение соединениями любой из формулы (G) или формулы (G-I) или лекарственными комбинациями, описанными в данном изобретении, которые включают соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), могут быть подвергнуты скринингу на функциональные маркеры, которые включают, но не ограничиваются, сниженный рекрутинг эозинофилов, и/или базофилов, и/или нейтрофилов, и/или моноцитов, и/или дендритных клеток, и/или лимфоцитов, уменьшенная секреция слизи, уменьшенный отек слизистой оболочки и/или увеличенная бронходилатация.

Способы идентификации пациента, нуждающегося в лечении лейкотриен-зависимых или лейкотриен-опосредованных состояний или заболеваний, и неограничивающие примеры способов лечения показаны на фиг. 12-14, где образец из пациента анализируют и полученную информацию используют для идентификации возможных способов лечения. Предполагается, что специалист в данной области техники будет использовать эту информацию в сочетании с другой информацией о пациенте, включая, но не ограничиваясь, возраст, массу тела, пол, диету и медицинское состояние, для выбора способа лечения. Также полагают, что любая часть информации будет иметь определенный вес при решении вопроса о лечении. В некоторых воплощениях информация, полученная из диагностических способов, описанных выше, и любая другая информация о пациенте, включая, но не ограничиваясь, возраст, массу тела, пол, диету и медицинское состояние, объединяется в алгоритм, используемый для выяснения способа лечения, где каждая часть информации будет иметь определенный вес при решении вопроса о лечении.

В некоторых воплощениях образец из пациента анализируют на генные гаплотипы лейкотриенов, например FLAP гаплотипы, и полученная информация идентифицирует пациента, нуждающегося в лечении, с использованием различных способов лечения. Такие способы лечения включают, но не ограничиваются, введение терапевтически эффективного количества соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, включающего соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), введение терапевтически эффективного количества соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, включающего соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), в комбинации с терапевтически эффективным количеством антагониста рецептора лейкотриенов (например, антагониста CysLT₁/CysLT₂ или антагониста CysLT₁), или введение терапевтически эффективного количества соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, включающего соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), в комбинации с терапевтически эффективным количеством другого противовоспалительного агента. В других воплощениях образец из пациента анализируют на генные гаплотипы лейкотриенов, например FLAP гаплотипы, и/или биомаркеры фенотипа, и/или функциональные маркерные ответные реакции фенотипа на лейкотриен-модифицирующие агенты. Пациента затем могут лечить с использованием различных способов лечения. Такие способы лечения включают, но не ограничиваются, введение терапевтически эффективного количества соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, включающего соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), введение терапевтически эффективного количества соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, включающего соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), в комбинации с терапевтически эффективным количеством антагониста рецептора лейкотриенов (например, антагониста CysLT₁/CysLT₂ или антагониста CysLT₁), или введение терапевтически эффективного количества соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) или фармацевтической композиции или лекарственного средства, включающего соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I), в комбинации с терапевтически эффективным количеством другого проти-

воспалительного агента. В других воплощениях образец из пациента анализируют на генные гаплотипы лейкотриенов, например FLAP гаплотипы, и/или биомаркеры фенотипа и функциональные маркерные ответные реакции фенотипа на лейкотриен-модифицирующие агенты. Пациента затем могут лечить с использованием различных способов лечения. Такие способы лечения включают, но не ограничиваются, введение терапевтически эффективного количества ингибитора FLAP или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, включающего ингибитор FLAP, введение терапевтически эффективного количества ингибитора FLAP или фармацевтической композиции либо лекарственного средства, включающего ингибитор FLAP, в комбинации с терапевтически эффективным количеством антагониста рецептора лейкотриенов (например, антагониста CysLT₁/CysLT₂ или антагониста CysLT₁), или введение терапевтически эффективного количества ингибитора FLAP или фармацевтической композиции или лекарственного средства, включающего ингибитор FLAP, в комбинации с терапевтически эффективным количеством другого противовоспалительного агента.

Наборы/производственные изделия.

Для использования в терапевтическом применении, описанном в данном изобретении, также в данном изобретении описаны наборы и производственные изделия. Такие наборы могут включать носитель, упаковку или контейнер, который разделен на отсеки для получения одного или более контейнеров, таких как флаконы, тубы и тому подобное, причем каждый из контейнеров включает один из отдельных элементов для использования в способе, описанном в данном изобретении. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры могут быть сделаны из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Например, контейнер(ы) может включать одно или более соединений, описанных в данном изобретении, возможно в композиции или в комбинации с другим агентом, как раскрыто в данном изобретении. Контейнер(ы) возможно имеет стерильное входное отверстие (например, контейнер может быть мягким резервуаром с внутривенным раствором или флаконом, имеющим пробку, которую можно проткнуть шприцом для подкожных инъекций). Такие наборы возможно включают соединение с идентифицирующим описанием или этикеткой, или инструкциями, касающимися его применения в способах, описанных в данном изобретении.

Набор типично может включать один или более дополнительных контейнеров, каждый с одним или более различных материалов (таких как реагенты, возможно в концентрированных формах, и/или устройства), желательных с коммерческой и потребительской точки зрения для применения соединения, описанного в данном изобретении. Неограничивающие примеры таких материалов включают, но не ограничены, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; этикетки для носителя, упаковки, контейнера, флакона и/или тубы с перечислением содержимого и/или инструкциями по применению, и вкладыши в упаковку с инструкциями по применению. Типично также прилагается комплект инструкций.

Этикетка может находиться на контейнере или объединена с ним. Этикетка может находиться на контейнере, когда буквы, числа или другие характеристики, составляющие этикетку, прикреплены, впрессованы или вытравлены на самом контейнере; этикетка может быть объединена с контейнером, когда она присутствует внутри резервуара или носителя, который также содержит контейнер, например, как вкладыш в упаковку. Этикетку можно использовать для указания того, что содержимое предназначено для специфического терапевтического применения. На этикетке также можно указывать инструкцию по применению содержимого, такого как в способах, описанных в данном изобретении.

Примеры

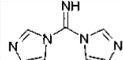
Данные примеры приведены только с иллюстративной целью и не ограничивают объем формулы изобретения, приведенной в данном изобретении.

Получение промежуточных соединений, используемых в синтезе соединений формулы (G) и формулы (G-I).

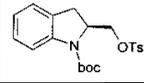
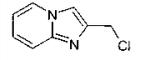
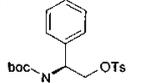
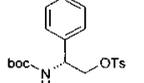
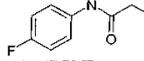
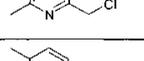
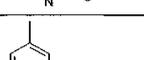
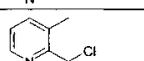
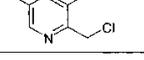
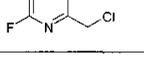
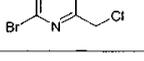
Исходные вещества и промежуточные соединения, используемые в синтезе соединений формулы (G) и формулы (G-I), имеются в продаже или могут быть синтезированы способами синтеза, известными в данной области техники или описанными в данном изобретении. Получение промежуточных соединений, таких как, например, те, которые приведены в табл. 6, которые используют в данном изобретении и которых нет в продаже, описано ниже. Другие промежуточные соединения, не упомянутые конкретно в данном изобретении и используемые в синтезе соединений формулы (G) и формулы (G-I), могут быть получены с использованием способов, описанных в данном изобретении или известных в данной области техники.

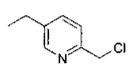
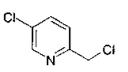
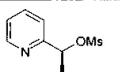
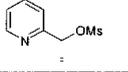
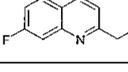
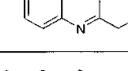
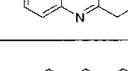
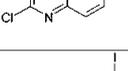
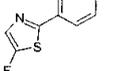
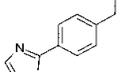
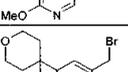
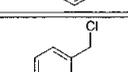
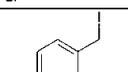
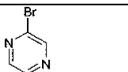
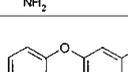
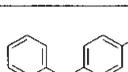
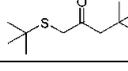
Таблица 6

Промежуточные соединения, используемые в синтезе соединений формулы (G) и формулы (G-I)

Соед. №	Структура	Название соединения	Способ получения
Пром.-5		S-(Ди-имидазол-1-ил)-метиленамин	Путь 8, Стадия 1

Пром.- 10		<i>tert</i> -бутиловый эфир 3-бромметил-азетидин-1-карбоновой кислоты	Путь 1, Стадия 1-3а ИБ: 3-азетидин-карбоновая кислота (Sigma Aldrich)
Пром.- 19		2-Хлор- <i>N</i> -циклопропил-ацетамид	Путь 2, Стадия 1 ИБ: циклопропиламин (Sigma Aldrich)
Пром.- 20		Гидрохлорид 2-хлорметил-1,4,5,6-тетрагидро-пиримидина	Путь 3, Стадия 1-2 ИБ: хлорацетонитрил (Sigma Aldrich)
Пром.- 21		<i>tert</i> -бутиловый эфир (S)-2-(толуол-4-сульфонилокси-метил)-пирролидин-1-карбоновой кислоты	Путь 1, Стадия 3с ИБ: (S)-(-)-1-(<i>tert</i> -бутоксикарбонил)-2-пирролидинметанол (Sigma Aldrich)
Пром.- 22		<i>tert</i> -бутиловый эфир (R)-2-(толуол-4-сульфонилокси-метил)-пирролидин-1-карбоновой кислоты	Путь 1, Стадия 3с ИБ: (R)-(+)-1-(<i>tert</i> -бутоксикарбонил)-2-пирролидинметанол (Sigma Aldrich)
Пром.- 23		<i>tert</i> -бутиловый эфир (S)-2-метансульфонилксиметил-пиперидин-1-карбоновой кислоты	Путь 1, Стадия 3д ИБ: 1- <i>Boc</i> -(S)-2-пиперидинметанол (Chem Imprex)
Пром.- 24		(S)-5-оксо-пирролидин-2-ил-метилэфир толуол-4-сульфоновой кислоты	Путь 1, Стадия 3с ИБ: (S)-(+)-5-(гидроксиметил)-2-пирролидинон (Sigma Aldrich)
Пром.- 25		(R)-5-оксо-пирролидин-2-илметилэфир толуол-4-сульфоновой кислоты	6-27 – Путь 1, Стадия 3с ИБ: (R)-(-)-5-(гидроксиметил)-2-пирролидинон (Acros Organics)
Пром.- 27		гидрохлорид 3-хлорметил-5-метил-изоксазола	Путь 4, Стадия 4 ИБ: (5-метил-изоксазол-3-ил)-метанол (Acros Organics)
Пром.- 28		гидрохлорид 3-хлорметил-1,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразола	Путь 4, Стадия 4 ИБ: (1,5-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)метанол (Acros Organics)
Пром.- 29		гидрохлорид 5-хлорметил-1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразола	Путь 4, Стадия 4 ИБ: (1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)метанол (Acros Organics)
Пром.- 30		<i>tert</i> -бутиловый эфир 2-(толуол-4-сульфонилокси-метил)-2,3-дигидро-индол-1-карбоновой кислоты	Путь 1, Стадия 1-3с ИБ: индолин-2-карбоновая кислота (Sigma Aldrich)

Пром.- 31		<i>tert</i> -бутиловый эфир (S)-2-(толуол-4-сульфонил-оксиметил)-2,3-дигидро-индол-1-карбоновой кислоты	Путь 1, Стадии 1, 3с ИБ: (S)-(+)-2-индолинметанол (Sigma Aldrich)
Пром.- 32		2-хлорметил-имидазо[1,2-а]пиридин	Путь 4, Стадия 4 ИБ: Имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил-метанол (Acros Organics)
Пром.- 33		(S)-2- <i>tert</i> -бутоксикарбониламино-2-фенил-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты	Путь 1, Стадии 1, 3с ИБ: (S)-(+)-2-фенилглицинол (Sigma Aldrich)
Пром.- 34		(R)-2- <i>tert</i> -бутоксикарбониламино-2-фенил-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты	Путь 1, Стадия 3с ИБ: (R)-(-)-N-(<i>tert</i> -бутоксикарбонил)-2-фенилглицинол (Sigma Aldrich)
Пром.- 38		2-хлор-N-(4-фтор-фенил)-ацетамид	Путь 2, Стадия 1 ИБ: 4-фторанилин (Sigma Aldrich)
Пром.- 39		2-хлор-N-пиридин-3-ил-ацетамид	Путь 2, Стадия 1 ИБ: 3-аминопиридин (Sigma Aldrich)
Пром.- 44		2-хлорметил-пиридин-1-ол	Путь 4, Стадия 1 ИБ: гидрохлорид 2-хлорметил-пиридина (Sigma Aldrich)
Пром.- 45		гидрохлорид 2-хлорметил-6-метил-пиридина	Путь 4, Стадия 4 ИБ: 6-метил-2-пиридинметанол (Sigma Aldrich)
Пром.- 46		гидрохлорид 2-хлорметил-5-метил-пиридина	Путь 4, Стадии 1-4 ИБ: 2,5-лутидин (Sigma Aldrich)
Пром.- 47		гидрохлорид 2-хлорметил-4-метил-пиридина	Путь 4, Стадии 1-4 ИБ: 2,4-лутидин (Sigma Aldrich)
Пром.- 48		гидрохлорид 2-хлорметил-3-метил-пиридина	Путь 4, Стадии 1-4 ИБ: 2,3-лутидин (Sigma Aldrich)
Пром.- 49		гидрохлорид 2-хлорметил-3,5-диметил-пиридина	Путь 4, Стадии 1-4 ИБ: 2,3,5-коллидин (Sigma Aldrich)
Пром.- 50		гидрохлорид 2-хлорметил-6-фтор-пиридина	Путь 5, Стадия 3с ИБ: 2-фтор-6-метил-пиридин (Oakwood Product)
Пром.- 51		гидрохлорид 2-хлорметил-6-бром-пиридина	Путь 4, Стадия 4 ИБ: (6-Бром-пиридин-2-ил)-метанол (Sigma Aldrich)

Пром.- 52		2-хлорметил-5-этил-пиридин	Путь 4, Стадии 1-4 ИБ: 5-этил-2-метил-пиридин (Sigma Aldrich)
Пром.- 53		2-хлорметил-5-хлор-пиридин	Путь 1, Стадия 2; Путь 4, Стадия 4 ИБ: 5-хлорпиридин-2-карбоновая кислота (Matrix Scientific)
Пром.- 54		(S)-1-пиридин-2-ил-этиловый эфир метансульфоновой кислоты	Путь 1, Стадия 3 ИБ: (R)-альфа-метил-2-пиридинметанол (Sigma Aldrich)
Пром.- 55		(R)-1-пиридин-2-ил-этиловый эфир метансульфоновой кислоты	Путь 1, Стадия 3 ИБ: (S)-альфа-метил-2-пиридинметанол (Sigma Aldrich)
Пром.- 57		2-бромметил-7-фтор-хинолин	Путь 5, Стадия 3а ИБ: 7-фтор-2-метил-хинолин (Sigma Aldrich)
Пром.- 58		2-бромметил-6-фтор-хинолин	Путь 5, Стадия 3а ИБ: 6-фтор-2-метил-хинолин (Sigma Aldrich)
Пром.- 59		2-хлорметил-6-метил-хинолин	Путь 4, Стадии 1-4 ИБ: 2,6-диметил-хинолин (Sigma Aldrich)
Пром.- 60		2-хлор-6-бромметил-хинолин	Путь 5, Стадии 1-3а ИБ: циннаоилхлорид (Sigma Aldrich) и ларатолуидин (Sigma Aldrich)
Пром.- 71		5-фтор-2-(4-йодметил-фенил)-тиазол	Путь 6, Стадия 1-2а; Путь 1, Стадия 3b
Пром.- 72		4-(5-метил-тиазол-2-ил)-бензиловый эфир метансульфоновой кислоты	Путь 6, Стадия 1-2b; Путь 1, Стадия 3d
Пром.- 73		4-(6-метокси-пиридин-3-ил)-бензиловый эфир метансульфоновой кислоты	Путь 6, Стадия 1; Путь 1, Стадия 3d
Пром.- 74		4-(3-бромметил-фенил)-4-метокси-тетрагидро-пиран	Путь 9, Стадия 1; Путь 5, Стадия 3а
Пром.- 75		5-бром-2-хлорметил-пиридин	Путь 4, Стадия 4 ИБ: (5-бром-пиридин-2-ил)-метанол (Biofine International)
Пром.- 76		2-бром-5-йодметил-пиридин	Путь 1, Стадия 3b ИБ: (6-бром-пиридин-3-ил)-метанол (Biofine International)
Пром.- 118		5-бром-пиазин-2-иламин	Путь 5, Стадия 3b ИБ: аминопиазин (Lancaster)
Пром.- 135		3-фенокси-бензоилхлорид	Путь 7, Стадия 1 ИБ: 3-фенокси-бензойная кислота (Sigma Aldrich)
Пром.- 136		4-фенокси-бензоилхлорид	Путь 7, Стадия 1 ИБ: 4-фенокси-бензойная кислота (Sigma Aldrich)
Пром.- 140		1-трет-бутилсульфанил-4,4-диметил-пентан-2-он	Путь 10, Стадии 1-2

Путь 1.

Стадия 1. ВОС-защита (Пром.-10).

3-Азетидинкарбоновую кислоту (Sigma Aldrich, 0,25 г, 2,5 ммоль) растворяли в tBuOH (5 мл) и 1н. NaOH (2,7 мл, 2,7 ммоль). Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,59 г, 2,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли медленно 1н. HCl до pH 4 и смесь экстрагировали EtOAc, пока весь продукт не был удален из водного слоя с помощью нингидрина. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концен-

трировали с получением желаемого продукта.

Стадия 2. Восстановление бораном (Пром.-10).

Кислоту со стадии 1 (0,7 г, 3,5 ммоль) растворяли в THF и охлаждали до 0°C в атмосфере N₂. Комплекс боран-THF добавляли к раствору и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой. Смесь экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество фильтровали через набивку из силикагеля и элюировали EtOAc с получением желаемого соединения.

Стадия 3a. Br₂ образование бромиды (Пром.-10).

Трифенилфосфин (1,7 г, 6,5 ммоль) растворяли в DMF и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли бром (0,31 мл, 5,9 ммоль) и раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли спирт со стадии 2 (0,32 г, 2,0 ммоль) в DMF и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой, трижды экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество фильтровали через набивку из силикагеля и элюировали EtOAc с получением желаемого соединения.

Стадия 3b. I₂ образование иодида (Пром.-73).

(6-Бромпиридин-3-ил)метанол (0,5 г, 2,7 ммоль) растворяли в толуоле (20 мл). Добавляли трифенилфосфин (0,9 г, 3,5 ммоль) и имидазол (0,4 г, 6,0 ммоль), затем раствор йода (0,88 г, 3,5 ммоль) в толуоле по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем выливали в насыщенный водн. Na₂CO₃. Органический слой промывали водн. тиосульфатом натрия, водой, затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (градиент EtOAc:гексаны) с получением желаемого продукта.

Стадия 3c. Тозилирование (Пром.-21)

(S)-(-)-1-(трет-Бутоксикарбонил)-2-пирролидинметанол (1,0 г, 5,0 ммоль) растворяли в пиридине (3 мл) и добавляли толуолсульфонилхлорид (1,0 г, 5,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (от 0 до 10% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта.

Стадия 3d. Мезилирование (Пром.-55).

(R)-альфа-Метил-2-пиридинметанол (1,0 г, 8,1 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (20 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (1,7 мл, 12,2 ммоль), затем по каплям метансульфонилхлорид (0,66 мл, 8,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем разбавляли CH₂Cl₂, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта.

Путь 2.

Стадия 1. Образование амида (Пром.-19).

Циклопропиламин (0,35 мл, 5,0 ммоль) и триэтиламин (0,7 мл, 5,1 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до -10°C и добавляли по каплям хлорацетилхлорид (0,4 мл, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили водой. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ и органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта.

Путь 3.

Стадия 1. Образование имида (Пром.-20).

Хлорацетонитрил (0,5 г, 6,6 ммоль) растворяли в Et₂O (10 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли EtOH (0,43 мл, 7,3 ммоль), затем 4н. HCl в 1,4-диоксане (15 мл, 59,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 суток и затем концентрировали с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Циклизация (Пром.-20).

Имин со стадии 1 (0,3 г, 2,0 ммоль) растворяли в EtOH (4 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли 1,3-диаминопропан (0,17 мл, 2,0 ммоль), затем iPr₂NEt (0,35 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, и затем добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл, 2 ммоль). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением желаемого продукта.

Путь 4.

Стадия 1. Окисление mCPBA (Пром.-46).

2,5-Лутидин (5,0 г, 46,7 ммоль) растворяли в CHCl₃ (125 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (70%; 13,9 г, 55,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь промывали насыщенным водн. Na₂CO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта.

Стадия 2. Ацетилирование (Пром.-46).

N-Оксид со стадии 1 (46,7 ммоль) растворяли в уксусном ангидриде (25 мл) и нагревали с обратным холодильником при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли этанол (46,7 ммоль) для гашения реакции. Раствор упаривали досуха и очищали на силикагеле с получением желаемого продукта.

Стадия 3. Гидролиз (Пром.-46).

Ацетат со стадии 2 (46,7 ммоль) растворяли в концентрированной HCl (20 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и упаривали досуха с получением оранжевого твердого вещества, которое использовали непосредственно в следующей реакции.

Стадия 4. Образование хлорида SOCl₂ (Пром.-46).

Спирт со стадии 3 (1,0 г, 8,1 ммоль) растворяли в тионилхлориде (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере N₂. Смесь упаривали досуха с получением желаемого продукта в виде гидрохлоридной соли, которую использовали непосредственно в следующей реакции.

Путь 5.

Стадия 1. Конденсация (Пром.-60).

пара-Толуидин (10 г, 60,0 ммоль) и триэтиламин (8,4 мл, 60,3 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (200 мл) при комнатной температуре. Добавляли циннамоилхлорид (6,5 г, 60,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли хлорид алюминия (5 г, 37,5 ммоль), который нагревали неразбавленным. Через 45 мин добавляли лед для образования осадка. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок затем отфильтровывали и растворяли в CH₂Cl₂, промывали 1н. HCl, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток перекристаллизовали из этанола с получением желаемого продукта хинолинона.

Стадия 2. Образование хлорида POCl₃ (Пром.-60).

Хинолинон со стадии 1 (3,12 г, 19,6 ммоль) нагревали до 90°C в POCl₃ (10 мл). Когда исходные вещества исчерпались, реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и насыщенным водн. NaHCO₃ и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали с получением продукта хлорхинолина.

Стадия 3а. Образование бромиды NBS (алкил) (Пром.-60).

Хинолин со стадии 2 (19,6 ммоль) нагревали до 80°C в течение 1 ч в бензоле (200 мл) с NBS (3,6 г, 20,2 ммоль) и катализатором бензоилпероксидом. Реакционную смесь концентрировали и очищали на силикагеле с получением желаемого продукта.

Стадия 3б. Образование бромиды NBS (арил) (Пром.-118).

2-Аминопиразин (4 г, 42 ммоль) растворяли в воде (2 мл) и DMSO (70 мл) и добавляли NBS (7,5 г, 42 ммоль) в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали на лед и экстрагировали 4 раза EtOAc. Объединенные органические слои промывали 5% Na₂CO₃, водой и рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с получением желаемого продукта.

Стадия 3с. Образование хлорида NCS (Пром.-50).

2-Фтор-6-метилпиридин (1,11 г, 10 ммоль), NCS (2,0 г, 15 ммоль) и катализатор бензоилпероксид растворяли в бензоле и нагревали до температуры дефлегмации в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водн. NaHCO₃, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с получением желаемого продукта.

Путь 6.

Стадия 1. Реакция сочетания Сузуки (Пром.-71).

K (4-гидроксиметилфенил)бороновой кислоте (Combi-Blocks; 1,0 г, 6,6 ммоль) в DME/H₂O (16 мл, 2:1) добавляли 2-бромтиазол (1,2 г, 7,2 ммоль) и K₂CO₃ (2,7 г, 19,7 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с использованием N₂ в течение 20 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,76 г, 0,7 ммоль) и реакционную смесь дополнительно дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь затем нагревали до 90°C в течение ночи в атмосфере N₂. ЖХМС-анализ подтвердил образование продукта. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и водный слой экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле (градиент EtOAc:гексаны) с получением желаемого продукта.

Стадия 2а. F-Алкилирование (Пром.-71).

Тиазол со стадии 1 (0,35 г, 1,8 ммоль) растворяли в THF (15 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере N₂. Добавляли по каплям н-бутиллитий (1,6 M; 4,6 мл, 7,3 ммоль), затем NFSi (1,2 г, 3,7 ммоль). Реакционную смесь гасили при -78°C насыщенным водн. NH₄Cl и разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали дважды EtOAc и объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с получением желаемого соединения.

Стадия 2б. Me-Алкилирование (Пром.-72).

Тиазол со стадии 1 (0,33 г, 1,7 ммоль) растворяли в THF (15 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере N₂. Добавляли по каплям н-бутиллитий (1,6 M; 4,3 мл, 6,7 ммоль), затем йодметан (0,16, 2,6 ммоль). Реакционную смесь гасили при -78°C насыщенным водн. NH₄Cl и разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали дважды EtOAc и объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с получением желаемого соединения.

Путь 7.

Стадия 1. Образование хлорангарида (Пром.-135).

3-Феноксипентановую кислоту (0,50 г, 0,23 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 . Добавляли оксалилхлорид (0,32 г, 0,25 ммоль), затем 1-2 капли DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и затем концентрировали с получением желаемого хлорангарида.

Путь 8.

Стадия 1. Алкилирование (Пром.-5).

К имидазолу (0,41 г, 6,0 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли бромэтонитрил (0,21 г, 2,0 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали и фильтрат концентрировали с получением желаемого продукта.

Путь 9.

Стадия 1. Метилирование (Пром.-74).

К 4-метатолитетрагидропиран-4-олу (2,5 г, 13,0 ммоль) в THF (50 мл) добавляли гидрид натрия (60%; 0,8 г, 20,0 ммоль) при комнатной температуре. Добавляли йодметан (1,25 мл, 20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь гасили водой и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с получением желаемого соединения.

Путь 10.

Стадия 1. Бромирование.

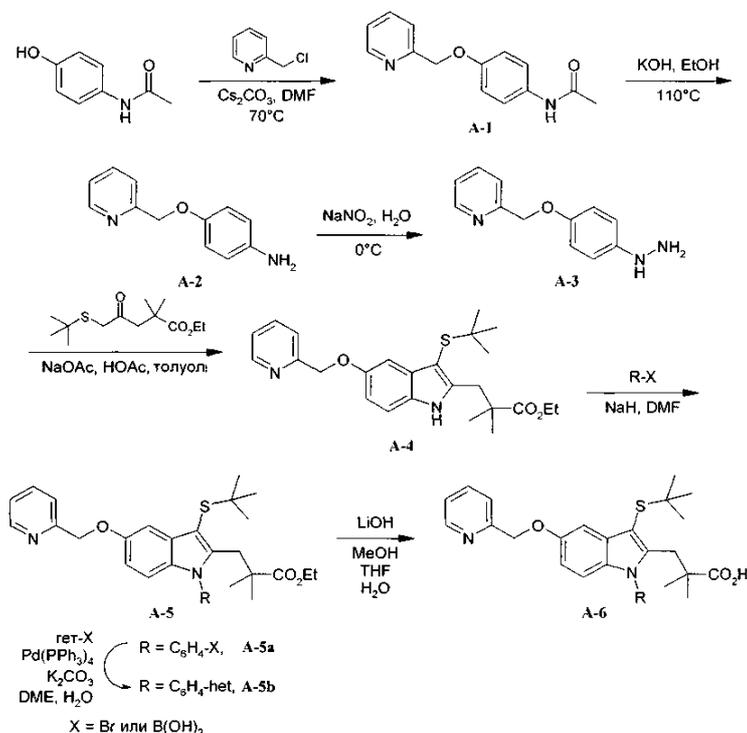
К 4,4-диметилпентан-2-ону (3,7 мл, 26,3 ммоль) в MeOH (2,8 мл) при 0°C добавляли бром (1,34 мл, 26,3 ммоль) единым потоком. Реакционную смесь медленно нагревали до 10°C в течение 30 мин для иницирования реакции и затем перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и диэтиловым эфиром и водный слой трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта в виде бесцветной жидкости.

Стадия 2. Добавление тиола.

Бромид со стадии 1 (26,3 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и смесь охлаждали до 0°C . Добавляли 2-метил-2-пропантиол (2,45 мл, 21,6 ммоль), затем триэтиламин (7,9 мл, 56,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем разбавляли водой. Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта.

Синтез соединений формулы (G) и формулы (G-I).

Схема A



Пример 1. Получение соединения 1-2, соединения 2-19, соединения 2-21, соединения 2-35, соединения 2-62, соединения 2-89, соединения 2-195, соединения 2-196, соединения 2-206, соединения 3-1, соединения 3-2, соединения 3-3, соединения 3-4, соединения 3-5 и соединения 4-1.

Соединение 1-2, соединение 2-19, соединение 2-21, соединение 2-35, соединение 2-62, соединение

2-89, соединение 2-195, соединение 2-196, соединение 2-206, соединение 3-1, соединение 3-2, соединение 3-3, соединение 3-4, соединение 3-5 и соединение 4-1 были получены, как изображено на схеме А. Подробный иллюстративный пример реакционных условий, показанных на схеме А, описан для синтеза 3-[3-трет-бутилсульфанил-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-5-(пиридин-2-илметокси)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-19).

Стадия 1. N-[4-(Пиридин-2-илметокси)фенил]ацетамид.

Смесь 4-ацетамидофенола (Sigma-Aldrich; 73,6 г), гидрохлорида 2-хлорметилпиридина (80 г) и карбоната цезия (320 г) в DMF (1 л) перемешивали при 70°C в течение 2 суток. Смесь охлаждали, выливали в воду (2 л) и экстрагировали EtOAc (×6). Органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и фильтровали с получением желтовато-коричневого твердого вещества (А-1, 114 г), которое использовали как таковое на следующей стадии.

Стадия 2. Гидрохлорид 4-(пиридин-2-илметокси)фениламина.

А-1 (114 г) растворяли в EtOH (1 л) и добавляли к нему КОН (50 г) в воде (200 мл). Раствор нагревали до 110°C в течение 2 суток, добавляли КОН (20 г в 100 мл воды) и нагревание продолжали в течение еще 2 суток. Раствор охлаждали, EtOH удаляли в вакууме и остаток распределяли между EtOAc и водой. После экстракции водной фракции EtOAc (×3) органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO₄) и фильтровали. К этому раствору добавляли насыщенную HCl в EtOAc, и осадок образовывался немедленно. Сбор твердых веществ фильтрацией с последующей сушкой под вакуумом дал указанное в заголовке соединение (А-2, 95 г) в виде розового твердого вещества.

Стадия 3. Дигидрохлорид [4-(пиридин-2-илметокси)фенил]гидразина.

А-2 (95 г) растворяли в воде (1 л) при 0°C и добавляли к нему NaNO₂ (26 г) в воде (100 мл). Соли диазония дали возможность образоваться в течение 45 мин и затем медленно в течение 15 мин выливали в интенсивно перемешиваемую смесь Na₂S₂O₄ (350 г) в воде (1 л) и эфира (1 л) при 0°C. Перемешивание продолжали в течение 40 мин, затем смесь подщелачивали с использованием конц. КОН. После экстракции с использованием EtOAc (×2) органические слои промывали водой, затем рассолом, сушили (MgSO₄) и фильтровали. К этому раствору добавляли насыщенную HCl в EtOAc и осадок образовывался немедленно. Сбор твердых веществ фильтрацией с последующей сушкой под вакуумом дал указанное в заголовке соединение в виде желтовато-коричневого твердого вещества (А-3, 75 г).

Стадия 4. Этиловый эфир 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(пиридин-2-илметокси)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты.

А-3 (75 г), этил-5-(трет-бутилтио)-2,2-диметил-4-оксопентаноат (получен согласно методикам, описанным в патенте США 5288743, опубликован 22 февраля 1994 года; 64 г), NaOAc (40 г) в толуоле (800 мл) и HOAc (400 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Смесь выливали в воду и подщелачивали, используя твердый Na₂CO₃. Смесь экстрагировали EtOAc (×3), затем промывали водой (×2), рассолом, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением темного красно-черного масла. С помощью колоночной хроматографии маточного раствора (силикагель, упакованный в гексанах; элюирование гексаном, затем гексан-EtOAc 9:1 повышая до 4:1) получили 68 г указанного в заголовке соединения (А-4) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Этиловый эфир 3-[3-трет-бутилсульфанил-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-5-(пиридин-2-илметокси)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты.

Этиловый эфир 3-[3-трет-бутилсульфанил-5-(пиридин-2-илметокси)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (А-4; 20,0 г, 45,4 ммоль) растворяли в DMF (150 мл) и охлаждали до -10°C в атмосфере N₂. Порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 2,0 г, 50,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 45 мин, пока не исчезла пена. К этому темному красновато-коричневому раствору добавляли по каплям 4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензилэтиловый эфир метансульфоновой кислоты (Пром.-72; 16,0 г, 54,5 ммоль) в DMF. Реакционную смесь затем перемешивали при -10°C в течение 1 ч и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Через 16 ч анализ ЖХМС подтвердил образование продукта. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl и разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЕ) и водой. Водную фазу экстрагировали дважды МТБЕ. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением желаемого продукта (А-5).

Стадия 6. 3-[3-трет-Бутилсульфанил-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-5-(пиридин-2-илметокси)-1Н-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовая кислота.

А-5 (21,5 г, 33,7 ммоль) растворяли в THF (100 мл) и MeOH (100 мл) и перемешивали, пока не образовался прозрачный раствор. Добавляли 3н. водный раствор LiOH (56 мл, 168,5 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 2 ч. Анализ ЖХМС подтвердил образование продукта, поэтому реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Значение pH водного раствора доводили до pH 1, используя 10% HCl, и водную фазу трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением желаемой свободной кислоты (А-6).

Данные масс-спектрометрии соединения 1-2, соединения 2-19, соединения 2-21, соединения 2-35,

соединения 2-62, соединения 2-89, соединения 2-195, соединения 2-196, соединения 2-206, соединения 3-1, соединения 3-2, соединения 3-3, соединения 3-4, соединения 3-5 и соединения 4-1 показаны в табл. 1-4.

Примечания.

Для соединения 1-2 стадию 6 не проводили.

Для соединения 2-62, после стадии 6, 6-метоксипиридин-3-ил в предшественнике подвергали гидролизу гидроксидом калия с получением 6-гидроксипиридин-3-ила в конечном продукте.

Для соединения 2-89, во время стадии 6, 5-метилтиазолил в предшественнике также подвергали гидролизу с получением 5-метокситиазолила в конечном продукте.

Для соединения 2-195, после стадии 5, осуществляли реакцию перекрестного сочетания Сузуки с получением соединения А-5b, как описано в примере 5, стадия 2.

Для соединения 2-196, после стадии 5, осуществляли реакцию перекрестного сочетания Сузуки с получением соединения А-5b, как описано в примере 5, стадия 2.

Для соединения 3-1, после стадии 5, осуществляли реакцию перекрестного сочетания Сузуки с получением соединения А-5b, как описано в примере 5, стадия 2.

Для соединения 3-2, после стадии 5, осуществляли реакцию перекрестного сочетания Сузуки с получением соединения А-5b, как описано в примере 5, стадия 2.

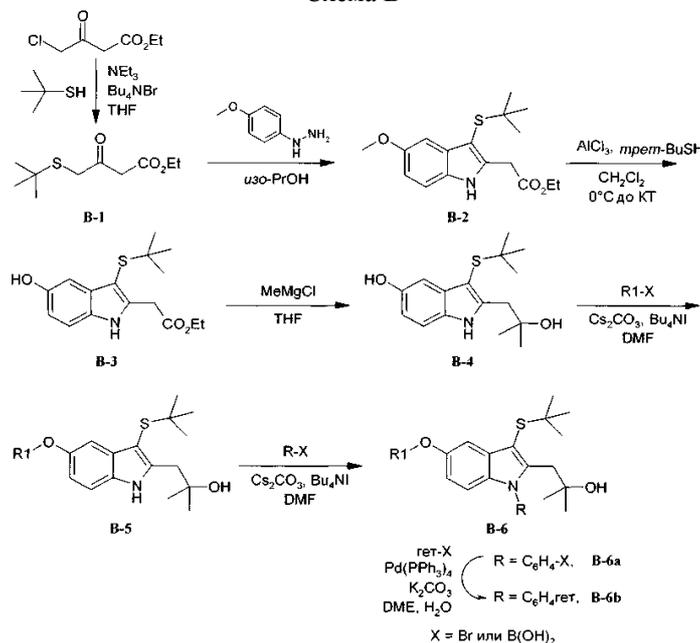
Для соединения 3-3, после стадии 5, осуществляли реакцию перекрестного сочетания Сузуки с получением соединения А-5b, как описано в примере 5, стадия 2.

Для соединения 3-4, после стадии 5, осуществляли реакцию перекрестного сочетания Сузуки с получением соединения А-5b, как описано в примере 5, стадия 2.

Для соединения 3-5, после стадии 5, осуществляли реакцию перекрестного сочетания Сузуки с получением соединения А-5b, как описано в примере 5, стадия 2.

Для соединения 4-1, (1) во время стадии 1, 1-(4-изопропилфенил)гидразин использовали вместо 4-метоксифенилгидразина и 1-йод-4-бромметилбензол использовали вместо 4-хлорбензилхлорида, (2) стадии 3 и 4 не осуществляли; продукт со стадии 2 (С-2) использовали непосредственно на стадии 5, (3) после гидролиза на стадии 5 осуществляли реакцию перекрестного сочетания Сузуки с получением конечного соединения, как описано в примере 5, стадия 2.

Схема В



Пример 2. Получение соединения 1-4, соединения 1-5 и соединения 1-6.

Соединение 1-4, соединение 1-5 и соединение 1-6 получили, как показано на схеме В. Подробный иллюстративный пример реакционных условий, показанных на схеме В, описан для синтеза 1-[3-трет-бутилсульфанил-1-(4-хлорбензил)-5-(пиридин-2-илметокси)-1Н-индол-2-ил]-2-метилпропан-2-ола.

Стадия 1. Этиловый эфир 4-трет-бутилсульфанил-3-оксомаляной кислоты.

Этил-4-хлорацетоат (7,5 мл, 51,9 ммоль), 2-метил-2-пропантиол (5,6 мл, 49,7 ммоль), триэтиламин (10,8 мл, 77,4 ммоль) и катализатор бромид тетрабутиламмония растворяли в THF (250 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли силикагель, смесь концентрировали и фильтровали через набивку из силикагеля с получением желаемого продукта (В-1), который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. Этиловый эфир (3-трет-бутилсульфанил-5-метокси-1Н-индол-2-ил)уксусной кислоты.

Гидрохлорид 4-метоксифенилгидразина (7,7 г, 44,1 ммоль) и В-1 (7,4 г, 33,9 ммоль) растворяли в 2-

пропанол (150 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (от 0 до 30% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта (B-2).

Стадия 3. Этиловый эфир (3-трет-бутилсульфанил-5-гидрокси-1H-индол-2-ил)уксусной кислоты.

Хлорид алюминия (7,5 г, 56,0 ммоль) суспендировали в трет-бутилтиоле (21 мл, 186,7 ммоль) при 0°C. B-2 (6,0 г, 18,7 ммоль) добавляли в CH₂Cl₂ (21 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч реакция завершилась, что определяли с помощью ТСХ-анализа, раствор выливали в лед и подкисляли 10% водным раствором HCl. Водный слой экстрагировали трижды EtOAc, объединенные органические фракции сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (B-3).

Стадия 4. 3-трет-Бутилсульфанил-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-индол-5-ол.

B-3 (2,2 г, 7,0 ммоль) растворяли в THF (70 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям хлорид магния (3 M; 14 мл, 42,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле с получением желаемого продукта (B-4).

Стадия 5. 1-[3-трет-Бутилсульфанил-5-(пиридин-2-илметокси)-1H-индол-2-ил]-2-метилпропан-2-ол.

К B-4 (0,18 г, 0,61 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли карбонат цезия (1,0 г, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли гидрохлорид 2-хлорметилпиридина (0,11 г, 0,67 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (0,05 г, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и диэтиловым эфиром и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с получением желаемого продукта (B-5).

Стадия 6. 1-[3-трет-Бутилсульфанил-1-(4-хлорбензил)-5-(пиридин-2-илметокси)-1H-индол-2-ил]-2-метилпропан-2-ол.

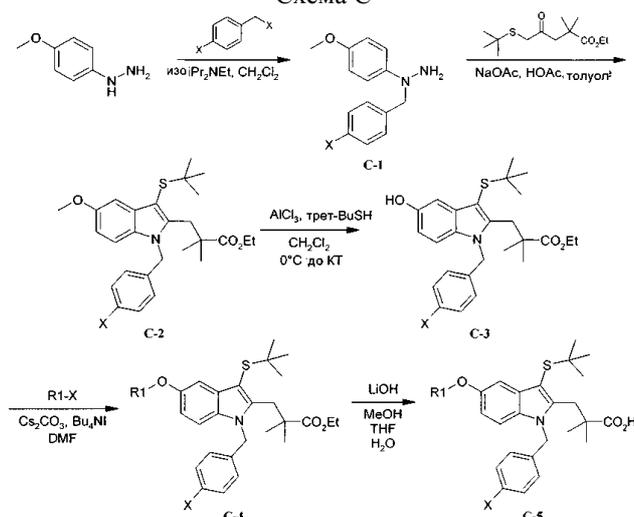
К B-5 (0,05 г, 0,13 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли карбонат цезия (0,21 г, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли 1-хлор-4-хлорметилбензол (0,03 г, 0,20 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (0,05 г, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле (градиент EtOAc:гексаны) с получением желаемого соединения (B-6).

Данные масс-спектрологии соединения 1-4, соединения 1-5 и соединения 1-6 показаны в табл. 1-4.

Примечания.

Для соединения 1-4, соединения 1-5 и соединения 1-6 после стадии 6 осуществляли реакцию перекрестного сочетания Сузуки с получением соединения B-6b, как описано в примере 5, стадия 2.

Схема С



Пример 3 (X=Cl). трет-Бутиловый эфир (S)-2-[3-трет-бутилсульфанил-2-(2-карбокси-2-метилпропил)-1-(4-хлорбензил)-1H-индол-5-илоксиметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты.

Стадия 1. Гидрохлорид N-(4-хлорбензил)-(N-(4-метоксифенил)гидразина).

Раствор гидрохлорида 4-метоксифенилгидразина (10,0 г, 57,3 ммоль), 4-хлорбензилхлорида (9,2 г, 57,2 ммоль), бромид тетрабутиламмония (3,7 г, 11,5 ммоль) и диизопропилэтиламина (20 мл, 115 ммоль)

в CH_2Cl_2 (250 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких суток. Реакционную смесь разбавляли водой и органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (200 мл) и диэтиловом эфире (100 мл) и добавляли 1 экв. 4н. HCl в диоксане при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем упаривали досуха с получением желаемого продукта (C-1; $\text{X}=\text{Cl}$) в виде пурпурного твердого вещества.

Стадия 2. Этиловый эфир 3-[1-(4-хлорбензил)-3-трет-бутилсульфанил-5-метокси-1H-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты.

C-1 (~16 г, 57,3 ммоль), этил-5-(трет-бутилтио)-2,2-диметил-4-оксопентаноат (получен согласно методикам, описанным в патенте США 5288743, опубликованном 22 февраля, 1994; 14,8 г, 57,3 ммоль), NaOAc (5,2 г) в толуоле (120 мл) и HOAc (66 мл) перемешивали при комнатной температуре в темноте в течение 5 суток. Смесь распределяли между EtOAc и водой и органический слой перемешивали с твердым NaHCO_3 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали на силикагеле (от 0 до 55% CH_2Cl_2 в гексанах) и выделенный продукт перекристаллизовывали из гексанов с получением желаемого продукта (C-2; $\text{X}=\text{Cl}$).

Стадия 3. Этиловый эфир 3-[1-(4-хлорбензил)-3-трет-бутилсульфанил-5-гидрокси-1H-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты.

Хлорид алюминия (0,820 г, 6,15 ммоль) суспендировали в трет-бутилтиоле (1,8 мл, 16 ммоль) и охлаждали до 0°C . C-2 (1,0 г, 2,0 ммоль) добавляли в CH_2Cl_2 (2,4 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 3 ч реакция завершилась, что определяли с помощью ТСХ-анализа, раствор разбавляли CH_2Cl_2 и промывали 10% ледяным водным раствором HCl . Водный слой экстрагировали трижды CH_2Cl_2 , объединенные органические фракции сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (C-3; $\text{X}=\text{Cl}$) в виде бесцветной пены.

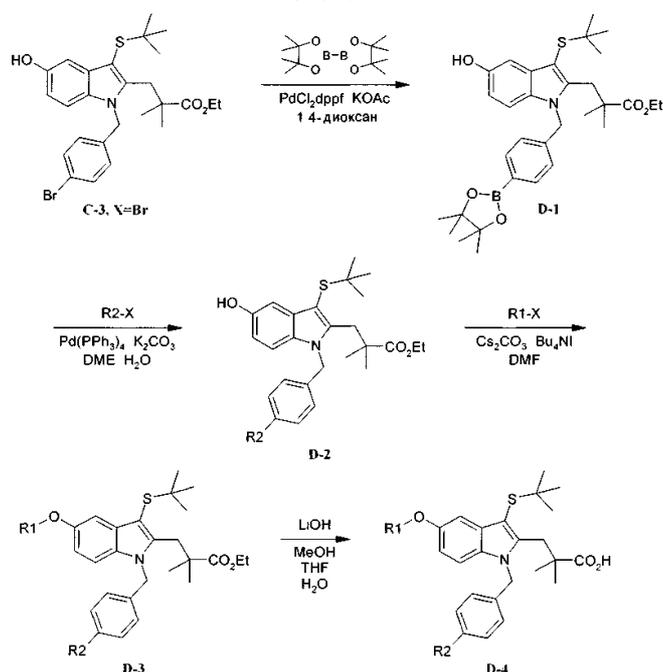
Стадия 4. трет-Бутиловый эфир (S)-2-[3-трет-бутилсульфанил-1-(4-хлорбензил)-2-(2-этоксикарбонил-2-метилпропил)-1H-индол-5-илоксиметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты.

К этиловому эфиру 3-[1-(4-хлорбензил)-3-трет-бутилсульфанил-5-гидрокси-1H-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (C-3; 0,5 г, 1,05 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли N-BOC-(S)-2-(толуол-4-сульфонилоксиметил)пирролидин (0,39 г, 1,10 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,69 г, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч, затем добавляли катализатор йодид калия и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (от 0 до 15% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта (C-4; $\text{X}=\text{Cl}$).

Стадия 5. трет-Бутиловый эфир (S)-2-[3-трет-бутилсульфанил-2-(2-карбокси-2-метилпропил)-1-(4-хлорбензил)-1H-индол-5-илоксиметил]пирролидин-1-карбоновой кислоты (1-1).

Эфир со стадии 4 (0,16 г, 0,26 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл), THF (1 мл) и воде (1 мл). Добавляли гидроксид лития (0,6 г, 1,43 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 12 ч, пока ТСХ анализ не показал исчерпание исходных веществ. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 5 лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (от 0 до 40% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта (C-5; $\text{X}=\text{Cl}$).

Схема D



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

Соединение 2-23, соединение 2-24, соединение 2-31, соединение 2-32, соединение 2-33, соединение 2-76, соединение 2-77, соединение 2-78, соединение 2-79, соединение 2-80, соединение 2-81, соединение 2-82, соединение 2-84, соединение 2-85, соединение 2-99, соединение 2-100, соединение 2-101, соединение 2-104, соединение 2-108, соединение 2-122, соединение 2-135, соединение 2-141, соединение 2-148, соединение 2-149, соединение 2-150, соединение 2-151, соединение 2-156, соединение 2-183, соединение 2-184, соединение 2-188, соединение 2-189, соединение 2-190, соединение 2-191, соединение 2-192, соединение 2-193, соединение 2-197, соединение 2-198, соединение 2-199, соединение 2-200, соединение 2-201, соединение 2-202, соединение 2-203, соединение 2-204, соединение 2-205, соединение 2-207, соединение 2-208, соединение 2-209, соединение 2-210, соединение 2-211, соединение 2-212, соединение 2-213, соединение 2-214, соединение 2-215, соединение 2-216, соединение 2-217, соединение 2-218, соединение 2-219, соединение 2-220, соединение 2-221, соединение 2-222, соединение 2-223, соединение 2-224, соединение 2-225, соединение 2-226, соединение 2-227, соединение 2-228, соединение 2-229, соединение 2-230, соединение 2-231, соединение 2-232, соединение 2-233, соединение 2-234 и соединение 4-2 получили, как показано на схеме D. Подробный иллюстративный пример реакционных условий, показанных на схеме D, описан для синтеза 3-{3-трет-бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-141).

Стадия 1. Этиловый эфир 3-{3-трет-бутилсульфанил-5-гидрокси-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

Фенол из примера 3, стадия 3 (С-3, X=Br; 35,0 г, 67,5 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (Combi-Blocks; 25,0 г, 98,4 ммоль) и KOAc (19,9 г, 209,1 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (350 мл) и дегазировали N₂ в течение 30 мин. Добавляли PdCl₂dppf (2,5 г, 3,1 ммоль) и реакционную смесь дегазировали в течение еще 30 мин с использованием N₂. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, водный слой экстрагировали трижды EtOAc, объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (15% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта (D-1, 33,5 г).

Стадия 2. Этиловый эфир 3-{3-трет-бутилсульфанил-5-гидрокси-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

D-1 (25,34 г, 44,8 ммоль), 5-бром-2-метоксипиридин (Combi-blocks; 10,9 г, 70,3 ммоль) и K₂CO₃ (15,5 г, 112,1 ммоль) растворяли в DME (300 мл) и воде (150 мл) и дегазировали N₂ в течение 30 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,6 г, 1,4 ммоль) и реакционную смесь дегазировали N₂ в течение еще 15 мин. Раствор нагревали до 80°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (от 0 до 8% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта (D-2, 23,7 г).

Стадия 3. Этиловый эфир 3-{3-трет-бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

К этиловому эфиру 3-{3-трет-бутилсульфанил-5-гидрокси-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты (D-2; 6,5 г, 11,9 ммоль) в MeCN (75 мл) добавляли 2-бромметил-6-фторхинолин (3,14 г, 13,1 ммоль) и Cs₂CO₃ (9,7 г, 29,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (от 0 до 25% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта (D-3, 7,6 г).

Стадия 4. 3-{3-трет-Бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовая кислота.

D-3 (6,58 г, 9,3 ммоль) растворяли в MeOH (36 мл), THF (75 мл) и воде (36 мл). Добавляли гидроксид лития (2,42 г, 57,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч, пока не закончи-

лись исходные вещества по данным анализа ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 5 лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали со смесью гексан:EtOAc (9:1) в течение ночи и фильтровали с получением желаемого продукта (D-4, 5,9 г).

Данные масс-спектропии для соединения 2-23, соединения 2-24, соединения 2-31, соединения 2-32, соединения 2-33, соединения 2-76, соединения 2-77, соединения 2-78, соединения 2-79, соединения 2-80, соединения 2-81, соединения 2-82, соединения 2-84, соединения 2-85, соединения 2-99, соединения 2-100, соединения 2-101, соединения 2-104, соединения 2-108, соединения 2-122, соединения 2-135, соединения 2-141, соединения 2-148, соединения 2-149, соединения 2-150, соединения 2-151, соединения 2-156, соединения 2-183, соединения 2-184, соединения 2-188, соединения 2-189, соединения 2-190, соединения 2-191, соединения 2-192, соединения 2-193, соединения 2-197, соединения 2-198, соединения 2-199, соединения 2-200, соединения 2-201, соединения 2-202, соединения 2-203, соединения 2-204, соединения 2-205, соединения 2-207, соединения 2-208, соединения 2-209, соединения 2-210, соединения 2-211, соединения 2-212, соединения 2-213, соединения 2-214, соединения 2-215 и соединения 4-2 представлены в табл. 1-4.

Примечания.

Для соединения 2-33 на стадии 3 имидазол также алкилировали с получением конечного продукта.

Для соединения 2-79 на стадии 4 этиловый эфир предшественника также подвергали гидролизу с получением кислоты в конечном продукте.

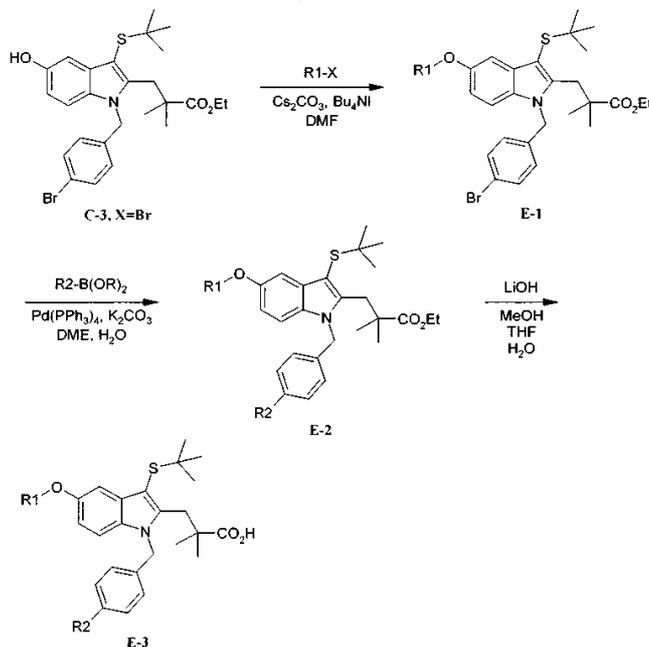
Для соединения 2-80 после стадии 3 кетон в предшественнике восстанавливали боргидридом натрия с получением спирта в конечном продукте.

Для соединения 2-100 на стадии 4 6-фторпиридинил в предшественнике также подвергали гидролизу с получением 6-метоксипиридинила в конечном продукте.

Для соединения 2-104 после стадии 3 осуществляли реакцию перекрестного сочетания Сузуки на 6-бромпиридиниле в предшественнике с получением 6-циклопропилпиридинила в конечном продукте, как описано в примере 5, стадия 2.

Для соединения 4-2 стадию 3 не проводили.

Схема E



Пример 5. Получение соединения 2-30, соединения 2-64, соединения 2-73, соединения 2-87, соединения 2-88, соединения 2-97 и соединения 2-121.

Соединение 2-30, соединение 2-64, соединение 2-73, соединение 2-87, соединение 2-88, соединение 2-97 и соединение 2-121 получили, как показано на схеме E. Подробный иллюстративный пример реакционных условий, показанных на схеме E, описан для синтеза 3-[3-трет-бутилсульфанил-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-5-(5-метилпиридин-2-илметокси)-1H-индол-2-ил]-2,2-метилпропионовой кислоты (соединение 2-73).

Стадия 1. Этиловый эфир 3-[1-(4-бромбензил)-3-трет-бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1H-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты.

К этиловому эфиру 3-[1-(4-бромбензил)-3-трет-бутилсульфанил-5-гидрокси-1H-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (C-3; 0,25 г, 0,48 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли гидрохлорид 2-хлорметил-5-метилпиридина (0,13 г, 0,72 ммоль), Cs₂CO₃ (0,39 г, 1,21 ммоль) и катализатор йодид тетра-

бутиламмония. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (от 0 до 15% EtOAc в гексанах) с получением дополнительного количества желаемого продукта (E-1, 0,30 г).

Стадия 2. Этиловый эфир 3-{3-трет-бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1-[4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

E-1 (0,06 г, 0,10 ммоль), 2-метоксипиридин-5-бороновую кислоту (0,02 г, 0,14 ммоль) и K₂CO₃ (0,03 г, 0,24 ммоль) растворяли в DME (1 мл) и воде (0,5 мл) и дегазировали N₂ в течение 10 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,01 г, 0,01 ммоль) и реакционную смесь дегазировали N₂ в течение еще 10 мин. Раствор нагревали до 80°C в течение 4 ч и затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта (E-2).

Стадия 3. 3-{3-трет-Бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1-[4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовая кислота.

E-2 (0,22 г, 0,31 ммоль) растворяли в MeOH (0,1 мл), THF (0,1 мл) и воде (0,1 мл). Добавляли 1н. водный раствор гидроксида лития (0,1 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, пока анализ ЖХМС не показал исчерпание исходных веществ. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc, подкисляли до pH 5 лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (F-4).

Данные масс-спектропии для соединения 2-30, соединения 2-64, соединения 2-73, соединения 2-87, соединения 2-88, соединения 2-97 и соединения 2-121 показаны в табл. 1-4.

Примечания.

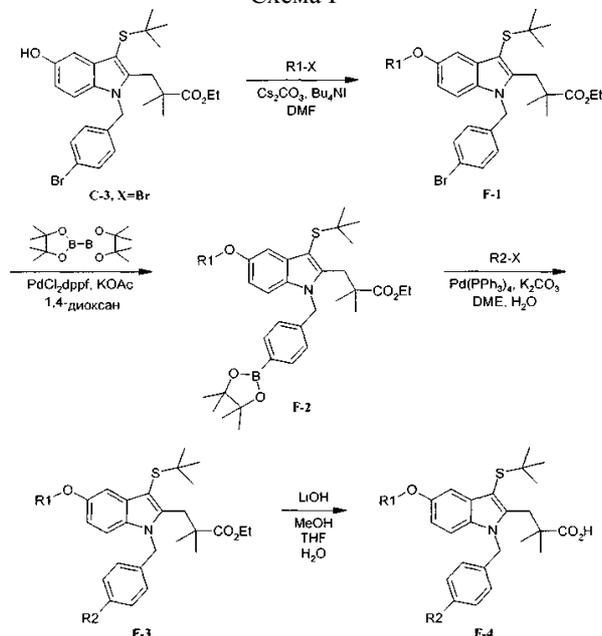
Для соединения 2-64 стадии 2 и 3 проводили в обратном порядке.

Для соединения 2-87 на стадии 3 5-цианопиридил в предшественнике также подвергали гидролизу с получением 5-карбамоилпиридила в конечном продукте.

Для соединения 2-88 стадии 2 и 3 проводили в обратном порядке.

Для соединения 2-97 на стадии 3 6-цианопиридил в предшественнике также подвергали гидролизу с получением 6-карбамоилпиридила в конечном продукте.

Схема F



Пример 6. Получение соединения 2-1, соединения 2-2, соединения 2-3, соединения 2-4, соединения 2-5, соединения 2-6, соединения 2-7, соединения 2-17, соединения 2-18, соединения 2-20, соединения 2-34, соединения 2-39, соединения 2-41, соединения 2-43, соединения 2-47, соединения 2-55, соединения 2-65, соединения 2-67, соединения 2-68, соединения 2-90, соединения 2-91, соединения 2-92, соединения 2-93, соединения 2-94, соединения 2-95, соединения 2-96, соединения 2-98, соединения 2-102, соединения 2-103, соединения 2-105, соединения 2-106, соединения 2-109, соединения 2-110, соединения 2-111, соединения 2-112, соединения 2-113, соединения 2-114, соединения 2-115, соединения 2-116, соединения 2-117, соединения 2-118, соединения 2-119, соединения 2-120, соединения 2-125, соединения 2-126, соединения 2-127, соединения 2-128, соединения 2-129, соединения 2-130, соединения 2-131, соединения 2-

136, соединения 2-137, соединения 2-138, соединения 2-139, соединения 2-140, соединения 2-142, соединения 2-143, соединения 2-144, соединения 2-145, соединения 2-146, соединения 2-147, соединения 2-157, соединения 2-158, соединения 2-159, соединения 2-160, соединения 2-161, соединения 2-162, соединения 2-164, соединения 2-165, соединения 2-166, соединения 2-167, соединения 2-168, соединения 2-169, соединения 2-171, соединения 2-172, соединения 2-173, соединения 2-174, соединения 2-175, соединения 2-176, соединения 2-177, соединения 2-178, соединения 2-179, соединения 2-180, соединения 2-181, соединения 2-182, соединения 2-185, соединения 2-186 и соединения 2-187.

Соединение 2-1, соединение 2-2, соединение 2-3, соединение 2-4, соединение 2-5, соединение 2-6, соединение 2-7, соединение 2-17, соединение 2-18, соединение 2-20, соединение 2-34, соединение 2-39, соединение 2-41, соединение 2-43, соединение 2-47, соединение 2-55, соединение 2-65, соединение 2-67, соединение 2-68, соединение 2-90, соединение 2-91, соединение 2-92, соединение 2-93, соединение 2-94, соединение 2-95, соединение 2-96, соединение 2-98, соединение 2-102, соединение 2-103, соединение 2-105, соединение 2-106, соединение 2-109, соединение 2-110, соединение 2-111, соединение 2-112, соединение 2-113, соединение 2-114, соединение 2-115, соединение 2-116, соединение 2-117, соединение 2-118, соединение 2-119, соединение 2-120, соединение 2-125, соединение 2-126, соединение 2-127, соединение 2-128, соединение 2-129, соединение 2-130, соединение 2-131, соединение 2-136, соединение 2-137, соединение 2-138, соединение 2-139, соединение 2-140, соединение 2-142, соединение 2-143, соединение 2-144, соединение 2-145, соединение 2-146, соединение 2-147, соединение 2-157, соединение 2-158, соединение 2-159, соединение 2-160, соединение 2-161, соединение 2-162, соединение 2-164, соединение 2-165, соединение 2-166, соединение 2-167, соединение 2-168, соединение 2-169, соединение 2-171, соединение 2-172, соединение 2-173, соединение 2-174, соединение 2-175, соединение 2-176, соединение 2-177, соединение 2-178, соединение 2-179, соединение 2-180, соединение 2-181, соединение 2-182, соединение 2-185, соединение 2-186 и соединение 2-187 получили, как показано на схеме F. Подробный иллюстративный пример реакционных условий, показанных на схеме F, описан для синтеза 3-{3-трет-бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1-[4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-140).

Стадия 1. Этиловый эфир 3-[1-(4-бромбензил)-3-трет-бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1H-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты.

К этиловому эфиру 3-[1-(4-бромбензил)-3-трет-бутилсульфанил-5-гидрокси-1H-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоты (С-3; 2,0 г, 3,9 ммоль) в MeCN (25 мл) добавляли 2-бромметил-6-фторхинолин (1,0 г, 4,2 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,5 г, 7,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего анализ ЖХМС показал завершение реакции. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой, водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток перекристаллизовали в смеси EtOAc:гексаны с получением желаемого продукта (F-1, 1,9 г). Фильтрат концентрировали и очищали на силикагеле (от 0 до 15% EtOAc в гексанах) с получением еще 1 г F-1.

Стадия 2. Этиловый эфир 3-{3-трет-бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

F-1 (1,0 г, 1,5 ммоль), бис-(пинаколато)диборон (Combi-Blocks; 1,1 г, 4,3 ммоль) и KOAc (0,44 г, 4,5 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл) и дегазировали N₂ в течение 10 мин в герметично закрытом сосуде. Добавляли PdCl₂dppf (0,13 г, 0,16 ммоль) и реакционную смесь дегазировали еще 10 мин N₂. Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь нагревали при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, водный слой экстрагировали трижды EtOAc, объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (от 0 до 20% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта (F-2).

Стадия 3. Этиловый эфир 3-{3-трет-бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1-[4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

F-2 (0,25 г, 0,35 ммоль), 2-бром-6-метоксипиридин (0,09 г, 0,48 ммоль) и K₂CO₃ (0,15 г, 1,05 ммоль) растворяли в DME (3,5 мл) и воде (1,8 мл) и дегазировали N₂ в течение 10 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,06 г, 0,05 ммоль) и реакционную смесь дегазировали N₂ в течение еще 10 мин. Раствор нагревали до 85°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали 3 раза EtOAc, объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (от 0 до 25% EtOAc в гексанах) с получением желаемого продукта (F-3).

Стадия 4. 3-{3-трет-Бутилсульфанил-5-(6-фторхинолин-2-илметокси)-1-[4-(6-метоксипиридин-2-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

F-3 (0,22 г, 0,31 ммоль) растворяли в MeOH (1,5 мл), THF (3 мл) и воде (1,5 мл). Добавляли гидроксид лития (0,08 г, 1,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3,5 ч, пока анализ ТСХ не показал исчерпание исходных веществ. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 5 лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (F-4).

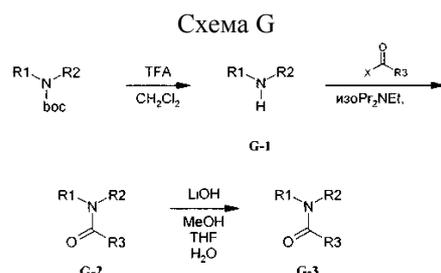
Данные масс-спектропии для соединения 2-1, соединения 2-2, соединения 2-3, соединения 2-4, соединения 2-5, соединения 2-6, соединения 2-7, соединения 2-17, соединения 2-18, соединения 2-20, соединения 2-34, соединения 2-39, соединения 2-41, соединения 2-43, соединения 2-47, соединения 2-55, соединения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

Примечания.

Для соединения 2-17 на стадии 4 6-метоксипиридазинил в предшественнике также подвергали гидролизу с получением 6-гидроксипиридазинила в конечном продукте.

Для соединения 2-172 после стадии 2 3-трет-бутилсульфанил в предшественнике окисляли мета-хлорпероксибензойной кислотой с получением 2-метилпропан-2-сульфонил в конечном продукте.

Для соединения 2-173 после стадии 2 3-трет-бутилсульфанильную группировку в предшественнике окисляли мета-хлорпероксибензойной кислотой с получением 2-метилпропан-2-сульфинильной группировки в конечном продукте.



Пример 7. 3-{5-((S)-1-Ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-2-илметокси)-3-трет-бутилсульфанил-1-[4-(6-метоксипиридазин-3-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовая кислота.

Стадия 1. Этиловый эфир 3-{3-трет-бутилсульфанил-5-[(S)-1-(2,3-дигидро-1H-индол-2-ил)метокси]-1-[4-(6-метоксипиридазин-3-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

трет-Бутиловый эфир (S)-2-{3-трет-бутилсульфанил-2-(2-этоксикарбонил-2-метилпропил)-1-[4-(6-метоксипиридазин-3-ил)бензил]-1H-индол-5-илоксиметил}-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (0,23 г, 0,30 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (1,5 мл). Добавляли TFA (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, пока анализ ТСХ не показал исчерпание исходных веществ. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенный продукт (G-1) использовали без дополнительной очистки.

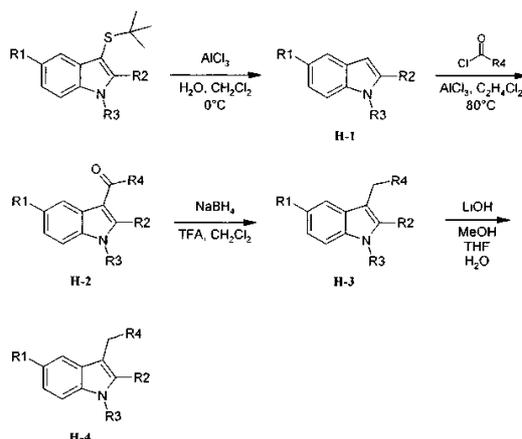
Стадия 2. Этиловый эфир 3-{5-((S)-1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-2-илметокси)-3-трет-бутилсульфанил-1-[4-(6-метоксипиридазин-3-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

G-1 (0,30 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (0,5 мл), затем уксусный ангидрид (33 мкл, 0,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, пока анализ ЖХМС не показал исчерпание исходных веществ. Реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 и MeOH, концентрировали, повторно растворяли в CH_2Cl_2 и промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с получением желаемого продукта (G-2).

Стадия 3. 3-{5-((S)-1-Ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-2-илметокси)-3-трет-бутилсульфанил-1-[4-(6-метоксипиридазин-3-ил)бензил]-1H-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

G-2 (0,05 г, 0,07 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл), THF (0,5 мл) и воде (0,5 мл). Добавляли гидроксид лития (0,03 г, 0,7 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч, пока анализ ТСХ не показал исчерпание исходных веществ. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 5 лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с получением желаемого продукта (G-3).

Схема Н



Пример 8. Получение соединения 2-8, соединения 2-9, соединения 2-10, соединения 2-11, соединения 2-12, соединения 2-13, соединения 2-14, соединения 2-15, соединения 2-16, соединения 2-22, соединения 2-25, соединения 2-26, соединения 2-27, соединения 2-28, соединения 2-29, соединения 2-123, соединения 2-124, соединения 2-132, соединения 2-133, соединения 2-134, соединения 2-163, соединения 2-170 и соединения 2-194.

Соединение 2-8, соединение 2-9, соединение 2-10, соединение 2-11, соединение 2-12, соединение 2-13, соединение 2-14, соединение 2-15, соединение 2-16, соединение 2-22, соединение 2-25, соединение 2-26, соединение 2-27, соединение 2-28, соединение 2-29, соединение 2-123, соединение 2-124, соединение 2-132, соединение 2-133, соединение 2-134, соединения 2-163, соединение 2-170 и соединение 2-194 получили, как показано на схеме Н. Подробный иллюстративный пример реакционных условий, показанных на схеме Н, описан для синтеза 3-{5-(бензотиазол-2-илметокси)-3-циклобутилметил-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1Н-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты (соединение 2-124).

Стадия 1. Этиловый эфир 3-{5-(бензотиазол-2-илметокси)-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1Н-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

Хлорид алюминия (0,18 г, 1,37 ммоль) суспендировали в CH_2Cl_2 (1 мл) и медленно добавляли воду (19 мкл, 1,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем охлаждали до 0°C . Добавляли этиловый эфир 3-{5-(бензотиазол-2-илметокси)-3-трет-бутилсульфанил-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1Н-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты (0,12 г, 0,17 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Когда анализ ТСХ показал исчерпание исходных веществ, добавляли воду и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с получением желаемого продукта (Н-1).

Стадия 2. Этиловый эфир 3-{5-(бензотиазол-2-илметокси)-3-циклобутанкарбонил-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1Н-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

К Н-1 (0,10 г, 0,17 ммоль) в дихлорэтаноле (5 мл) добавляли циклобутанкарбонилхлорид (57 мкл, 0,50 ммоль) и хлорид алюминия (0,09 г, 0,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали в атмосфере N_2 в течение 1,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водн. тартратом калия натрия. Смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле с получением желаемого продукта (Н-2).

Стадия 3. Этиловый эфир 3-{5-(бензотиазол-2-илметокси)-3-циклобутилметил-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1Н-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовой кислоты.

Н-2 (0,05 г, 0,08 ммоль) суспендировали в CH_2Cl_2 и добавляли по каплям боргидрид натрия (0,03 г, 0,8 ммоль) в ТФА (1 мл) и CH_2Cl_2 (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем гасили водой и подщелачивали, используя твердые гранулы NaOH . Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с получением желаемого продукта (Н-3).

Стадия 4. 3-{5-(Бензотиазол-2-илметокси)-3-циклобутилметил-1-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]-1Н-индол-2-ил}-2,2-диметилпропионовая кислота.

Н-3 (0,03 г, 0,04 ммоль) растворяли в MeOH (0,5 мл) и THF (0,5 мл). Добавляли водн. гидроксид лития (1 н., 0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, пока анализ ЖХМС не показал исчерпание исходных веществ. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 5 лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта (Н-4).

Данные масс-спектрологии для соединения 2-8, соединения 2-9, соединения 2-10, соединения 2-11, соединения 2-12, соединения 2-13, соединения 2-14, соединения 2-15, соединения 2-16, соединения 2-22, соединения 2-25, соединения 2-26, соединения 2-27, соединения 2-28, соединения 2-29, соединения 2-

123, соединения 2-124; соединения 2-132, соединения 2-133, соединения 2-134, соединения 2-163, соединения 2-170 и соединения 2-194 показаны в табл. 1-4.

Примечания.

Для соединения 2-8 проводили только стадии 1, 2 и 4.

Для соединения 2-9 проводили только стадии 1 и 4.

Для соединения 2-10 проводили только стадии 1, 2 и 4.

Для соединения 2-11 проводили только стадии 1 и 4.

Для соединения 2-12 проводили только стадии 1, 2 и 4.

Для соединения 2-15 проводили только стадии 1, 2 и 4.

Для соединения 2-16 проводили только стадии 1, 2 и 4.

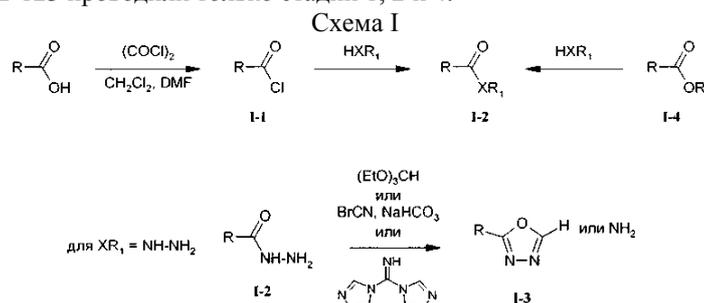
Для соединения 2-25 проводили только стадии 1 и 4.

Для соединения 2-26 проводили только стадии 1, 2 и 4.

Для соединения 2-27 проводили только стадии 1 и 4.

Для соединения 2-28 проводили только стадии 1, 2 и 4.

Для соединения 2-123 проводили только стадии 1, 2 и 4.



Пример 9. Получение соединения 1-1, соединения 1-3, соединения 1-7, соединения 1-8, соединения 1-9, соединения 1-10, соединения 1-11, соединения 1-12, соединения 1-13, соединения 1-14 и соединения 1-15.

Соединение 1-1, соединение 1-3, соединение 1-7, соединение 1-8, соединение 1-9, соединение 1-10, соединение 1-11, соединение 1-12, соединение 1-13, соединение 1-14 и соединение 1-15 получили, как показано на схеме I. Подробный иллюстративный пример реакционных условий, показанных на схеме H, описан для синтеза 3-[3-трет-бутилсульфанил-1-(4-хлорбензил)-5-изопропил-1H-индол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпропионамида.

Стадия 1. 3-[3-трет-Бутилсульфанил-1-(4-хлорбензил)-5-изопропил-1H-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионилхлорид

К 3-[3-трет-бутилсульфанил-1-(4-хлорбензил)-5-изопропил-1H-индол-2-ил]-2,2-диметилпропионовой кислоте (получена согласно методикам, описанным в патенте США 5081138, опубликованном 14 января 1992 года; 0,25 г, 0,53 ммоль), суспендированной в CH_2Cl_2 (5 мл), добавляли оксалилхлорид (48 мкл, 0,56 ммоль) и катализатор DMF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали с получением I-1, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2. 3-[3-трет-Бутилсульфанил-1-(4-хлорбензил)-5-изопропил-1H-индол-2-ил]-N-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметилпропионамид.

К I-1 (0,18 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,70 ммоль) и 2-аминоэтанол (10 мкл, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 суток при комнатной температуре и затем концентрировали и очищали на силикагеле (градиент EtOAc:гексаны) с получением желаемого продукта (I-2).

Стадия 3. 5-{4-[3-трет-Бутилсульфанил-2-(2,2-диметилпропил)-5-(пиридин-2-илметокси)индол-1-илметил]фенил}-[1,3,4]оксадиазол-2-иламин.

К гидразиду 4-[3-трет-бутилсульфанил-2-(2,2-диметилпропил)-5-(пиридин-2-илметокси)индол-1-илметил]бензойной кислоты (0,05 г, 0,10 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли C-(диимидазол-1-ил)метиленамин (0,08 г, 0,50 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (градиент EtOAc:гексаны) с получением желаемого продукта.

Данные масс-спектропии для соединения 1-1, соединения 1-7, соединения 1-8, соединения 1-9, соединения 1-10, соединения 1-11, соединения 1-12, соединения 1-13 и соединения 1-14 показаны в табл. 1-4. Данные ЯМР для соединения 1-3 показаны ниже.

Примечания.

Для соединения 1-3: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.6 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.96 (t, 5H), 3.57 (t, 2H), 3.27 (s, 2H), 1.57-1.20 (m, 23H).

Для соединения 1-7 на стадии 3 гидразид I-2 превращали в 1,3,4-оксадиазол-2-ил I-3 с использованием триэтилортоформиата.

Для соединения 1-8 (1) гидразид I-2 получали непосредственно из эфира I-4, (2) на стадии 3 гидразид I-2 превращали в 1,3,4-оксадиазол-2-ил I-3 с использованием триэтилортоформиата.

Для соединения 1-9 (1) гидразид I-2 получали непосредственно из эфира I-4, (2) на стадии 3 гидразид I-2 превращали в 1,3,4-оксадиазол-2-иламин I-3 с использованием цианогенбромида и бикарбоната натрия.

Для соединения 1-14 на стадии 3 гидразид I-2 превращали в 1,3,4-оксадиазол-2-иламин I-3 с использованием C-(ди-имидазол-1-ил)метиленамина.

Пример 10. Анализ связывания FLAP.

Неограничивающий пример такого анализа связывания FLAP приведен ниже.

Упакованные гранулы с человеческими полиморфоядерными клетками ($1,8 \times 10^9$ клеток) (Biological Speciality Corporation) ресуспендировали, лизировали и приготавляли 100000 г мембран, как описано (Charleston et al. Mol. Pharmacol, 41, 873-879, 1992). 100000×г гранулированных мембран ресуспендировали в Tris-Tween буфере для анализа (100 mM Tris HCl pH 7,4, 140 mM NaCl, 2 mM EDTA, 0,5 mM DTT, 5% глицерин, 0,05% Tween 20) с получением концентрации белка 50-100 мкг/мл. 10 мкл суспензии мембран добавляли в 96-луночный планшет Millipore, 78 мкл Tris-Tween буфера, 10 мкл ^3H МК886 или ^3H 3-[5-(пирид-2-илметокси)-3-трет-бутилтио-1-бензилиндол-2-ил]-2,2-диметилпропиононовой кислоты (или ^{125}I МК591 производного Eggleter et al., J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1994, v. XXXIV, 1147) до ~30000 импульс/мин, 2 мк ингибитора и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли 100 мкл ледяного промывочного буфера к инкубируемой смеси. Планшеты затем фильтровали и промывали 3×200 мкл ледяного Tris-Tween буфера, герметично закрывали сцинтилляционные доньшки, добавляли 100 мкл сцинтиллята, встряхивали в течение 15 мин, затем подсчитывали в TopCount. Специфическое связывание определяли, как описано, в виде общего радиоактивного связывания минус неспецифическое связывание в присутствии 10 мкМ МК886. Значения IC_{50} подсчитывали с использованием Graphpad prism анализа кривых титрования лекарства.

Пример 11. Анализ ингибирования LTB_4 человеческой крови.

Неограничивающий пример такого анализа ингибирования LTB_4 человеческой крови приведен ниже.

У добровольцев, давших согласие, отбирали кровь в гепаринизированные пробирки и аликвоты по 125 мкл добавляли в ячейки, содержащие 2,5 мкл 50% DMSO (носитель) или 2,5 мкл лекарства в 50% DMSO. Образцы инкубировали в течение 15 мин при 37°C. Добавляли 2 мкл ионофора кальция A23817 (из 50 mM DMSO исходного раствора, разбавленного непосредственно перед анализом сбалансированным солевым раствором Хэнкса (Invitrogen) до 1,25 mM), растворы перемешивали и инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Образцы центрифугировали при 1000 об/мин (~200×g) в течение 10 мин при 4°C, удаляли плазму и в разбавленном 1:100 образце оценивали концентрацию LTB_4 с использованием ELISA (Assay Designs). Концентрации лекарства для достижения 50% ингибирования (IC_{50}) носителя LTB_4 подсчитывали нелинейной регрессией (Graphpad Prism) % ингибирования против логарифмической концентрации лекарства.

Пример 12. Анализ перитонеального воспаления и отека у крыс.

Неограничивающий пример такого анализа перитонеального воспаления и отека у крыс приведен ниже.

Эффективность *in vivo* ингибиторов лейкотриенового биосинтеза оценивали с использованием крысиной модели перитонеального воспаления. Самцы крыс Sprague-Dawley (весом 200-300 г) получали однократную внутрибрюшинную (i.p.) инъекцию 3 мл физиологического раствора, содержащего зимозан (5 мг/мл) с последующей немедленной внутривенной (i.v.) инъекцией красителя Эванса голубого (2 мл 1,5% раствора). Соединения вводили перорально (3 мл/кг в 0,5% метилцеллюлозном носителе) от 2 до 4 ч перед инъекцией зимозана. Через один-два часа после инъекции зимозана крыс подвергали эвтаназии и брюшную полость промывали 10 мл физиологического раствора, забуференного фосфатом (PBS). Полученную жидкость центрифугировали при 1200 об/мин в течение 10 мин. Сосудистый отек оценивали путем определения количества красителя Эванса голубого в супернатанте с использованием спектрофотометра (поглощение 610 нм). Концентрации LTB_4 и цистеинил-лейкотриенов в супернатанте определяли с помощью ELISA. Концентрации лекарства для достижения 50% ингибирования просачивания плазмы (краситель Эванс голубой) и ингибирования перитонеальных LTB_4 и цистеинил-лейкотриенов можно подсчитать нелинейной регрессией (Graphpad Prism) % ингибирования против логарифмической концентрации лекарства.

Пример 13. Анализ ингибирования человеческих лейкоцитов.

Неограничивающий пример такого анализа ингибирования человеческих лейкоцитов приведен ниже.

У добровольцев, давших согласие, отбирали кровь в гепаринизированные пробирки и добавляли равный объем 3% декстрана, 0,9% физиологического раствора. После седиментации эритроцитов прово-

дили гипотонический лизис оставшихся эритроцитов и лейкоциты осаждали при 1000 об/мин. Осадок после центрифугирования ресуспендировали при концентрации $1,25 \times 10^5$ клеток/мл и аликвоты отбирали в лунки, содержащие 2,5 мкл 20% DMSO (носитель) или 2,5 мкл лекарства в 20% DMSO. Образцы инкубировали в течение 5 мин при 37°C и добавляли 2 мкл ионофора кальция A23817 (из 50 mM DMSO исходного раствора, разбавленного непосредственно перед анализом сбалансированным солевым раствором Хэнкса (Invitrogen)) до 1,25 mM), растворы перемешивали и инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Образцы центрифугировали при 1000 об/мин (~200×g) в течение 10 мин при 4°C, удаляли плазму и в разбавленном 1:4 образце оценивали концентрацию LTB₄ с использованием ELISA (Assay Designs). Концентрации лекарства для достижения 50% ингибирования (IC₅₀) носителя LTB₄ подсчитывали нелинейной регрессией (Graphpad Prism) % ингибирования против логарифмической концентрации лекарства. Соединения, представленные в табл. 1-4, имели значения от 1 нМ до 5 мкМ в этом анализе.

Пример 14. Фармацевтические композиции.

Пример 14a. Парентеральная композиция.

Для изготовления парентеральной фармацевтической композиции, пригодной для инъекционного введения, 100 мг водорастворимой соли соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) растворяли в DMSO и затем смешивали с 10 мл 0,9% стерильного физиологического раствора. Смесь включали в стандартную лекарственную форму, подходящую для инъекционного введения.

Пример 14b. Пероральная композиция.

Для изготовления фармацевтической композиции для пероральной доставки 100 мг соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) смешивали с 750 мг крахмала. Смесь включали в стандартную лекарственную форму для перорального введения, такую как твердая желатиновая капсула.

Пример 14c. Сублингвальная композиция (твердая лепешка).

Для изготовления фармацевтической композиции для трансбуккальной доставки, такой как твердая лепешка, смесь 100 мг соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) и 420 мг сахарной пудры смешивали с 1,6 мл осветленного кукурузного сиропа, 2,4 мл дистиллированной воды и 0,42 мл мятного экстракта. Смесь аккуратно перемешивали и выливали в форму для получения лепешки, пригодной для трансбуккального введения.

Пример 14d. Ингаляционная композиция.

Для изготовления фармацевтической композиции для ингаляционной доставки 20 мг соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) смешивали с 50 мг безводной лимонной кислоты и 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Смесь включали в единицу ингаляционной доставки, такую как небулайзер, которая подходит для ингаляционного введения.

Пример 14e. Ректальная гелевая композиция.

Для изготовления фармацевтической композиции для ректальной доставки 100 мг соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) смешивали с 2,5 г метилцеллюлозы (1500 мПа), 100 мг метилпарабена, 5 г глицерина и 100 мл очищенной воды. Полученную в результате гелевую смесь затем включали в единицы ректальной доставки, такие как спринцовки, которые подходят для ректального введения.

Пример 14f. Местная гелевая композиция.

Для изготовления фармацевтической местной гелевой композиции 100 мг соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) смешивали с 1,75 г гидроксипропилцеллюлозы, 10 мл пропиленгликоля, 10 мл изопропилмиристата и 100 мл очищенного спирта USP (Фармакопея США). Полученную в результате гелевую смесь затем включали в контейнеры, такие как тубы, которые подходят для местного введения.

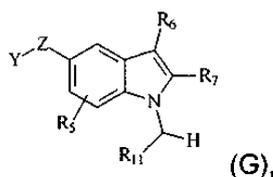
Пример 14g. Композиция в виде офтальмического раствора.

Для изготовления фармацевтической композиции в виде офтальмического раствора 100 мг соединения любой из формулы (G) или формулы (G-I) смешивали с 0,9 г NaCl в 100 мл очищенной воды и фильтровали с использованием фильтра 0,2 мкм. Полученный изотонический раствор затем включали в формы для офтальмической доставки, такие как контейнеры для глазных капель, которые подходят для офтальмического введения.

Примеры и воплощения, описанные в данном изобретении, приведены только с иллюстративной целью, и различные модификации или изменения, предложенные специалистам в данной области техники, должны быть включены в сущность и объем настоящего изобретения и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, процитированные в данном изобретении, включены в данное описание ссылкой во всей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (G)



где Z выбран из $[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_n[C(R_1)_2]_mO$, $O[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$ или $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_m$, где каждый R_1 независимо представляет собой H или C_1 - C_5 алкил и каждый R_2 независимо представляет собой H или C_1 - C_5 алкил; m равно 0, 1 или 2; каждый n независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3;

Y представляет собой H или 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S, N, возможно замещенный 1-2 заместителями L_5R_5 , где каждый L_5 независимо выбран из связи, -O-, -S- или незамещенного C_1 - C_6 алкила и каждый R_5 независимо выбран из H, галогена, -CN, $-NO_2$, незамещенного C_1 - C_5 алкила, незамещенного C_3 - C_4 циклоалкила или $-C_1$ - C_6 фторалкила;

R_6 представляет собой H, L_2 -(незамещенный C_1 - C_{10} алкил) или L_2 -(незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил), где L_2 представляет собой связь, O, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, C(O), $-CH(OH)$ или -(незамещенный C_1 - C_6 алкил);

R_7 представляет собой L_3 -X- L_4 - G_1 , где

L_3 представляет собой незамещенный C_1 - C_{10} алкил;

X представляет собой связь, O, $-C(=O)$, S, $-NR_9$, $-C(O)NR_9$;

L_4 представляет собой связь или незамещенный C_1 - C_{10} алкил;

G_1 представляет собой H, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(незамещенный C_1 - C_{10} алкил), $-L_5$ -(незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранные из O, S, N) или $-L_5$ -фенил, где L_5 представляет собой $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O$, $-O(O)CNH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ или $-OC(O)$; или

G_1 представляет собой W- G_5 , где W представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, S, N, и G_5 представляет собой H;

каждый R_8 независимо выбран из незамещенного C_1 - C_5 алкила или незамещенного C_3 - C_4 циклоалкила;

каждый R_9 независимо выбран из H, незамещенного C_1 - C_5 алкила или незамещенного C_3 - C_4 циклоалкила;

каждый R_{10} представляет собой H;

R_5 представляет собой H, галоген, незамещенный C_1 - C_6 алкил или незамещенный O- C_1 - C_6 алкил;

R_{11} представляет собой L_{10} - G_6 ;

L_{10} представляет собой фенил или пиридил;

G_6 представляет собой W- G_7 , где W представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, S, N, возможно замещенный G_7 , или 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, S, N, и G_7 представляет собой H, галоген, CN, NO_2 , CF_3 , C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, $-C_1$ - C_6 фторалкил, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ или $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный пиридином), где L_5 представляет собой связь;

при условии, что R_{11} не представляет собой тиенилфенильную группу;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где Z представляет собой $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$.

3. Соединение по п.2, где Y представляет собой -(замещенный или незамещенный гетероарил) и G_6 представляет собой W- G_7 .

4. Соединение по п.1, где Y представляет собой -(замещенный или незамещенный гетероарил).

5. Соединение по п.4, где Y выбран из группы, состоящей из пиридина, имидазола, пиримидина, пиразола, пиразина, фурила, тиенила, изоксазола, тиазола, оксазола, изотиазола, пиррола, хинолина, изохинолина, индола, бензимидазола, бензофурана, циннолина, индазола, индолизина, фталазина, пиридазина, изоиндола, бензотиофена, бензотиазола, бензоксазола, хиназолина, хиноксалина, нафтиридина, имидазо[1,2-a]пиридина, тиофенопиридина и фуоропиридина, где Y является замещенным или незамещенным.

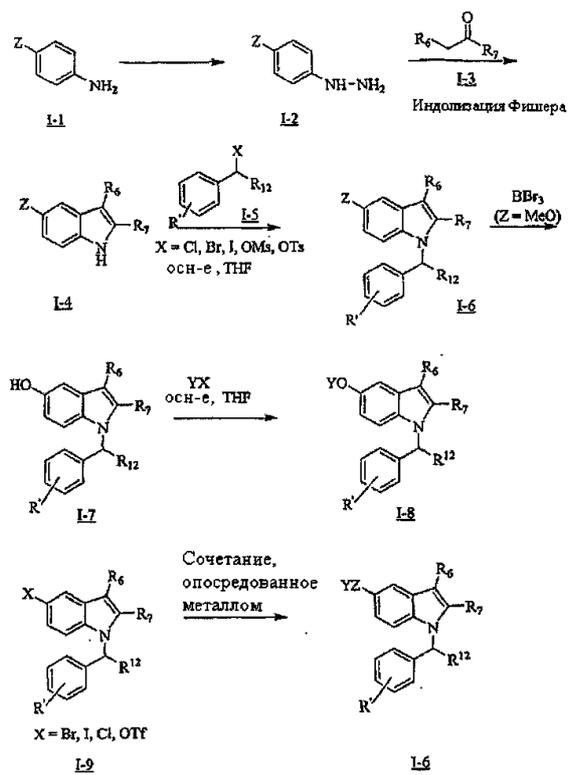
6. Соединение по п.5, где Y выбран из группы, состоящей из пиридина или хинолина, где Y является замещенным или незамещенным.

7. Соединение по п.1, где R_6 представляет собой L_2 -(незамещенный C_1 - C_{10} алкил) или L_2 -(незамещенный C_3 - C_{10} циклоалкил), где L_2 представляет собой связь, O, S, $-S(O)_2$, $-C(O)$ или незамещенный C_1 - C_6 алкил.

8. Соединение по п.1, где G_1 представляет собой $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CHR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ или $-S(=O)_2R_8$.

9. Соединение по п.1, где X представляет собой связь; L_4 представляет собой связь и G_1 представля-

СХЕМА I



Фиг. 1

СХЕМА II

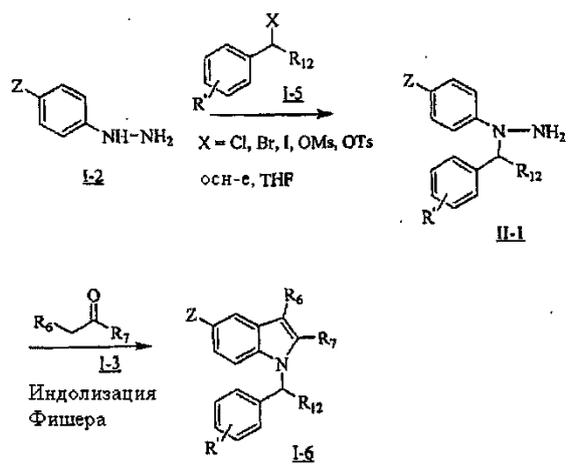
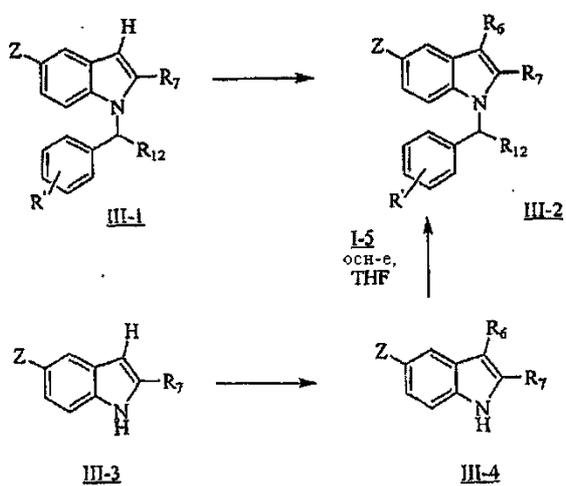
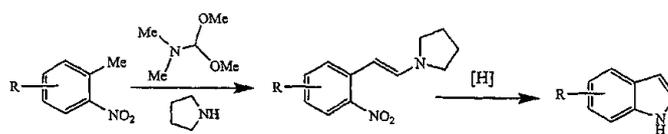
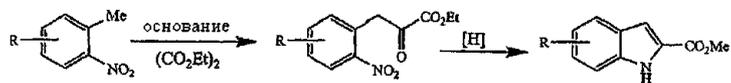
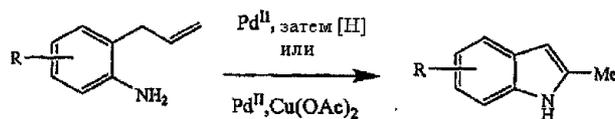
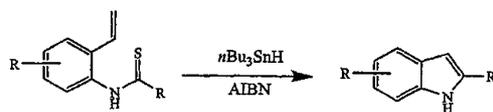
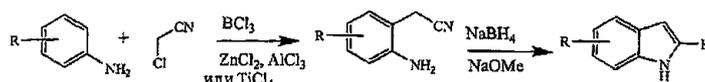


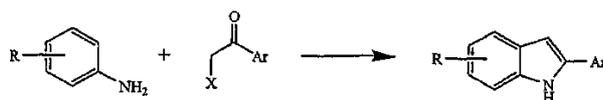
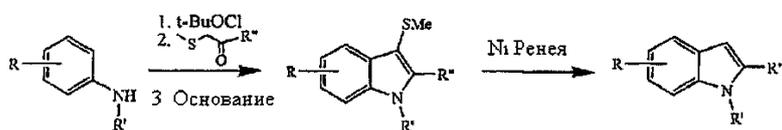
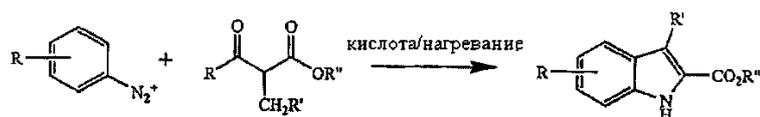
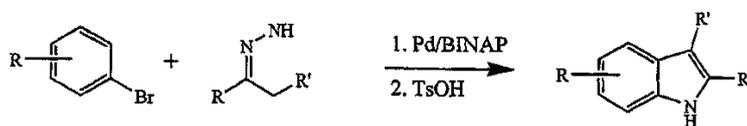
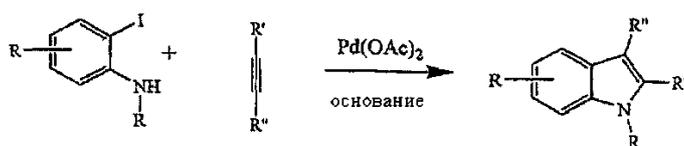
СХЕМА III



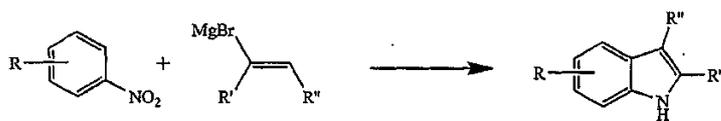
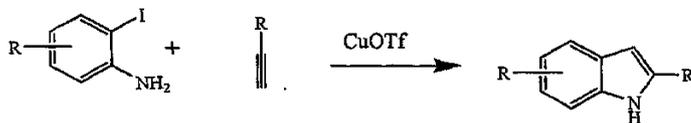
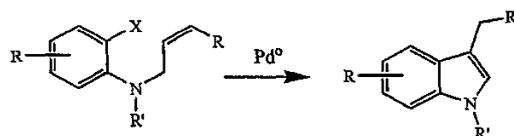
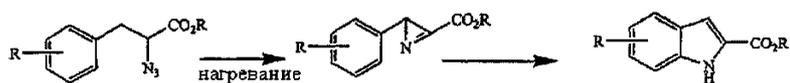
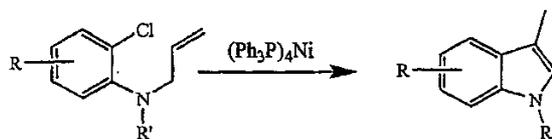
Фиг. 2

Индольный синтез Batcho-Leimgruber**Индольный синтез Reissert****Индольный синтез Hegedus****Индольный синтез Fukuyama****Индольный синтез Sugasawa**

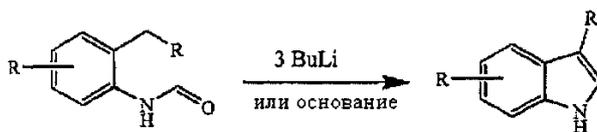
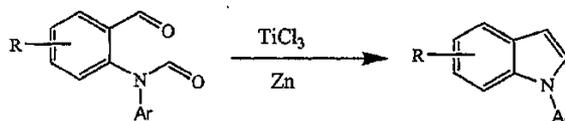
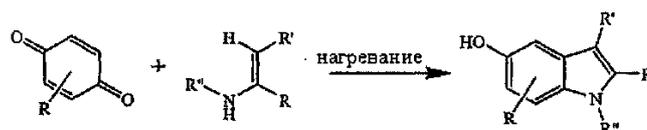
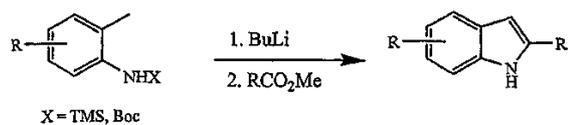
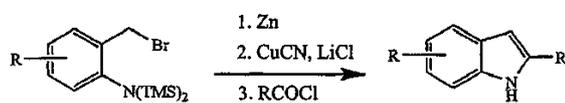
Фиг. 3

Индольный синтез Бишлера**Индольный синтез Gassman****Индольный синтез Japp-Klingemann****Индольный синтез Buchwald****Индольный синтез Larock**

Фиг. 4

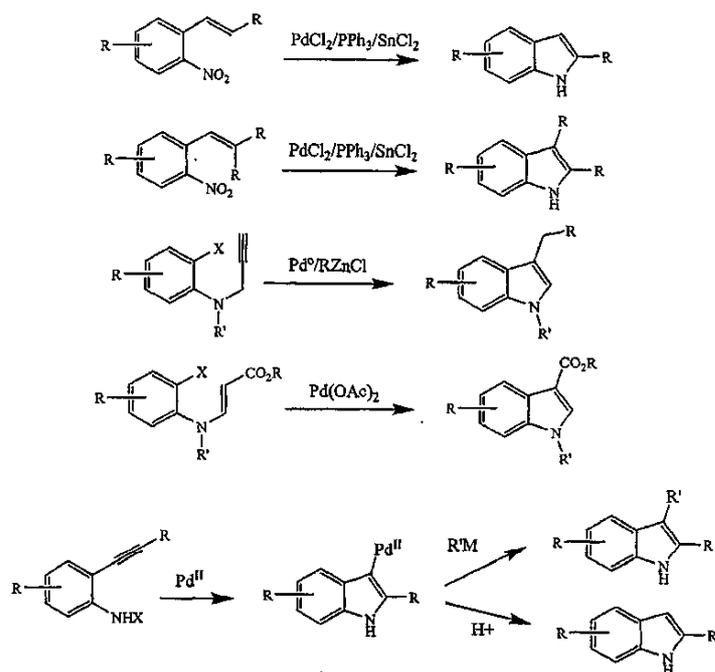
Индольный синтез Bartoli**Индольный синтез Castro****Индольный синтез Heck****Индольный синтез Hemetsberg****Индольный синтез Mori-Ban**

Фиг. 5

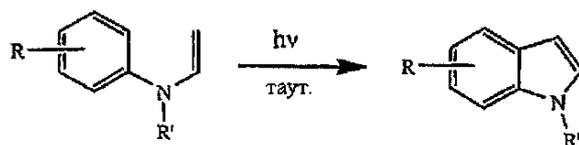
Индольный синтез Madelung**Индольный синтез McMurray****Индольный синтез Nenitzescu****Другие синтезы**

Фиг. 6

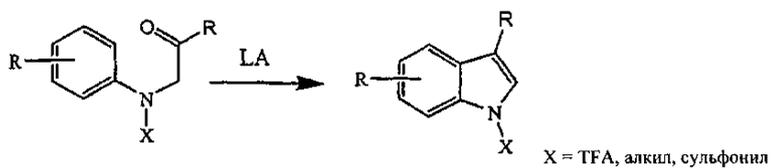
С использованием палладия



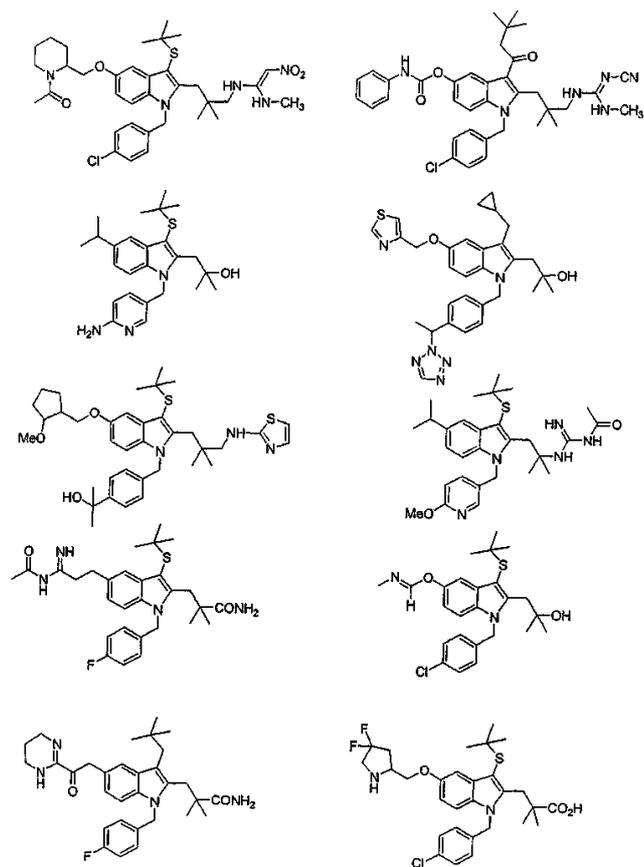
Фотохимический



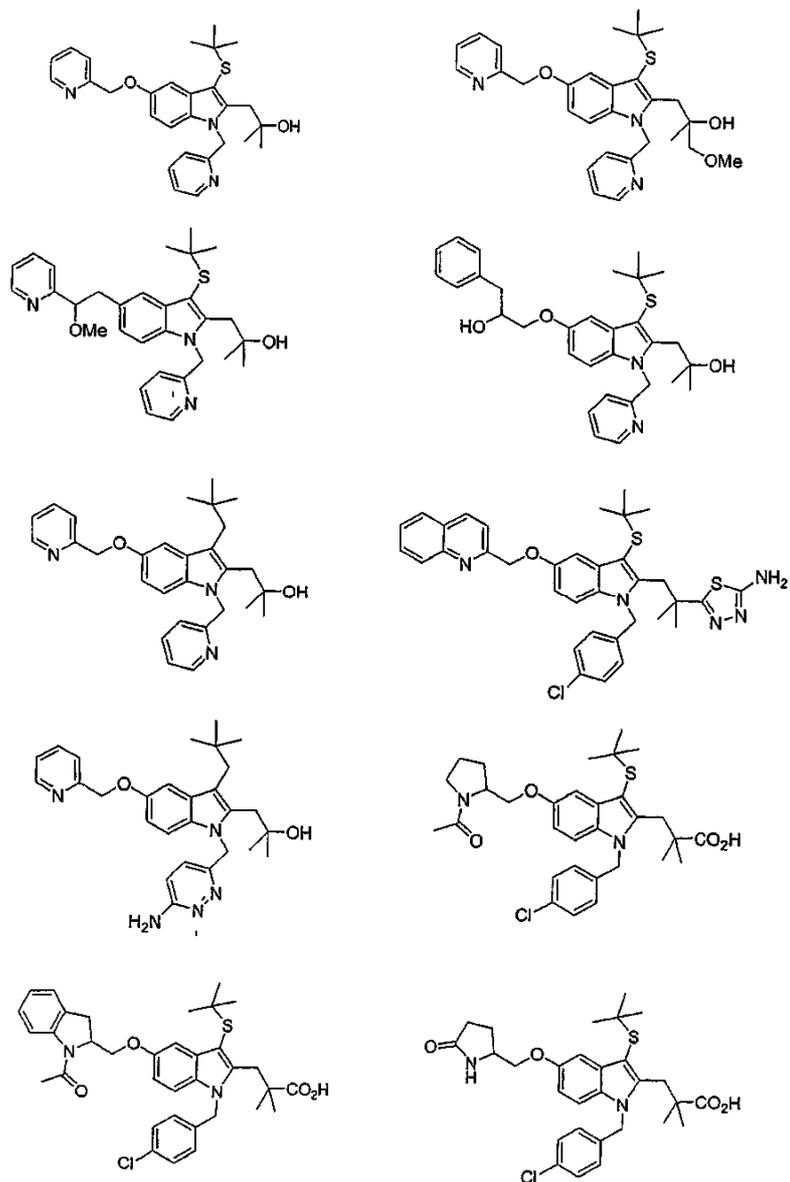
Катализируемая кислотой циклизация



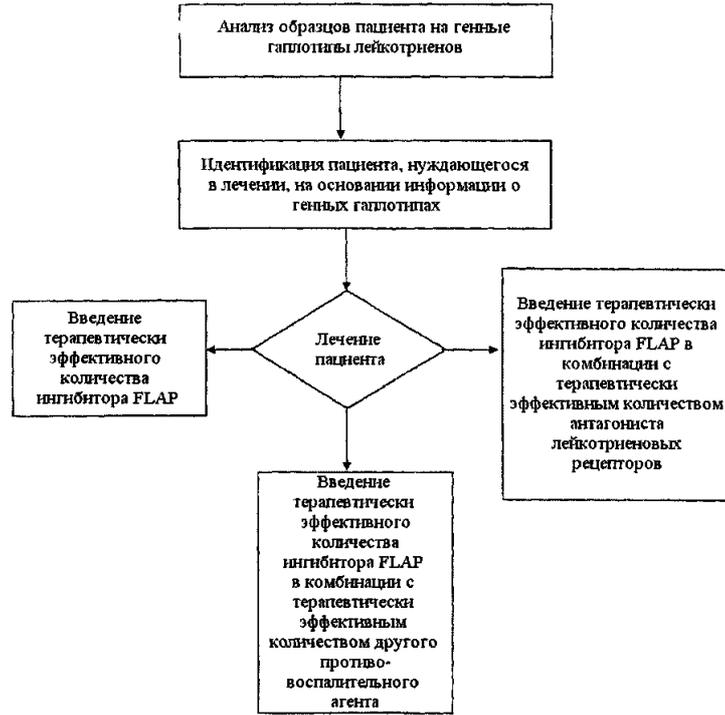
Фиг. 7



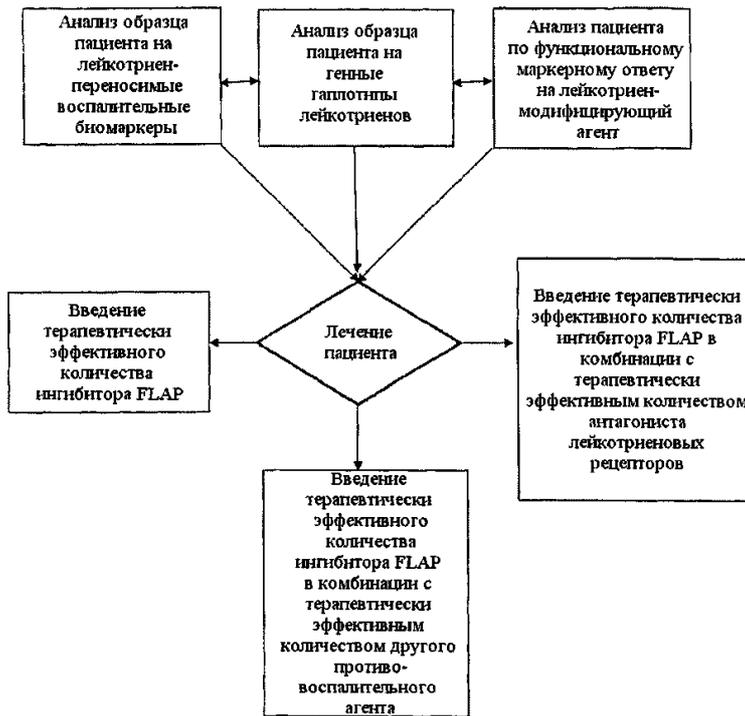
Фиг. 8



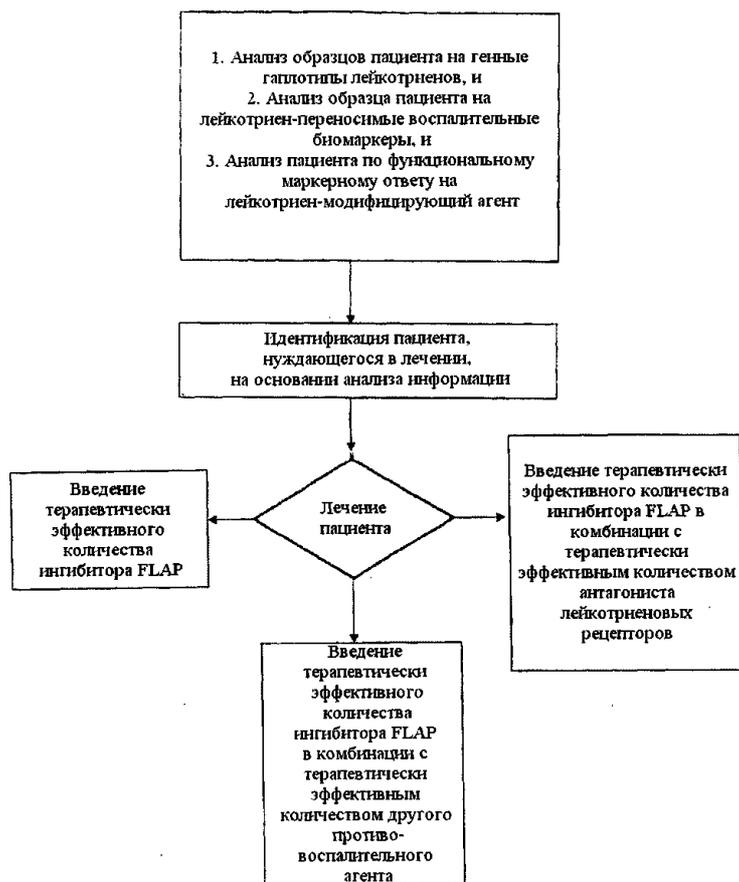
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14

