(12) **PATENT**

(11) **342361** (13) **B1**

(19) NO

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 209/00 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20081838	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.10.30 PCT/US2006/42690
(22)	Inng.dag	2008.04.16	(85)	Videreføringsdag	2008.04.16
(24)	Løpedag	2006.10.30	(30)	Prioritet	2005.11.04, US, 60/734,030 2006.05.12, US, 60/747,174 2006.08.23, US, 60/823,344 2006.10.27, US, 11/553,946
(41)	Alm.tilgj	2008.07.29			
(45)	Meddelt	2018.05.14			

(73) Innehaver: Amira Pharmaceuticals Inc, 9535 Waples Street, US-CA92121 SAN DIEGO, USA

(72) Oppfinner: John H Hutchinson, 5948 Via Zurita, US-CA92037 LA JOLLA, USA
Petpiboon Peppi Prasit, 9535 Waples Street, Suite 100, US-CA92121 SAN DIEGO, USA
Mark Moran, 55 Orinda View Road, US-CA94563 ORINDA, USA
Jillian F Evans, 7025 Estrella de Mar, US-CA92009 CALSBAD, USA
Brian Andrew Stearns, 3339 32nd Street, US-CA92104 SAN DIEGO, USA
Jeffrey Roger Roppe, 32182 Camono Guarda, US-CA92592 TEMECULA, USA
Yiwei Li, 11632 Miro Circle, US-CA92131 SAN DIEGO, USA
Jasmine Eleanor Zunic, 14650 Via Fiesta #3, US-CA92127 SAN DIEGO, USA
Jeannie M Arruda, 1125 Skylarke Drive, US-CA92037 LA JOLLA, USA
Nicholas Simon Stock, 7087 Camino DeGrazia No. 150, US-CA92111 SAN DIEGO, USA
Mustapha Haddach, 14744 Via Mantova, US-CA92127 SAN DIEGO, USA

(74) Fullmektig: BRYN AARFLOT AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Benevnelse: **3-[3-tert-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre, farmasøytisk preparat omfattende slike, kombinasjoner omfattende slike, anvendelse av slike som medikament og anvendelse av slike for behandling av sykdom**

(56) Anførte publikasjoner: US 5204344 A, WO 2004/017917 A2, WO 93/16069 A1, ROUZER, C. A. Et AL. MK886, a Potent and Specific leukotriene Biosynthesis Inhibitor Blocks and Reverses the Membrane Association of 5-Lipoxygenase in Ionophore-challenged leukocytes. The Journal of Biological Chemistry. 1990, vol. 265, nr. 3. s. 1436-1442

(57) Sammendrag

Det er her beskrevet er forbindelser og farmasøytiske preparater som inneholder slike forbindelser, som modulerer aktiviteten til 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP). Her er det også beskrevet metoder for anvendelse av slike FLAP-modulatorer, alene og i kombinasjon med andre forbindelser, for behandling av luftveissykdommer, kardiovaskulære sykdommer og andre leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer.

RELATERTE SØKNADER

[0001] Denne søknaden krever prioritet fra den midlertidige US-søknad nr. 60/734.030, med tittelen "5-LIPOXYGENASE-ACTIVATING PROTEIN (FLAP) INHIBITORS", innlevert 4. november 2005; den midlertidige US-søknad nr. 60/747.174, med tittelen "5-LIPOXYGENASE-ACTIVATING PROTEIN (FLAP) INHIBITORS", innlevert 12. mai 2006; og den midlertidige US-søknad nr. 60/823.344, med tittelen "5-LIPOXYGENASE-ACTIVATING PROTEIN (FLAP) INHIBITORS, innlevert 23. august 2006.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

[0002] Her beskrives forbindelser, metoder for fremstilling av slike forbindelser, farmasøytiske preparater og medikamenter som omfatter slike forbindelser, og metoder for anvendelse av slike forbindelser for å behandle eller forebygge sykdommer eller lidelser som er relatert til aktiviteten til 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP).

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

[0003] Proteinet 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP) er forbundet med synteseveien for leukotrien. Spesielt er 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP) ansvarlig for binding av arakidonsyre og omdanning av denne til 5-lipoksygenase. Se f.eks. Abramovitz, M. et al., *Eur. J. Biochem.* 215:105-111 (1993). 5-lipoksygenase kan deretter katalysere den to-trinns oksygeneringen og dehydratiseringen av arakidonsyre, omdanning av denne til mellomprodukt-forbindelsen 5-HPETE (5-hydroperoksyeikosatetraensyre) og i nærvær av FLAP omdanne 5-HPETE til leukotrien A_4 (LTA_4).

[0004] Leukotriener er biologiske forbindelser som er dannet fra arakidonsyre i synteseveien for leukotrien (Samuelsson *et al*, *Science*, 220, 568-575, 1983; Cooper, The Cell, A Molecular Approach, 2. utgave. Sinauer Associates, Inc., Sunderland (MA), 2000). De blir primært syntetisert av eosinofiler, nøytrofiler, mastceller, basofiler, dendrittceller, makrofager og monocytter. Leukotriener er involvert i biologiske prosesser, som omfatter for eksempel glattmuskel-

kontraksjon, leukocytt-aktivering, cytokin-sekresjon, slimsekresjon og vaskulær funksjon.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0005] I ett aspekt av oppfinnelsen tilveiebringes 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav.

[0006] Videre beskrives anvendelser, forbindelser, farmasøytiske preparater og medikamenter for (a) diagnostisering, forebygging eller behandling av allergisk og ikke-allergisk inflammasjon, (b) kontrollering av tegn og symptomer som er relatert til inflammasjon og/eller (c) kontrollering av proliferative eller metabolske lidelser. Disse lidelsene kan ha genetisk, iatrogen, immunologisk, infeksiøs, metabolsk, onkologisk, toksisk og/eller traumatisk etiologi. I ett aspekt omfatter anvendelsene, forbindelsene, de farmasøytiske preparatene og medikamentene som er beskrevet her, inhibitorer av 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP) som er beskrevet her.

[0007] I ett aspekt tilveiebringes forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107)

[0008] I ett aspekt er det her tilveiebrakt et farmasøytisk preparat som omfatter en effektiv mengde av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107), og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

[0009] I et annet aspekt er det her tilveiebrakt anvendelse av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) for fremstilling av medikamenter for behandling av inflammasjon hos et pattedyr, som omfatter å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som er tilveiebrakt her, til pattedyret med behov for dette.

[0010] I enda et aspekt er det her tilveiebrakt anvendelse av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) for fremstilling av medikamenter for behandling av astma hos et pattedyr, som omfatter å administrere en terapeutisk

effektiv mengde av en forbindelse som er tilveiebrakt her, til pattedyret med behov for dette. I en ytterligere eller alternativ utførelsesform som er tilveiebrakt her, er det her tilveiebrakt en anvendelse for behandling av astma hos et pattedyr, som omfatter å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse som er tilveiebrakt her, 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, til pattedyret med behov for dette.

[0011] Søknaden beskriver forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107), eller farmasøytisk akseptable salter, farmasøytisk akseptable N-oksider, farmasøytisk aktive metabolitter, farmasøytisk akseptable prodrugs og farmasøytisk akseptable solvater derav, som antagoniserer eller inhiberer FLAP og som kan anvendes for å behandle pasienter som lider av leukotrien-avhengige tilstander eller sykdommer, som omfatter astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, pulmonal hypertensjon, interstitiell lungefibrose, rhinitt, artritt, allergi, psoriasis, inflammatorisk tarmsykdom, adult lungesviktsyndrom, myokardinfarkt, aneurisme, slag, kreft, endotoksisk sjokk, proliferative lidelser og inflammatoriske tilstander.

[0012] Søknaden beskriver også forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107), eller farmasøytisk akseptable salter, farmasøytisk akseptable N-oksider, farmasøytisk aktive metabolitter, farmasøytisk akseptable prodrugs og farmasøytisk akseptable solvater derav, som antagoniserer eller inhiberer FLAP og som kan anvendes for å behandle pasienter som lider av leukotrien-avhengige tilstander eller sykdommer, som omfatter astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, pulmonal hypertensjon, interstitiell lungefibrose, rhinitt, artritt, allergi, psoriasis, inflammatorisk tarmsykdom, adult lungesviktsyndrom, myokardinfarkt, aneurisme, slag, kreft, endotoksisk sjokk, proliferative lidelser og inflammatoriske tilstander.

[0013] Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) kan være inhibitorer av 5-lipoksygenase-

aktiverende protein (FLAP), mens i ytterligere eller alternative utførelsesformer er slike inhibitorer selektive for FLAP. I snevrere eller alternative utførelsesformer har slike inhibitorer en IC_{50} på under 50 µM i bindingsassay med FLAP.

[0014] Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) kan formuleres til farmasøytiske preparater eller medikamenter som blir anvendt for behandling av en leukotrien-avhengig eller leukotrien-mediert tilstand eller sykdom hos en pasient.

[0015] I et annet aspekt er det slik at de inflammatoriske tilstander omfatter, astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, pulmonal hypertensjon, interstitiell lungefibrose, rhinitt, aorta-aneurisme, myokardinfarkt og slag. I andre aspekter er det slik at de proliferative lidelser omfatter kreft og ikke-cancerøse lidelser, inkludert, men ikke begrenset til, de som involverer hud eller lymfatisk vev. I andre aspekter er det slik at de metabolske lidelser omfatter remodellering, tap eller dannelse av ben. I ytterligere aspekter er slike tilstander iatrogene, og økning av, eller unormal lokalisering av, leukotriener kan induseres av andre terapier eller medisinske eller kirurgiske prosedyrer.

[0016] I andre aspekter av beskrivelsen kan anvendelsene, forbindelsene, de farmasøytiske preparatene og medikamentene som er beskrevet her, anvendes for å forebygge cellulær aktivering av 5-lipoksygenase, og i andre aspekter kan anvendelsene, forbindelsene, de farmasøytiske preparatene og medikamentene som er beskrevet her, anvendes for å begrense produksjonen av leukotriener. I andre aspekter kan slike anvendelser, forbindelser, farmasøytiske preparater og medikamenter omfatte FLAP-inhibitorer som er beskrevet her, for behandling av astma ved (a) senkning av konsentrasjonen av leukotriener i viss(e) vevstype(r) i kroppen, eller i hele kroppen til en pasient, (b) modulering av aktiviteten til enzymer eller proteiner hos en pasient, hvor slike enzymer eller proteiner er involvert i synteseveien for leukotrien, som for eksempel 5-lipoksygenase-aktiverende protein eller 5-lipoksygenase, eller (c) kombinering av virkningene av (a) og (b). I andre aspekter kan anvendelsene, forbindelsene, de farmasøytiske preparatene og medikamentene som er beskrevet her, anvendes i kombinasjon med andre medisinske behandlinger eller kirurgiske anvendelser.

[0017] Ett aspekt beskriver anvendelser for reduksjon/inhibering av leukotriensyntese-aktiviteten til 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP) hos et

pattedyr, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0018] Et annet aspekt beskriver anvendelser for modulering, inkludert reduksjon og/eller inhibering av aktiviteten til 5-lipoksygenase-aktiverende protein, direkte eller indirekte, hos et pattedyr, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0019] Et annet aspekt beskriver anvendelse for modulering, som omfatter reduksjon og/eller inhibering av aktiviteten til leukotriener hos et pattedyr, direkte eller indirekte, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0020] Et annet aspekt beskriver anvendelse for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0021] Et annet aspekt beskriver anvendelse for behandling av inflammasjon, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0022] Et annet aspekt beskriver anvendelse for behandling av luftveissykdommer, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107). I en ytterligere utførelsesform av dette aspektet er luftveissykdommen astma. I en ytterligere utførelsesform av dette aspektet er det slik at luftveissykdommen omfatter adult lungesviktsyndrom og

allergisk (ekstrinsisk) astma, ikke-allergisk (intrinsisk) astma, akutt og alvorlig astma, kronisk astma, klinisk astma, nattastma, allergen-indusert astma, acetylsalicylsyre-sensitiv astma, anstrengelsesutløst astma, isokapnisk hyperventilasjon, barneastma, voksenastma, astmavariant med hoste, yrkesindusert astma, steroid-resistent astma, sesongavhengig astma,

[0023] Et annet aspekt beskriver anvendelse for behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107). I en ytterligere utførelsesform av dette aspektet er det slik at kronisk obstruktiv lungesykdom omfatterkronisk bronkitt eller emfysem, pulmonal hypertensjon, interstitiell lungefibrose og/eller luftveisinflammasjon og cystisk fibrose.

[0024] Et annet aspekt beskriver anvendelse for forebygging av økt slimsekresjon og/eller ødem ved en sykdom eller lidelse, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0025] Et annet aspekt beskriver anvendelse for behandling av vasokonstriksjon, aterosklerose og sekvelene myokardiskemi, myokardinfarkt, aorta-aneurisme, vaskulitt og slag, som omfatter å administrere til pattedyret en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0026] Et annet aspekt beskriver anvendelse for behandling av organ-reperfusjons-skade etter organ-iskemi og/eller endotoksisk sjokk, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0027] Et annet aspekt beskriver anvendelse for reduksjon av konstriksjonen av blodkar hos et pattedyr, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-

tert-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0028] Et annet aspekt beskriver anvendelse for senkning av eller forebygging av økning av blodtrykket hos et pattedyr, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen Søknaden beskriver også at forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0029] Et annet aspekt beskriver anvendelse for forebygging av rekruttering av eosinofiler og/eller basofiler og/eller dendrittceller og/eller nøytrofiler og/eller monocytter, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0030] Et ytterligere aspekt beskriver anvendelse ved forebygging eller behandling av unormal remodellering, tap eller dannelse av ben, som omfatter sykdommer eller lidelser som for eksempel osteopeni, osteoporose, Pagets sykdom, kreft og andre sykdommer, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0031] Et annet aspekt beskriver anvendelse ved forebygging av øyeinflammasjon og allergisk konjunktivitt, vernal keratokonjunktivitt og papillær konjunktivitt, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0032] Et annet aspekt beskriver anvendelse for behandling av CNS-lidelser, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107). CNS-lidelser omfatter multippel sklerose, Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, slag, cerebral iskemi, retina-iskemi, postkirurgisk, kognitiv dysfunksjon, migrene, perifer nevropati/nevropatisk smerte, ryggmargskade, cerebralt ødem og hodeskade.

[0033] Et ytterligere aspekt beskriverr anvendelse ved behandling av kreft, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107). Krefttypen kan omfatte pankreaskreft og andre faste eller hematologiske tumorer.

[0034] Et annet aspekt beskriver anvendelse ved behandling av endotoksisk sjokk og septisk sjokk, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0035] Et annet aspekt beskriver anvendelse ved behandling av revmatoid artritt og osteoartritt, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0036] Et annet aspekt beskriver anvendelse ved forebygging av forverring av GI-sykdommer, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107). Slike sykdommer omfatter for eksempel kronisk gastritt, eosinofil gastroenteritt og gastrisk, motorisk dysfunksjon.

[0037] Et ytterligere aspekt beskriver anvendelse ved behandling av nyresykdommer, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107). Slike sykdommer omfatter for eksempel glomerulonefritt, cyklosporin-indusert nefrotoksisitet (iskemi-reperfusjon).

[0038] Et annet aspekt beskriver anvendelse ved forebygging eller behandling av akutt eller kronisk nyreinsuffiens, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0039] Et annet aspekt beskriver anvendelse ved behandling av diabetes type II, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av

forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0040] Et annet aspekt beskriver anvendelse for å redusere de inflammatoriske aspekter ved akutte infeksjoner i ett eller flere faste organer eller vev, så som nyre med akutt pyelonefritt.

[0041] Et annet aspekt beskriver anvendelse for forebygging eller behandling av akutte eller kroniske lidelser som involverer rekruttering eller aktivering av eosinofiler, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0042] Et annet aspekt beskriver anvendelse for forebygging eller behandling av akutt eller kronisk, erosiv sykdom eller motorisk dysfunksjon i mage/tarm-kanalen, som er forårsaket av ikke-steroide, anti-inflammatoriske medikamenter (inkludert selektive eller ikke-selektive cyklooksygenase 1- eller 2-inhibitorer), som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0043] Et ytterligere aspekt beskriver anvendelse for forebygging eller behandling av avstøtning eller dysfunksjon av et transplantert organ eller vev, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0044] Et annet aspekt beskriver anvendelse for behandling av inflammatoriske hudresponser, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107). Slike inflammatoriske hudresponser omfatter for eksempel dermatitt, kontaktdermatitt, eksem, urtikaria, rosacea og arrdannelse. Et annet aspekt beskriver anvendelse for reduksjon av psoriasislesjoner i huden, ledd eller andre vev eller organer, som omfatter å administrere til pattedyret en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0045] Et ytterligere aspekt beskriver anvendelse for behandling av cystitt, inkludert for eksempel interstitiell cystitt, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0046] Et ytterligere aspekt beskriver anvendelse for behandling av metabolske syndromer så som familiær middelhavsfeber, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0047] I et ytterligere aspekt beskrives anvendelse for behandling av hepatorenalt syndrom, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107).

[0048] Et annet aspekt omfatter anvendelsen av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) ved fremstilling av et medikament for behandling av en inflammatorisk sykdom eller lidelse hos et dyr, hvor aktiviteten til minst ett leukotrienprotein bidrar til patologien til og/eller symptomene på sykdommen eller tilstanden. I én utførelsesform av dette aspektet er 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP) i synteseveien for leukotrien. I en annen eller ytterligere utførelsesform av dette aspektet er de inflammatoriske sykdommer eller tilstander luftveissykdommer eller kardiovaskulære eller proliferative sykdommer.

[0049] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter omfatter ytterligere utførelsesformer hvor administreringen er enteral, parenteral eller begge deler og hvor (a) den effektive mengden av forbindelsen blir systemisk administrert til pattedyret; og/eller (b) den effektive mengden av forbindelsen blir administrert oralt til pattedyret; og/eller (c) den effektive mengden av forbindelsen blir administrert intravenøst til pattedyret; og/eller (d) den effektive mengden av forbindelsen blir administrert ved inhalering; og/eller (e) den effektive mengden av forbindelsen blir administrert ved nasal administrering; eller og/eller (f) den effektive mengden av forbindelsen blir administrert ved injeksjon til pattedyret; og/eller (g) den effektive

mengden av forbindelsen blir administrert topisk (dermalt) til pattedyret; og/eller (h) den effektive mengden av forbindelsen blir administrert ved oftalmisk administrering; og/eller (i) den effektive mengden av forbindelsen blir administrert rektalt til pattedyret.

[0050] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter omfatter ytterligere utførelsesformer hvor pattedyret er et menneske, som omfatter utførelsesformer hvor (a) mennsket har en astmatisk tilstand eller én eller flere andre tilstander valgt fra gruppen som består av allergisk (ektrinsisk) astma, ikke-allergisk (intrinsisk) astma, akutt og alvorlig astma, kronisk astma, klinisk astma, nattastma, allergen-indusert astma, acetylsalicylsyre-sensitiv astma, anstrengelsesutløst astma, isokapnisk hyperventilasjon, barneastma, voksenastma, astmavariant med hoste, yrkesindusert astma, steroid-resistent astma eller sesongavhengig astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom eller pulmonal hypertensjon eller interstitiell lungefibrose. Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter omfatter ytterligere utførelsesformer hvor pattedyret er en dyremodell for lungeinflammasjon, og eksempler er angitt her.

[0051] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter enkle administreringer av den effektive mengden av forbindelsen, inkludert ytterligere utførelsesformer hvor (i) forbindelsen blir administrert én gang; (ii) forbindelsen blir administrert til pattedyret flere ganger i løpet av én dag; (iii) under stadig gjenopptagelse; eller (iv) kontinuerlig.

[0052] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter flere administreringer av den effektive mengden av forbindelsen, som omfatter ytterligere utførelsesformer hvor (i) forbindelsen blir administrert i en enkelt dose; (ii) tidsintervallet mellom flere administreringer er hver 6. time; (iii) forbindelsen blir administrert til pattedyret hver 8. time. I andre eller alternative utførelsesformer omfatter anvendelsen en behandlingspause, der administrering av forbindelsen blir midlertidig seponert eller der dosen av forbindelsen som blir administrert, blir midlertidig redusert; ved slutten av bahandlingspausen blir doseringen av forbindelsen gjenoppttatt. Varigheten av behandlingspausen kan variere fra 2 dager til 1 år.

[0053] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter i beskrivelsen som involverer anvendelse ved behandling av leukotrien-avhengige sykdommer eller lidelser, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter administrering av minst ett

ytterligere middel, hvor midlene kan administreres i en hvilken som helst rekkefølge, inkludert for eksempel et anti-inflammatorisk middel, forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107), en $CysLT_1$-reseptor-antagonist eller en dobbel $CysLT_1/CysLT_2$-reseptor-antagonist. I andre eller alternative utførelsesformer er $CysLT_1$-antagonisten valgt fra montelukast (Singulair™: [1-[[1-[3-[2-[(7-klor-2-kinolyl)]vinyl]fenyl]-3-[2-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)fenyl]-propyl]sulfanylmetyl]cyklopropyl]eddiksyre), zafirlukast (Accolate™: 3-[[2-metoksy-4-(o-tolylsulfonylkarbamoyl)fenyl]metyl]-1-metyl-1H-indol-5-yl]aminomaursyre-cyklopentylester) eller pranlukast (Onon™: 4-okso-8-[p-(4-fenylbutyloksy)benzoylamino]-2-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran)

[0054] I andre eller alternative utførelsesformer er det slik at det anti-inflammatoriske midlet omfatter ikke-steroide anti-inflammatoriske medikamenter så som en cyklooksygenase-inhibitor (COX-1 og/eller COX-2), lipoksygenase-inhibitorer og steroider så som prednison eller deksametason. I andre eller alternative utførelsesformer er det anti-inflammatoriske midlet valgt fra gruppen som består av Arthrotec®, Asacol, Auralgan®, Azulfidine, Daypro, etodolak, Ponstan, Salofalk, Solu-Medrol, acetylsalicylsyre, indometacin (Indocin™), rofekoksib (Vioxx™), celekoksib (Celebrex™), valdecoksib (Bextra™), diklofenak, etodolak, ketoprofen, Lodine, Mobic, nabumeton, naproksen, piroksikam, Celestone, prednison, Deltasone eller en hvilken som helst generisk ekvivalent av disse.

[0055] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter i beskrivelsen som involverer behandling av proliferative lidelser, inkludert kreft, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter administrering av minst ett ytterligere middel valgt fra gruppen som består av alemtuzumab, arsentrioksid, asparaginase (pegylert eller ikke pegylert), bevacizumab, cetuksimab, platina-baserte forbindelser, så som cisplatin, kladribin, daunorubicin/doksorubicin/idarubicin, irinotekan, fludarabin, 5-fluoruracil, gemtuzumab, metotreksat, Paclitaxel™, taksol, temozolomid, tioguanin eller klasser av medikamenter som omfatter hormoner (et antiøstrogen, et antiandrogen eller gonadotropin-frigjørende hormon-analoger, interferoner så som alfa-interferon, nitrogen-sennepsgass så som busulfan eller melfalan eller mekloretamin, retinoider så som tretinoin, topoisomerase-inhibitorer så som irinotekan eller topotekan, tyrosinkinase-inhibitorer så som gefinitinib eller

imatinib, eller midler for å behandle tegn eller symptomer som er indusert av slik terapi, inkludert allopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol.

[0056] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter som involverer terapi vedrørende transplanterte organer eller vev eller celler, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter administrering av minst ett ytterligere middel valgt fra gruppen som består av azatioprin, et kortikosteroid, cyklofosfamid, cyklosporin, dakluzimab, mykofenolatmofetil, OKT3, rapamycin, takrolimus eller tymoglobulin.

[0057] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter som involverer terapi vedrørende interstitiell cystitt, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter administrering av minst ett ytterligere middel valgt fra dimetylsulfoksid, omalizumab og pentosanpolysulfat.

[0058] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter som involverer terapi vedrørende benlidelser, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter administrering av minst ett ytterligere middel valgt fra gruppen som består av mineraler, vitaminer, bisfosfonater, anabolske steroider, paratyroidhormon eller analoger og katepsin-K-inhibitorer dronabinol.

[0059] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter i beskrivelsen som involverer forebygging eller behandling av inflammasjon, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter: (a) overvåkning av inflammasjon hos et pattedyr; (b) måling av bronko-konstriksjon hos et pattedyr; (c) måling av rekruttering av eosinofiler og/eller basofiler og/eller dendrittceller og/eller nøytrofiler og/eller monocytter og/eller lymfocytter hos et pattedyr; (d) overvåkning av slimsekresjon hos et pattedyr; (e) måling av slimhinneødem hos et pattedyr; (e) måling av nivået av LTB_4 i kalsiumionofor-eksponert blod fra et pattedyr; (f) måling av nivået av LTE_4 i urin fra et pattedyr; eller (g) identifisering av en pasient ved å måle leukotrien-drevne, inflammatoriske biomarkører, så som LTB_4, LTC_4, Il-6, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAMs, Il-4, Il-13.

[0060] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter som involverer forebygging eller behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-mediertee sykdommer eller lidelser, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter identifisering av pasienter ved screening med hensyn til en leukotrien-gen-haplotype. I andre eller alternative utførelsesformer er leukotrien-gen-haplotypen et leukotrien-syntesevei-

gen, mens i snevrere eller alternative utførelsesformer er leukotrien-gen-haplotypen en haplotype for 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP).

[0061] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter som involverer forebygging eller behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter identifisering av pasienter ved overvåkning av pasienten med hensyn til enten:

i) minst én leukotrien-relatert, inflammatorisk biomarkør; eller

ii) minst én funksjonell markør-respons på et leukotrien-modifiserende middel; eller

iii) minst én leukotrien-relatert, inflammatorisk biomarkør og minst én funksjonell markør-respons på et leukotrien-modifiserende middel.

I andre eller alternative utførelsesformer er de leukotrien-relaterte, inflammatoriske biomarkørene valgt fra gruppen som består av LTB_4, cysteinyl-leukotriener, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAM, IL-6, IL-4 og IL-13, mens i ytterligere eller alternative utførelsesformer er den funksjonelle markør-responsen signifikant lungevolum (FEV1).

[0062] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter som involverer forebygging eller behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter identifisering av pasienter ved enten:

i) screening av pasienten med hensyn til minst én leukotrien-gen-SNP og/eller -haplotype som omfatter SNPer i intron- eller ekson-lokasjoner; eller

ii) overvåkning av pasienten med hensyn til minst én leukotrien-relatert, inflammatorisk biomarkør; eller

ii) overvåkning av pasienten med hensyn til minst én funksjonell markør-respons på et leukotrien-modifiserende middel.

I andre eller alternative utførelsesformer er leukotrien-gen-SNPen eller -haplotypen et leukotrien-syntesevei-gen. I snevrere eller alternative utførelses-former er leukotrien-gen-SNPen eller -haplotypen en 5-lipoksygenase-aktiverende protein-SNP (FLAP-SNP) eller -haplotype. I andre eller alternative utførelses-former er de leukotrien-relaterte, inflammatoriske biomarkører valgt fra gruppen som består av LTB_4, cysteinyl-leukotriener, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-

α, sICAM, IL-6, IL-4 og IL-13, mens i ytterligere eller alternative utførelsesformer er den funksjonelle markør-responsen signifikant lungevolum (FEV1).

[0063] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter som involverer forebygging eller behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter identifisering av pasienter ved minst to av de følgende:

i) screening av pasienten med hensyn til minst én leukotrien-gen-SNP eller -haplotype;

ii) overvåkning av pasienten med hensyn til minst én leukotrien-relatert, inflammatorisk biomarkør;

ii) overvåkning av pasienten med hensyn til minst én funksjonell markør-respons på et leukotrien-modifiserende middel.

I andre eller alternative utførelsesformer er leukotrien-gen-SNPen eller -haplotypen et leukotrien-syntesevei-gen. I snevrere eller alternative utførelsesformer er leukotrien-gen-SNPen eller -haplotypen en 5-lipoksygenase-aktiverende protein-SNP (FLAP-SNP) eller -haplotype. I andre eller alternative utførelsesformer er de leukotrien-relaterte, inflammatoriske biomarkører valgt fra gruppen som består av LTB_4, cysteinyl-leukotriener, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAM, IL-6, IL-4 og IL-13, mens i ytterligere eller alternative utførelsesformer er den funksjonelle markør-responsen signifikant lungevolum (FEV1).

[0064] Hvilket som helst av de ovennevnte aspekter som involverer forebygging eller behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, omfatter ytterligere utførelsesformer som omfatter identifisering av pasienter ved:

i) screening av pasienten med hensyn til minst én leukotrien-gen-SNP eller -haplotype; og

ii) overvåkning av pasienten med hensyn til minst én leukotrien-relatert, inflammatorisk biomarkør; og

ii) overvåkning av pasienten med hensyn til minst én funksjonell markør-respons på et leukotrien-modifiserende middel.

I andre eller alternative utførelsesformer er leukotrien-gen-SNPen eller -haplotypen et leukotrien-syntesevei-gen. I snevrere eller alternative utførelsesformer er leukotrien-gen-SNPen eller -haplotypen en 5-lipoksygenase-aktiverende protein-SNP (FLAP-SNP) eller -haplotype. I andre eller alternative utførelses-

former er de leukotrien-relaterte, inflammatoriske biomarkører valgt fra gruppen som består av LTB_4, cysteinyl-leukotriener, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAM, IL-6, IL-4 og IL-13, mens i ytterligere eller alternative utførelsesformer er den funksjonelle markør-responsen signifikant lungevolum (FEV1).

[0065] Et annet aspekt beskriver forebygging eller behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, som omfatter å administrere til en pasient en effektiv mengde av en FLAP modulator, hvor pasientene er identifisert ved anvendelse av informasjon som er oppnådd ved:

i) screening av pasienten med hensyn til minst én leukotrien-gen-SNP eller -haplotype; og

ii) overvåkning av pasienten med hensyn til minst én leukotrien-relatert, inflammatorisk biomarkør; og

ii) overvåkning av pasienten med hensyn til minst én funksjonell markør-respons på et leukotrien-modifiserende middel.

I andre eller alternative utførelsesformer er FLAP-modulatoren en FLAP-inhibitor. I andre eller alternative utførelsesformer er leukotrien-gen-SNPen eller -haplotypen et leukotrien-syntesevei-gen. I snevrere eller alternative utførelsesformer er leukotrien-gen-SNPen eller -haplotypen en 5-lipoksygenase-aktiverende protein-SNP (FLAP-SNP) eller -haplotype. I andre eller alternative utførelsesformer er de leukotrien-relaterte, inflammatoriske biomarkører valgt fra gruppen som består av LTB_4, cysteinyl-leukotriener, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP-α, sICAM, IL-6, IL-4 og IL-13, mens i ytterligere eller alternative utførelsesformer er den funksjonelle markør-responsen signifikant lungevolum (FEV1). I andre eller alternative utførelsesformer kan informasjonen som er oppnådd fra de tre diagnostiske anvendelser, anvendes i en algoritme hvor informasjonen blir analysert for å identifisere pasienter med behov for behandling med en FLAP-modulator, behandlingsregimet og typen FLAP-modulator som skal anvendes.

[0066] I hvilket som helst av de ovennevnte aspekter er det slik at de leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser omfatter, men ikke er begrenset til, astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, pulmonal hypertensjon, interstitiell lungefibrose, rhinitt, artritt, allergi, inflammatorisk tarmsykdom, adult lungesviktsyndrom, myokardinfarkt, aneurisme, slag, kreft og endotoksisk sjokk.

Bestemt kjemisk terminologi

[0067] Såfremt ikke annet er angitt i kravene, har de følgende betegnelser som blir anvendt i denne søknaden, inkludert beskrivelsen, definisjonene som er oppgitt nedenfor. Det bemerkes at entallsformene "en," "ei" og "et", slik de blir anvendt i beskrivelsen og de vedlagte krav, omfatter henvisning også til flertall, såfremt ikke sammenhengen klart tilsier noe annet. Definisjoner av standard kjemi-betegnelser kan finnes i referanselitteratur, inkludert Carey og Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY", 4. utgave, vol. A (2000) og B (2001), Plenum Press, New York. Såfremt ikke annet er angitt blir det anvendt konvensjonelle metoder for massespektroskopi, NMR, HPLC, proteinkjemi, biokjemi, rekombinante DNA-teknikker og farmakologi, som er innenfor en fagkyndig persons kompetanse. I denne søknaden er det slik at anvendelse av "eller" betyr "og/eller" såfremt ikke annet er angitt. Videre er anvendelse av betegnelsen " omfatter", så vel som andre former, så som "inkludert", ikke begrensende.

[0068] En "alkoksy"-gruppe viser til en (alkyl)O-gruppe, hvor alkyl er som definert her.

[0069] En "alkyl"-gruppe viser til en alifatisk hydrokarbongruppe. Alkylgruppen kan være en "mettet alkyl"-gruppe, hvilket betyr at den ikke inneholder noen alken- eller alkyn-grupper. Alkylgruppen kan også være en "umettet alkyl"-gruppe, hvilket betyr at den inneholder minst én alken- eller alkyn-gruppe. En "alken"-gruppe viser til en gruppe som består av minst to karbonatomer og minst én karbon/karbon-dobbeltbinding, og en "alkyn"-gruppe viser til en gruppe som består av minst to karbonatomer og minst én karbon/karbon-trippelbinding. Alkylgruppen, som kan være mettet eller umettet, kan være forgrenet, lineær eller cyklisk.

[0070] "Alkyl"-gruppen kan ha 1 til 10 karbonatomer (når den opptrer her, viser et tallområde, så som "1 til 10", til hvert hele tall i det gitte området; for eksempel så betyr "1 til 10 karbonatomer" at alkylgruppen kan bestå av 1 karbonatom, 2 karbonatomer, 3 karbonatomer osv. og til og med 10 karbonatomer, men foreliggende definisjon omfatter også opptredener av betegnelsen "alkyl" hvor ikke noe tallområde er angitt). Alkylgruppen kan også være en "lavere alkyl" som har 1 til 5 karbonatomer. Alkylgruppen i forbindelsene som er beskrevet her, kan kalles "C_1-C_4 alkyl" eller lignende. Som et eksempel er det slik at "C_1-C_4 alkyl" indikerer at det er ett til fire karbonatomer i alkylkjeden, dvs. alkylkjeden er valgt fra gruppen som består av metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, sek-butyl og t-butyl. Det er typisk at alkylgrupper omfatter, men på ingen måte er begrenset til, metyl,

etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiær butyl, pentyl, heksyl, etenyl, propenyl, butenyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl.

[0071] Betegnelsen "alkylamin" viser til -N(alkyl)$_x$H$_y$-gruppen, hvor x og y er valgt fra gruppen x=1, y=1 og x=2, y=0. Når x=2, kan alkylgruppene sammen eventuelt danne et cyklisk ringsystem.

[0072] Betegnelsen "alkenyl" viser til en type alkylgruppe hvor de første to atomene i alkylgruppen danner en dobbeltbinding som ikke er en del av en aromatisk gruppe. Det vil si at en alkenylgruppe begynner med atomene -C(R)=C-R, hvor R viser til den resterende del av alkenylgruppen, som kan være lik eller ulik. Eksempler på en alkenylgruppe omfatter -CH=CH, -C(CH$_3$)=CH, -CH=CCH$_3$ og -C(CH$_3$)=CCH$_3$. Alkenylgruppen kan være forgrenet, lineær eller cyklisk (når det er tilfelle, kan den også kalles en "cykloalkenyl"-gruppe).

[0073] Betegnelsen "alkynyl" viser til en type alkylgruppe hvor de første to atomene i alkylgruppen danner en trippelbinding. Det vil si at en alkynylgruppe begynner med atomene -C≡C-R, hvor R viser til den resterende del av alkynylgruppen, som kan være lik eller ulik. Eksempler på en alkynylgruppe omfatter -C≡CH, -C≡CCH$_3$ og -C≡CCH$_2$CH$_3$. "R"-delen av alkynylgruppen kan være forgrenet, lineær eller cyklisk.

[0074] Et "amid" er en kjemisk gruppe med Formel -C(O)NHR eller -NHC(O)R, hvor R er valgt fra gruppen som består av alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl (bundet via et ringkarbon) og heteroalicyklisk gruppe (bundet via et ringkarbon). Et amid kan være et aminosyre- eller peptid-molekyl som er bundet til 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av av forbindelse 2-107, og/elle et farmasøytisk akseptabelt solavt av forbindelse 2-107, og derved danner et prodrug. En hvilken som helst amin- eller karboksyl-sidekjede på forbindelsene som er beskrevet her, kan være omdannet til amid. Metodene og de spesifikke gruppene som anvendes for å fremstille slike amider, er kjente for fagfolk på området og kan lett finnes i referanselitteratur, så som Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. utgave, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999.

[0075] Betegnelsen "aromatisk" eller "aryl" viser til en aromatisk gruppe som har minst én ring som har et konjugert pi-elektron-system og omfatter både

karbocykliske arylgrupper (f.eks. fenyl) og heterocykliske arylgrupper (eller "heteroarylgrupper" eller "heteroaromatiske grupper") (f.eks. pyridin). Betegnelsen omfatter monocykliske eller kondenserte, polycykliske (dvs. ringer som har et par nabostilte karbonatomer felles) grupper. Betegnelsen "karbocyklisk" viser til en forbindelse som inneholder én eller flere, kovalent lukkede ringstrukturer, hvor alle atomer som danner ringens skjelett er karbonatomer. Betegnelsen skiller altså karbocykliske ringer fra heterocykliske ringer, hvor ringskjelettet inneholder minst ett atom som er forskjellig fra karbon.

[0076] Betegnelsen "binding" eller "enkeltbinding" viser til en kjemisk binding mellom to atomer eller to grupper når atomene som inngår i bindingen er betraktet som en del av en større understruktur.

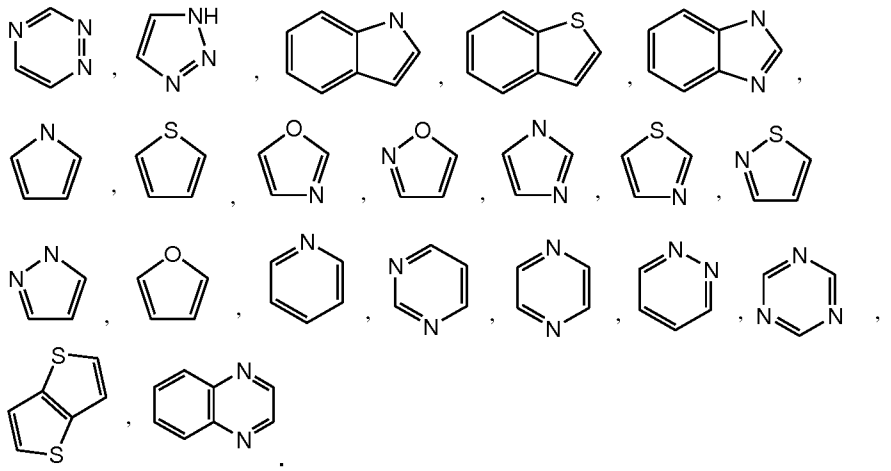
[0077] Betegnelsen "ester" viser til en kjemisk gruppe med Formel -COOR, hvor R er valgt fra gruppen som består av alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl (bundet via et ringkarbon) og heteroalicyklisk gruppe (bundet via et ringkarbon). En hvilken som helst hydroksy- eller karboksyl-sidekjede på forbindelsene som er beskrevet her, kan forestres. Metodene og de spesifikke grupper for fremstilling av slike estere, er kjent for fagfolk på området og kan lett finnes i referanselitteratur, så som Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. utgave, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999. Betegnelsen "halogen"" betyr fluor, klor, brom eller jod.

[0078] Betegnelsene "halogenalkyl," "halogenalkenyl," "halogenalkynyl" og "halogenalkoksy" omfatter alkyl-, alkenyl-, alkynyl- og alkoksy-strukturer som er substituert med én eller flere halogengrupper eller med kombinasjoner derav. Betegnelsene "fluoralkyl" og "fluoralkoksy" omfatter henholdsvis halogenalkyl- og halogenalkoksygrupper, hvor halogenet er fluor.

[0079] Betegnelsene "heteroalkyl" "heteroalkenyl" og "heteroalkynyl" omfatter eventuelt substituerte alkyl-, alkenyl- og alkynylrester som inneholder ett eller flere skjelettkjede-atomer valgt fra et annet atom enn karbon, f.eks. oksygen, nitrogen, svovel, fosfor eller kombinasjoner derav.

[0080] Betegnelsen "heteroaryl", eller alternativt "heteroaromatisk", viser til en arylgruppe som omfatter ett eller flere ring-heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel. En *N*-holdig "heteroaromatisk" gruppe eller "heteroaryl"-gruppe viser til en aromatisk gruppe hvor minst ett av skjelettatomene i ringen er et nitrogenatom. Den polycykliske heteroarylgruppen kan være kondensert eller ikke

kondensert. Illustrative eksempler på heteroarylgrupper omfatter de følgende grupper:



[0081] Betegnelsen "heterocyklisk gruppe" viser til heteroaromatiske og heteroalicykliske grupper som inneholder ett til fire heteroatomer uavhengig valgt fra O, S og N, hvor hver heterocykliske gruppe har fra 4 til 10 atomer i sitt ringsystem, og med det forbehold at ringen i den nevnte gruppen ikke inneholder to nabostilte O- eller S-atomer. Ikke-aromatiske, heterocykliske grupper omfatter grupper som har bare 4 atomer i sitt ringsystem, mens aromatiske, heterocykliske grupper må ha minst 5 atomer i sitt ringsystem. De heterocykliske gruppene omfatter benzo-kondenserte ringsystemer. Et eksempel på en 4-leddet, heterocyklisk gruppe er azetidinyl (avledet fra azetidin). Et eksempel på en 5-leddet, heterocyklisk gruppe er tiazolyl. Et eksempel på en 6-leddet, heterocyklisk gruppe er pyridyl, og et eksempel på en 10-leddet, heterocyklisk gruppe er kinolinyl. Eksempler på ikke-aromatiske, heterocykliske grupper er pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrotienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioksanyl, piperazinyl, azetidinyl, oksetanyl, tietanyl, homopiperidinyl, oksepanyl, tiepanyl, oksazepinyl, diazepinyl, tiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioksanyl, 1,3-dioksolanyl, pyrazolinyl, ditianyl, ditiolanyl, dihydropyranyl, dihydrotienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyklo[3.1.0]heksanyl, 3-azabicyklo[4.1.0]-heptanyl, 3H-indolyl og kinolizinyl. Eksempler på aromatiske, heterocykliske grupper er pyridinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, tienyl, isoksazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isotiazolyl, pyrrolyl, kinolinyl, isokinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl,

ftalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzotiofenyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, kinazolinyl, kinoksalinyl, naftyridinyl og furopyridinyl. De foregående grupper, som er avledet fra gruppene som er oppgitt ovenfor, kan være C-koblet eller N-koblet når det er mulig. Eksemplevis kan en gruppe som er avledet fra pyrrol, være pyrrol-1-yl (*N*-koblet) eller pyrrol-3-yl (C-koblet). Videre kan en gruppe som er avledet fra imidazol, være imidazol-1-yl eller imidazol-3-yl (begge *N*-koblet) eller imidazol-2-yl, imidazol-4-yl eller imidazol-5-yl (alle C-koblet). De heterocykliske gruppene omfatter benzo-kondenserte ringsystemer og ringsystemer som er substituerte med én eller to okso-grupper (=O), så som pyrrolidin-2-on.

[0082] Betegnelsen "leddet ring" kan omfatte en hvilken som helst cyklisk struktur. Betegnelsen "leddet" viser til antall skjelettatomer som utgjør ringen. Eksempelvis er altså cykloheksyl, pyridin, pyran og tiopyran 6-leddete ringer, og cyklopentyl, pyrrol, furan og tiofen er 5-leddete ringer.

[0083] Betegnelsen "eventuelt substituert" eller "substituert" betyr at den angitte gruppen kan være substituert med én eller flere ytterligere grupper som er individuelt og uavhengig valgt fra alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalicyklisk gruppe, hydroksy, alkoksy, aryloksy, merkapto, alkyltio, aryltio, alkylsulfoksid, arylsulfoksid, alkylsulfon, arylsulfon, cyano, halogen, karbonyl, tiokarbonyl, isocyanato, tiocyanato, isotiocyanato, nitro, perhalogenalkyl, perfluoralkyl, silyl og amino, inkludert mono- og di-substituerte aminogrupper og beskyttede derivater derav. Eksempelvis kan en eventuell substituent være L_sR_s, hvor hver L_s er uavhengig valgt fra en binding, -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-, -(substituert eller usubstituert C_1-C_6 alkyl) eller -(substituert eller usubstituert C_2-C_6 alkenyl); og hver R_s er uavhengig valgt fra H, (substituert eller usubstituert, lavere alkyl), (substituert eller usubstituert, lavere cykloalkyl), heteroaryl eller heteroalkyl. Beskyttelsesgruppene som kan danne de beskyttende derivater av substituentene ovenfor, er kjente for fagfolk på området og kan finnes i referanser så som Greene and Wuts, se ovenfor.

[0084] Forbindelsene som blir presentert her, kan ha ett eller flere stereosentre, og hvert senter kan foreligge i R- eller S-konfigurasjon. Forbindelsene som er presentert her, omfatter alle diastereomere, enantiomere og epimere former, så vel som passende blandinger av disse. Stereoisomerer kan om ønskelig oppnås

ved metoder som er kjente innen faget, som for eksempel separering av stereoisomerer på kirale kromatografi-kolonner.

[0085] Anvendelsene og formuleringene som er beskrevet her, omfatter anvendelse av *N*-oksider, krystallinske former (også kjent som polymorfer) eller farmasøytisk akseptable salter av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107), så vel som aktive metabolitter av disse forbindelsene som har samme type aktivitet. I noen situasjoner kan forbindelsene foreligge som tautomerer. Alle tautomerer omfattes av forbindelsene som er presentert her. Dessuten kan forbindelsene som er beskrevet her, foreligge i usolvaterte, så vel som solvaterte former, med farmasøytisk akseptable løsningsmidler så som vann, etanol. De solvaterte former av forbindelsene som er presentert her, anses også som inkludert her.

Bestemt farmasøytisk terminologi

[0086] Slik den blir anvendt her, betyr betegnelsen "akseptabel" med hensyn til en formulering, et preparat eller en ingrediens, at den/det ikke har noen vesentlig effekt på den generelle helse til individet som behandles.

[0087] Betegnelsen "agonist," slik den blir anvendt her, viser til et molekyl så som en forbindelse, et medikament, en enzymaktivator eller en hormonmodulator som forsterker aktiviteten til et annet molekyl eller aktiviteten til et reseptorsete.

[0088] Betegnelsen "antagonist," slik den blir anvendt her, viser til et molekyl så som en forbindelse, et medikament, en enzyminhibitor eller en hormonmodulator, som reduserer eller forhindrer virkningen av et annet molekyl eller aktiviteten til et reseptorsete.

[0089] Betegnelsen "astma", slik den blir anvendt her, viser til en hvilken som helst lungelidelse som er karakterisert ved variasjoner i pulmonal gasstrøm relatert til luftveiskonstriksjon av hvilken som helst årsak (intrinsisk, ektrinsisk eller begge deler; allergisk eller ikke-allergisk). Betegnelsen astma kan anvendes med én eller flere adjektiver for å indikere årsak.

[0090] Betegnelsen "bensykdom", slik den blir anvendt her, viser til en bensykdom eller benlidelse, som omfatter, men ikke er begrenset til, utilstrekkelig remodellering, tap eller dannelse av ben, osteopeni, osteomalasi, osteofibrose og

Pagets sykdom [Garcia, "Leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in intro and in vivo", *J Bone Miner Res*. 1996;11:1619-27].

[0091] Betegnelsen "kardiovaskulær sykdom," slik den blir anvendt her, viser til sykdommer som påvirker hjertet eller blodkar eller begge deler, som omfatter, men ikke er begrenset til: arytmi; aterosklerose og dens sekveler; angina; myokardiskemi; myokardinfarkt; hjerteaneurisme eller vaskulær aneurisme; vaskulitt, slag; perifer, obstruktiv arteriopati i et lem, et organ eller et vev; reperfusjonsskade etter iskemi i hjerne, hjerte eller andre organer eller vev; endotoksisk, kirurgisk eller traumatisk sjokk; hypertensjon, hjerteklaffsykdom, hjertesvikt, unormalt blodtrykk; sjokk; vasokonstriksjon (inkudert relatert til migrener); vaskulære abnormaliteter, inflammasjon, insuffisiens begrenset til ett enkelt organ eller vev. [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 risks for myocardial infarction and stroke", *Nat Genet*. 2004 Mar;36(3):233-9. Epub 2004 Feb 8; [Heise CE, Evans JF *et al.*, "Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor", *J Biol Chem*. 2000 Sep 29;275(39):30531-6].

[0092] Betegnelsen "kreft", slik den blir anvendt her, viser til unormal vekst av celler som har en tendens til proliferasjon på ukontrollert måte, og i noen tilfeller, til å metastasere (spredning). Krefttypene omfatter, men er ikke begrenset til, faste tumorer (så som i blære, tarm, hjerne, bryst, endometrium, hjerte, nyre, lunge, lymfevev (lymfom), eggstokk, bukspyttkjertel eller andre endokrine organer (skjoldbruskkjertel), prostata, hud (melanom) eller hematologiske tumorer (så som leukemier) [Ding XZ *et al.*, "A novel anti-pancreatic cancer agent, LY293111", *Anticancer Drugs*. juni 2005;16(5):467-73. Oversikt; 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*. 1. okt. 2004;10(19):6703-9].

[0093] Betegnelsen "bærer," slik den blir anvendt her, viser til relativt ikke-toksiske kjemiske forbindelser eller midler som letter innføring av en forbindelse i celler eller vev.

[0094] Slik den blir anvendt her, er betegnelsen "ko-administrering" eller lignende ment å omfatte administrering av de valgte terapeutiske midler til en enkeltpasient

og skal omfatte behandlingsregimer hvor midlene blir administrert ved den samme eller ved en annen administreringsmåte eller på samme eller forskjellige tidspunkt.

[0095] Betegnelsen "dermatologisk lidelse," slik den blir anvendt her, viser til en hudlidelse. Slike dermatologiske lidelser omfatter, men er ikke begrenset til, proliferative eller inflammatoriske hudlidelser så som atopisk dermatitt, bulløse lidelser, kollagenoser, kontaktdermatitt, eksem, Kawasakis sykdom, rosacea, Sjøgren-Larssons syndrom, urtikaria [Wedi B *et al*., "Pathophysiological role of leukotrienes in dermatological diseases: potential therapeutic implications", *BioDrugs*. 2001;15(11):729-43].

[0096] Betegnelsen "fortynningsmiddel" viser til kjemiske forbindelser som blir anvendt for å fortynne den aktuelle forbindelsen før avlevering. Fortynningsmidler kan også anvendes for å stabilisere forbindelser fordi de kan gi et mer stabilt miljø. Salter som er oppløst i bufrede løsninger (som også kan gi pH-kontroll eller -stabilitet) blir anvendt som fortynningsmidler på området, inkludert, men ikke begrenset til, fosfatbufret saltløsning.

[0097] Betegnelsene "effektiv mengde" eller "terapeutisk effektiv mengde," slik de blir anvendt her, viser til en mengde av et middel eller en forbindelse som blir administrert, som er tilstrekkelig til at ett eller flere av symptomene på sykdommen eller lidelsen som behandles, lindres i noen grad. Resultatet kan være reduksjon og/eller lindring av tegnene på, symptomene på eller årsakene til en sykdom, eller en hvilken som helst annen ønsket endring av et biologisk system. Eksempelvis er en "effektiv mengde" for terapeutiske anvendelser, den mengden av preparatet som omfatter en forbindelse som beskrevet her, som er nødvendig for å gi en klinisk signifikant reduksjon av sykdomssymptomer. En passende "effektiv" mengde i et hvilket som helst individuelt tilfelle, kan bestemmes ved anvendelse av anvendelser som f.eks. et doseeskaleringsforsøk.

[0098] Betegnelsene "forsterke" eller "forsterkning," slik de blir anvendt her, betyr å øke eller forlenge enten styrken eller varigheten av en ønsket effekt. Når det gjelder å forsterke effekten av terapeutiske midler, viser altså betegnelsen "forsterke" til evnen til å øke eller forlenge, enten i styrke eller varighet, effekten av andre terapeutiske midler på et system. En "forsterkende, effektiv mengde," slik den blir anvendt her, viser til en mengde som er tilstrekkelig til å forsterke effekten av et annet terapeutisk middel i et ønsket system.

[0099] Betegnelsen "enzymatisk spaltbar linker," slik den blir anvendt her, viser til ustabile eller nedbrytbare bindinger som kan nedbrytes av ett eller flere enzymer.

[00100] Betegnelsene "fibrose" eller "fibroserende lidelse," slik den blir anvendt her, viser til tilstander etter akutt eller kronisk inflammasjon og er relatert til unormal akkumulering av celler og/eller kollagen og omfatter, men er ikke begrenset til, fibrose i individuelle organer eller vev, så som hjerte, nyrer, ledd, lunger eller hud, og omfatter slike lidelser som idiopatisk lungefibrose og kryptogen, fibroserende alveolitt [Charbeneau RP *et al.*, "Eicosanoids: mediators and therapeutic targets in fibrotic lung disease", *Clin Sci* (Lond). juni 2005;108(6):479-91].

[00101] Betegnelsen "iatrogen" betyr en leukotrien-avhengig eller leukotrien-mediert tilstand, lidelse eller sykdom som er oppstått eller forverret etter medisinsk eller kirurgisk terapi.

[00102] Betegnelsen "inflammatoriske lidelser" viser til de sykdommer eller lidelser som er karakterisert ved ett eller flere tegn på smerte (*dolor*, pga. dannelse av skadelige substanser og stimulering av nerver), varme (*calor*, pga. vasodilatasjon), rødhet (*rubor*, pga. vasodilatasjon og øket blodgjennomstrømning), svelling (*tumor*, fra for høy innstrømning eller begrenset utstrømning av væske) og funksjonstap (*functio laesa*, som kan være delvis eller fullstendig, midlertidig eller permanent). Inflammasjon har mange former, som omfatter, men ikke er begrenset til, inflammasjon som er én eller flere av de følgende: akutt, adhesiv, atrofisk, katarral, kronisk, cirrhotisk, diffunderende, disseminert, eksudativ, fibrinøs, fibroserende, fokal, granulomatøs, hyperplastisk, hypertrofisk, interstitiell, metastasisk, nekrotisk, obliterativ, parenkymatøs, plastisk, produktiv, proliferøs, pseudomembranøs, purulent, skleroserende, seroplastisk, serøs, enkel, spesifikk, subakutt, suppurativ, toksisk, traumatisk og/eller ulcerøs. Inflammatoriske lidelser omfatter videre til de som påvirker blodkar (polyarteritt, temporær arteritt); ledd (artritt: krystallinsk, osteo-, psoriatisk, reaktiv, revmatoid, Reiters); mage/tarm-kanal; hud (dermatitt); eller flere organer og vev (systemisk lupus erythematosus) [Harrisons Principles of Internal Medicine, 16. utgave, Kasper DL, et al, utgitt av forlaget McGraw-Hill].

[00103] Betegnelsen "interstitiell cystitt" viser til en lidelse som er karakterisert ved ubehag i nedre mageregion, hyppig og noen ganger smertefull urinering som ikke er forårsaket av anatomiske abnormaliteter, infeksjon, toksiner, traume eller

tumorer [Bouchelouche K *et al.*, "The cysteinyl leukotrine D4 receptor antagonist montelukast for the treatment of interstitial cystitis", *J Urol* 2001;166:1734].

[00104] Betegnelsen "leukotrien-drevne mediatorer," slik den blir anvendt her, viser til molekyler som kan produseres i en pasient og som kan være et resultat av for høy produksjon av leukotrien-stimulering av celler, så som for eksempel LTB_4, LTC_4, LTE_4, cysteinyl-leuktoriener, monocytt-inflammatorisk protein (MIP-1α), interleukin-8 (IL-8), interleukin-4 (IL-4), interleukin-13 (IL-13), monocytt-kjemotaktisk protein (MCP-1), løselig intracellulært adhesjonsmolecyl (sICAM), myeloperoksidase (MPO), eosinofil peroksidase (EPO) og generelle inflammasjonsmolekyler så som interleukin-6 (Il-6), C-reaktivt protein (CRP) og serumamyloid A-protein (SAA).

[00105] Betegnelsen "leukotrien-relaterte mediatorer," slik den blir anvendt her, viser til molekyler som produseres i en pasient og som kan være et resultat av for høy produksjon av leukotrien-stimulering av celler, så som for eksempel LTB_4, LTC_4, LTE_4, cysteinyl-leuktoriener, monocytt-inflammatorisk protein (MIP-1α), interleukin-8 (IL-8), interleukin-4 (IL-4), interleukin-13 (IL-13), monocytt-kjemotaktisk protein (MCP-1), løselig intracellulært adhesjonsmolekyl (sICAM), myeloperoksidase (MPO), eosinofil peroksidase (EPO) og generelle inflammasjonmolekyler så som interleukin-6 (Il-6), C-reaktivt protein (CRP) og serumamyloid A-protein (SAA).

[00106] Betegnelsen "leukotrien-avhengig", slik den blir anvendt her, viser til tilstander eller lidelser som ikke ville forekommet, eller ikke ville forekomme i samme grad, i fravær av ett eller flere leukotriener.

[00107] Betegnelsen "leukotrien-mediert", slik den blir anvendt her, viser til tilstander eller lidelser som kan forekomme i fravær av leukotriener, men som også kan forekomme i nærvær av ett eller flere leukotriener.

[00108] Betegnelsen "leukotrien-responsiv pasient," slik den blir anvendt her, viser til en pasient som er identifisert ved enten genotyping av FLAP-haplotyper eller ved genotyping av ett eller flere andre gener i leukotrien-synteseveien og/eller ved fenotyping av pasienter enten ved tidligere positiv klinisk respons på en annen leukotrien-modulator, som omfatter for eksempel zileuton (Zyflo™), montelukast (Singulair™), pranlukast (Onon™), zafirlukast (Accolate™) og/eller ved deres profil overfor leukotrien-drevne mediatorer som indikerer for høy leukotrien-stimulering

av inflammatoriske celler, som sannsynligvis vil respondere fordelaktig på terapi med leukotrien-modulator.

[00109] Betegnelsene "sett" og "fremstillingsprodukt" blir anvendt som synonymer.

[00110] En "metabolitt" av en forbindelse som er beskrevet her, er et derivat av denne forbindelsen, som blir dannet når forbindelsen blir metabolisert. Betegnelsen "aktiv metabolitt" viser til et biologisk aktivt derivat av en forbindelse, som blir dannet når forbindelsen blir metabolisert. Betegnelsen "metabolisert," slik den blir anvendt her, viser til summen av prosessene (som omfatter, men ikke er begrenset til, hydrolysereaksjoner og reaksjoner som er katalysert av enzymer) som endrer en spesiell substans i en organisme. Enzymer kan altså fremkalle spesifikke strukturendringer i en forbindelse. Eksempelvis katalyserer cytokrom P450 en rekke oksidative og reduktive reaksjoner, mens uridindifosfatglukuronyl-transferaser katalyserer overføringen av et aktivert glukuronsyre-molekyl til aromatiske alkoholer, alifatiske alkoholer, karboksylsyrer, aminer og frie sulfydrylgrupper. Ytterligere informasjon om metabolisme kan finnes i The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9. utgave, McGraw-Hill (1996). Metabolitter av forbindelsene som er beskrevet her, kan identifiseres enten ved administrering av forbindelser til en vert og analyse av vevsprøver fra verten, eller ved inkubering av forbindelser med leverceller *in vitro* og analyse av de resulterende forbindelsene. Begge anvendelser er velkjente innen faget.

[00111] Betegnelsen "modulere," slik den blir anvendt her, betyr å interagere med et mål enten direkte eller indirekte, slik at aktiviteten til målet endres, hvilket omfatter for eksempel å forsterke aktiviteten til målet, å hemme aktiviteten til målet, å begrense aktiviteten til målet eller å utvide aktiviteten til målet.

[00112] Betegnelsen "modulator," slik den blir anvendt her, viser til et molekyl som interagerer med et mål enten direkte eller indirekte. Interaksjoner omfatter, men er ikke begrenset til, interaksjoner mellom en agonist og en antagonist.

[00113] Betegnelsene "nevrogenerativ sykdom" eller "nervesystem-forstyrrelse," slik de blir anvendt her, viser til tilstander som endrer strukturen eller funksjonen til hjerne, ryggmarg eller perifert nervesystem, og omfatter, men er ikke begrenset til, Alzheimers sykdom, cerebralt ødem, cerebral iskemi, multippel sklerose, nevropatier, Parkinsons sykdom, tilstander som opptrer etter stump eller kirurgisk traume (inkludert postkirurgisk, kognitiv dysfunksjon og ryggmargs- eller hjernestamme-skade), så vel som de nevrologiske aspekter ved lidelser som

degenerativ skive-sykdom og skiatika. Akronymet "CNS" viser til forstyrrelser i sentralnervesystemet, dvs. hjerne og ryggmarg [Sugaya K, *et al.*, "New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer's Disease", *Jpn J Pharmacol.* feb. 2000;82(2):85-94; Yu GL, *et al.*, "Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, dose- and time-dependently protects against focal cerebral ischemia in mice", *Pharmacology.* jan. 2005;73(1):31-40. Epub 27. sept. 2004; [Zhang WP, *et al.*, "Neuroprotective effect of ONO-1078, a leukotriene receptor antagonist, on focal cerebral ischemia in rats, *Acta Pharmacol Sin.* okt. 2002;23(10):871-7].

[00114] Betegnelsene "øyesykdom" eller "oftalmisk sykdom," slik de blir anvendt her, viser til sykdommer som påvirker øyet eller øyne, samt potensielt det omliggende vev. Øyesykdommer eller oftalmiske sykdommer omfatter, men er ikke begrenset til, konjunktivitt, retinitt, skleritt, uveitt, allergisk konjuktivitt, vernal konjunktivitt, papillær konjunktivitt [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 cyklo-oxygenase inhibitors", *Ophthalmic Res.* 1991;23(2):84-91].

[00115] "Farmasøytisk akseptabel," slik det blir anvendt her, viser til et materiale, så som en bærer eller et fortynningsmiddel, som ikke forhindrer den biologiske aktiviteten eller egenskapene til forbindelsen og som er relativt ikke-toksisk, dvs. materialet kan administreres til et individ uten å forårsake uønskede biologiske effekter eller uten å interagere på en skadelig måte med noen av komponentene av preparatet som det er innarbeidet i.

[00116] Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt salt" viser til en formulering av en forbindelse som ikke forårsaker vesentlig irritasjon i en organisme det blir administrert til, og som ikke hindrer den biologiske aktiviteten og egenskapene til forbindelsen. Farmasøytisk akseptable salter kan oppnås ved omsetning av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107), så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, salicylsyre . Farmasøytisk akseptable salter kan også oppnås ved omsetning av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107), med en base for å danne et salt, så som

et ammonium-salt, et alkalimetall-salt, så som et natrium- eller kaliumsalt, et jordalkalimetall-salt, så som et kalsium- eller magnesiumsalt, et salt av organiske baser, så som dicykloheksylamin, *N*-metyl-D-glukamin, tris(hydroksymetyl)metylamin og salter med aminosyrer så som arginin, lysin, eller ved andre anvendelser som er kjente innen faget.

[00117] Betegnelsen "farmasøytisk kombinasjon" slik den blir anvendt her, betyr et produkt som er et resultat av blanding eller kombinering av mer enn én aktiv bestanddel og omfatter både faste og ikke-faste kombinasjoner av de aktive bestanddelene. Betegnelsen "fast kombinasjon" betyr at de aktive bestanddelene, f.eks. forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107 , blir administrert til en pasient samtidig i form av én enkelt enhet eller dose. Betegnelsen "ikke-fast kombinasjon" betyr at de aktive bestanddelene, f.eks. forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107 , blir administrert til en pasient som separate enheter, enten samtidig, paralellt eller sekvensielt uten spesifikke mellomliggende tidsgrenser, hvor slik administrering tilveiebringer effektive nivåer av de to forbindelsene i pasientens kropp. Den sistnevnte gjelder også for blandingsterapi, f.eks. administrering av tre eller flere aktive bestanddeler.

[00118] Betegnelsen "farmasøytisk preparat" viser til en blanding av forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107 , og andre kjemiske komponenter, så som bærere, stabiliseringsmidler, fortynningsmidler, dispergeringsmidler, suspenderingsmidler, fortykningsmidler og/eller hjelpestoffer. Det farmasøytiske preparatet letter administreringen av forbindelsen til en organisme. Det finnes flere administreringsmetoder innen faget, inkludert, men ikke begrenset til: intravenøs,

oral, parenteral, oftalmisk, pulmonal og topisk administrering og aerosol-administrering.

[00119] Et "prodrug" viser til et middel som blir omdannet til det opprinnelige medikamentet *in vivo*. Prodrugs er ofte anvendelige fordi de, i noen situasjoner, kan være lettere å administrere enn det opprinnelige medikamentet. De kan for eksempel være biotilgjengelige ved oral administrering, selv om det opprinnelige medikamentet ikke er det. Prodrugs kan også ha bedret løselighet i farmasøytiske preparater enn det opprinnelige medikamentet. Et eksempel på en prodrug er forbindelsen 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107 , som blir administrert som en ester ("prodrug") for å lette transport gjennom en cellemembran, der vannløselighet er uheldig for mobiliteten, men som deretter blir metabolsk hydrolysert til karboksylsyren, den aktive forbindelsen, straks det er inne i cellen hvor vannløselighet er fordelaktig. Et ytterligere eksempel på et prodrug kan være et kort peptid (polyaminosyre) som er bundet til en syregruppe, hvor peptidet blir metabolisert og frigjør den aktive gruppen.

[00120] Betegnelsen "luftveissykdom," slik den blir anvendt her, viser til sykdommer som påvirker de organer som er involvert i respirasjon, så som nese, svelg, strupehode, luftrør, bronkier og lunger. Luftveissykdommer omfatter, men er ikke begrenset til, astma, adult lungesviktsyndrom og allergisk (ektrinsisk) astma, ikke-allergisk (intrinsisk) astma, akutt og alvorlig astma, kronisk astma, klinisk astma, nattastma, allergen-indusert astma, acetylsalicylsyre-sensitiv astma, anstrengelsesutløst astma, isokapnisk hyperventilasjon, barneastma, voksenastma, astmavariant med hoste, yrkesindusert astma, steroid-resistent astma, sesongavhengig astma, sesongavhengig, allergisk rhinitt, perennial, allergisk rhinitt, kronisk, obstruktiv lungesykdom, inkludert kronisk bronkitt eller emfysem, pulmonal hypertensjon, interstitiell lungefibrose og/eller luftveisinflammasjon og cystisk fibrose og hypoksi [Evans JF, "The Cysteinyl Leukotriene (CysLT) Pathway in Allergic Rhinitis", *Allergology International* 2005;54:187-90); Kemp JP., "Leukotriene receptor antagonists for 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*. nov-des 2004;25(6):445-8].

[00121] Betegnelsen "pasient" omfatter pattedyr og dyr som ikke er pattedyr. Eksempler på pattedyr omfatter, et hvilket som helst medlem av pattedyrklassen: mennesker, ikke-humane primater så som sjimpanser og andre menneskeaper og apearter; husdyr så som kveg, hester, sauer, geiter, svin; kjæledyr så som kaniner, hunder og katter; forsøksdyr, inkludert gnagere, så som rotter, mus og marsvin. Eksempler på dyr som ikke er pattedyr, omfatter, men er ikke begrenset til, fugler, fisk. I én utførelsesform av anvendelsene og preparatene som er tilveiebrakt her, er pattedyret et menneske.

[00122] Betegnelsene "behandle" eller "behandling", slik de blir anvendt her, omfatter å lindre, dempe eller bedre en sykdom eller symptomer på en lidelse, forebygge ytterligere symptomer, bedre eller forebygge de underliggende metabolske årsaker til symptomer, hemme sykdommen eller tilstanden, f.eks. stanse utviklingen av sykdommen eller tilstanden, lindre sykdommen eller tilstanden, forårsake regresjon av sykdommen eller tilstanden, lindre en tilstand som er forårsaket av sykdommen eller tilstanden, eller stoppe symptomene på sykdommen eller tilstanden enten profylaktisk og/eller terapeutisk.

Andre formål, trekk og fordeler ved anvendelsene og preparatene som er beskrevet her, vil bli tydelige ut ifra den følgende detaljerte beskrivelse. Det er imidlertid underforstått at den detaljerte beskrivelsen og de spesifikke eksempler, som angir spesifikke utførelsesformer, bare blir gitt som en illustrasjon, siden forskjellige endringer og modifiseringer innenfor oppfinnelsens ånd og omfang, vil være opplagte for fagfolk på området på bakgrunn av denne detaljerte beskrivelsen.

[00123] KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

[00124] FIG. 1 presenterer illustrative skjemaer for syntetisering av forbindelser som er beskrevet her.

[00125] FIG. 2 presenterer illustrative skjemaer for syntetisering av forbindelser som er beskrevet her.

[00126] FIG. 3 presenterer illustrative skjemaer for syntetisering av forbindelser som er beskrevet her.

[00127] FIG. 4 presenterer illustrative skjemaer for syntetisering av forbindelser som er beskrevet her.

[00128] FIG. 5 presenterer illustrative skjemaer for syntetisering av forbindelser som er beskrevet her.

[00129] FIG. 6 presenterer illustrative skjemaer for syntetisering av forbindelser som er beskrevet her.

[00130] FIG. 7 presenterer illustrative skjemaer for syntetisering av forbindelser som er beskrevet her.

[00131] FIG. 8 presenterer illustrative eksempler på forbindelser som er beskrevet her.

[00132] FIG. 9 presenterer illustrative eksempler på forbindelser som er beskrevet her.

[00133] FIG. 10 presenterer illustrative eksempler på forbindelser som er beskrevet her.

[00134] FIG. 11 presenterer illustrative eksempler på forbindelser som er beskrevet her.

[00135] FIG. 12 presenterer et illustrativt skjema for behandling av pasienter ved anvendelse av forbindelsene og anvendelsene som er beskrevet her.

[00136] FIG. 13 presenterer et illustrativt skjema for behandling av pasienter ved anvendelse av forbindelsene og anvendelsene som er beskrevet her.

[00137] FIG. 14 presenterer et illustrativt skjema for behandling av pasienter ved anvendelse av forbindelsene og anvendelsene som er beskrevet her.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Illustrativ biologisk aktivitet

[00138] Leukotriener (LT) er kraftige kontraktile og inflammatoriske mediatorer som blir produsert ved frigjøring av arakidonsyre fra cellemembraner og omdanning til leukotriener ved virkningen av 5-lipoksygenase, 5-lipoksygenase-aktiverende protein, LTA_4-hydrolase og LTC_4-syntase. Leukotrien-synteseveien eller 5-lipoksygenase-synteseveien, involverer en serie av enzymatiske reaksjoner hvor arakidonsyre blir omdannet til leukotrien LTB_4 eller cysteinyl-leukotrienene LTC_4, LTD_4 og LTE_4. Syntesen skjer hovedsakelig ved kjernekappen og er beskrevet i f.eks. Wood, JW *et al*, *J. Exp. Med.*, 178: 1935-1946, 1993; Peters-Golden, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157:S227-S232,1998; Drazen, *et al.*, red. Five-

Lipoxygenase Products in Asthma, Lung Biology in Health and Disease Series, vol. 120, kap. 1, 2 og 7, Marcel Dekker, Inc. NY, 1998. Proteinkomponenter som er forbundet med leukotrien-synteseveien, omfatter en 5-lipoksygenase (5-LO), et 5-lipoksygenase-aktiverende protein, en LTA_4-hydrolase og en LTC_4-syntase. Syntesen av leukotriener er beskrevet i litteraturen, f.eks. av 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). Leukotriener blir syntetisert direkte fra arakidonsyre av forskjellige celler, inkludert eosinofiler, nøytrofiler, basofiler, lymfocytter, makrofager, monocytter og mastceller. Overskudd av LTA_4, for eksempel fra en aktivert nøytrofil, kan entre en celle via en transcellulær bane. De fleste celler i kroppen inneholder LTA_4-hydrolase og kan derfor produsere LTB_4. Blodplater og endotelceller inneholder LTC_4 syntase og kan derfor produsere LTC_4 når de forsynes med LTA_4 via en transcellulær bane. Arakidonsyre er en flerumettet fettsyre som finnes hovedsakelig i membranene i kroppens celler. Ved inflammatoriske stimuli fra utsiden av cellen, frigjøres kalsium og bindes til fosfolipase A_2 (PLA2) og 5-LO. Celleaktivering resulterer i translokasjon av PLA_2 og 5-LO fra cytoplasmaet til det endoplasmatisk retikulum og/eller kjernemembraner, hvor den frigjorte arakidonsyre, i nærvær av FLAP og via et 5-HPETE-mellomprodukt, blir omdannet til epoksidet LTA_4. Avhengig av celletype kan LTA_4 umiddelbart omdannes til LTC_4 av den kjerne-bundne LTC_4-syntase, eller til LTB_4 ved virkningen av cytosolisk LTA_4-hydrolase. LTB_4 blir eksportert bort fra celler av en hittil ikke karakterisert transporter og kan aktivere andre celler, eller cellen den ble dannet i, via høyaffinitets-binding til én av to G-protein-koblede reseptorer (GPCRs), dvs. BLT_1R eller BLT_2R. LTC_4 blir eksportert til blodet via MRP-1-anion-pumpen og blir raskt omdannet til LTD_4 ved virkningen av γ-glutamyltranspeptidase, og LTD_4 blir deretter omdannet til LTE_4 ved virkningen av dipeptidaser. LTC_4, LTD_4 og LTE_4 blir samlet kalt cysteinyl-leukotrienene (tidligere kalt langsomt reagerende substans ved anafylaksi, SRS-A). Cysteinyl-leukotrienene aktiverer andre celler, eller cellene de er dannet i, via høyaffinitets-binding til én av to GPCR, dvs. $CysLT_1R$ eller $CysLT_2R$. $CysLT_1$-reseptorer finnes i eosinofiler, nøytrofiler, makrofager, mastceller, B-lymfocytter og glatt muskulatur i menneskers luftveier og fremkaller bronkokonstriksjon. Zhu *et al*, *Am J Respir Cell Mol Biol Epub, 25.* aug (2005). $CysLT_2$-reseptorer er lokalisert i

eosinofiler, makrofager og mastceller i menneskers lungevaskulatur, Figueroa et al, Clin Exp Allergy 33:1380-1388 (2003).

Involvering av leukotriener ved sykdommer eller tilstander

[00139] Involvering av leukotriener ved sykdom er beskrevet detaljert i litteraturen. Se f.eks. 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. Leukotriener fremkaller markerte inflammatoriske responser i menneskers hud. Bevis for involvering av leukotriener ved en human sykdom, er funnet i psoriasis, hvor leukotriener blir påvist i psoriatisislesjoner (Kragballe *et al.*, *Arch. Dermatol.*, 119:548-552, 1983).

[00140] Det er for eksempel hevdet at inflammatoriske responser reflekterer tre typer endringer i lokale blodkar. Den primære endringen er en økning i kardiameter, som resulterer i en økning i lokal blodgjennomstrømning og medfører øket temperatur, rødhet og redusert hastighet av blodgjennomstrømning, spesielt langs overflaten av små blodkar. Den andre endringen er aktivering av endotelceller på innsiden av blodkaret, for å uttrykke adhesjonsmolekyler som fremmer bindingen av sirkulerende leukocytter. Kombinasjonen av redusert blodgjennomstrømning og induserte adhesjonsmolekyler gjør det mulig for leukocytter å fastes seg til endotelet og migrere inn i vevet, en prosess som er kjent som ekstravasering. Disse endringene blir initiert av cytokiner og leukotriener som blir produsert av aktiverte makrofager. Straks inflammasjon er initiert, kommer de første cellene til infeksjonstedet, vanligvis nøytrofiler. De blir fulgt av monocytter, som differensierer inn i flere vevsmakrofager. I siste trinn av inflammasjonen kommer også andre leukocytter, så som eosinofiler og lymfocytter, til det infiserte stedet. Den tredje viktige endringen i de lokale blodkar er en økning i karpermeabilitet. Istedenfor tett sammenkobling, blir endotelcellene på innsiden av karveggen, separert, hvilket fører til fjerning av væske og proteiner fra blodet og lokal akkumulering av dette i vevet. (Se Janeway, *et al.*, Immunobiology: the immune system in health and disease, 5. utgave, Garland Publishing, New York, 2001)

[00141] LTB_4 gir relativt svake kontraksjoner av isolert luftrør og lungeparenkym, og disse kontraksjonene blir delvis blokkert av inhibitorer av cyklooksygenase, hvilket

indikerer at kontraksjonen skjer etter frigjøringen av prostaglandiner. Det er imidlertid vist at LTB_4 er et potent kjemotaktisk middel for eosinofiler og progenitorer av mastceller, og LTB_4-reseptor BLT1-/- knockout-mus er beskyttet mot eosinofil inflammasjon og T-celle-mediert, allergisk hyperreaktivitet i luftveiene. Miyahara *et al. J Immunol* 174:4979-4784; (Weller *et al. J Exp Med* 201:1961-1971(2005).

[00142] Leukotrienene C_4 og D_4 gir kraftig kontraksjon av glatte muskler, fremmer bronkokonstriksjon hos en rekke arter, inkludert mennesker (Dahlen *et al.*, *Nature*, 288:484-486, 1980). Disse forbindelsene har uttalte hemodynamiske effekter og kontraherer koronare blodkar, hvilket resulterer i redusert minuttvolum (Maron *et al.*, i *Biology of Leukotrienes*, red. R. Levi og R.D. Krell, Ann. New York Acad. Sci. 524:321-333, 1988). Leukotriener virker også som vasokonstriktorer, men det foreligger imidlertid markerte forskjeller mellom forskjellige blodkar. I rapprter er det hevdet at leukotriener bidrar til kardial reperfusjonsskade etter myokardiskemi (Barst og Mullane, *Eur. J. Pharmacol.*, 114: 383-387, 1985; Sasaki *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 22: 142-148, 1988). LTC_4 og LTD_4 øke karpermeabilitet direkte, sannsynligvis ved å fremme sammentrekning av kapillære endotelceller via aktivering av $CysLT_2$-reseptoren og muligens andre hittil ikke definerte CysLT-reseptorer [Lotzer *et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: e32-36.(2003)]. LTB_4 forsterker aterosklerotisk progresjon i to aterosklerose-modeller med mus, dvs. mus med mangel på reseptor for lipoprotein med lav tetthet (LDLr-/-) og apolipoprotein 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). Det er også vist at LTB_4 øker humant monocytt- kjemotaktisk protein (MCP-1), en kjent forsterker av aterosklerotisk progresjon (Huang *et al. Ateriosclerosis Thromb Vasc Biol* 24:1783-1788 (2004).

[00143] Rollen til FLAP i leukotrien-synteseveien er vesentlig, siden FLAP sammen med 5-lipoksygenase opptrer i første trinn i synteseveien for leukotriener. Derfor finnes det i leukotrien-synteseveien flere mål for forbindelser som er anvendelige ved behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, som omfatter for eksempel vaskulære og inflammatoriske lidelser, proliferative sykdommer og ikke-cancerøse lidelser.

[00144] Leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander som kan behandles ved anvendelse av anvendelsene, forbindelsene, de farmasøytiske

preparatene og medikamentene som er beskrevet her, omfatter, men er ikke begrenset til, bensykdommer og -lidelser, kardiovaskulære sykdommer og lidelser, inflammatoriske sykdommer og lidelser, dermatologiske sykdommer og lidelser, sykdommer og lidelser i øyne, kreft og andre proliferative sykdommer og lidelser, luftveissykdommer og -lidelser og ikke-cancerøse lidelser.

Behandlingsmuligheter

[00145] Det er kjent at leukotriener bidrar til inflammasjonen i luftveiene hos pasienter med astma. $CysLT_1$-reseptor-antagonister, så som montelukast (Singulair™), har vist seg å være effektiv ved astma og allergisk rhinitt [Reiss *et al. Arch Intern Med* 158:1213-1220 (1998); Phillip *et al. Clin Exp Allergy* 32:1020-1028 (2002)]. $CysLT_1$R-antagonistene pranlukast (Onon™) og zafirlukast (Accolate™) har også vist seg å være effektive ved astma.

[00146] Flere medikamenter er designet for inhibere leukotrienproduksjon, inkludert 5-lipoksygenase-inhibitoren zileuton (Zyflo™) som har vist seg å være effektiv ved astma, Israel *et al. Ann Intern Med* 119:1059-1066 (1993). 5-lipoksygenase-inhibitoren ZD2138 er vist å være effektiv ved inhibering av redusert FEV1 som skyldes acetylsalicylsyre-indusert astma, Nasser et al, Thorax, 49; 749-756 (1994). De følgende leukotriensyntese-inhibitorer er vist å være effektive ved astma: MK-0591, en spesifikk inhibitor av 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP), Brideau, *et al.*, *Ca. J. Physiol. Pharmacol.* 70:799-807 (1992)., MK-886, en spesifikk inhibitor av 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP), Friedman *et al. Am Rev Respir Dis.*, 147: 839-844 (1993) og BAY X1005, en spesifikk inhibitor av 5-lipoksygenase-aktiverende protein (FLAP), Fructmann *et al*, *Agents Actions* 38: 188-195 (1993).

[00147] FLAP-inhibering vil redusere LTB_4 fra monocytter, nøytrofiler og andre celler som er involvert i vaskulær inflammasjon og vil derved redusere aterosklerotisk progresjon. Det er vist at FLAP-inhibitoren MK-886 reduserer den postangioplastiske, vasokonstriktive respons i en grisemodell for karotid skade, Provost *et al. Brit J Pharmacol* 123: 251-258 (1998). Det er også vist at MK-886 undertrykker intimal hyperplasi i femoral arterie i en fotokjemisk endotelskade-modell med rotter, Kondo *et al. Thromb Haemost* 79:635-639 (1998). Det er vist at 5-lipoksygenase-inhibitoren zileuton reduserer nyre-iskemi i en musemodell, Nimesh *et al. Mol Pharm* 66:220-227 (2004).

[00148] FLAP-modulatorer har vært anvendt for behandling av en rekke sykdommer eller lidelser, som omfatter for eksempel (i) inflammasjon (se f.eks. Leff AR *et al.*, "Discovery of leukotrienes and the development of antileukotriene agents", *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86 (Suppl 1)4-8; Riccioni G, *et al.*, "Advances in therapy with antileukotriene drugs", *Ann Clin Lab Sci.* 2004, 34(4):379-870; (ii) luftveissykdommer som omfatter astma, adult lungesviktsyndrom og allergisk (ektrinsisk) astma, ikke-allergisk (intrinsisk) astma, akutt og alvorlig astma, kronisk astma, klinisk astma, nattastma, allergen-indusert astma, acetylsalicylsyre-sensitiv astma, anstrengelsesutløst astma, isokapnisk hyperventilasjon, barneastma, voksenastma, astmavariant med hoste, yrkesindusert astma, steroid-resistent astma, sesongavhengig astma (se f.eks. Riccioni *et al*, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, v34, 379-387 (2004)); (iii) kronisk, obstruktiv lungesykdom, som omfatter kronisk bronkitt eller emfysem, pulmonal hypertensjon, interstitiell lungefibrose og/eller luftveisinflammasjon og cystisk fibrose (se f.eks. Kostikas K *et al.*, "Leukotriene V4 in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma", *Chest* 2004;127:1553-9); (iv) øket slimsekresjon og/eller ødem ved en sykdom eller lidelse (se f.eks. Shahab R *et al.*, "Prostaglandins, leukotrienes, and perennial rhinitis", *J Laryngol Otol.*, 2004;118;500-7); (v) vasokonstriksjon, aterosklerose og sekvelene myokardial iskemi, myokardinfarkt, aorta-aneurisme, vaskulitt og slag (se f.eks. Jala *et al*, *Trends in Immunol.*, v25, 315-322 (2004) og Mehrabian *et al*, *Curr. Opin. Lipidol.*, v14, 447-457 (2003)); (vi) reduksjon av organ-reperfusjonsskade etter organiskemi og/eller endotoksisk sjokk (se f.eks. Matsui N, *et al.*, "Protective effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ardisiaquinone A on hepatic ischemi-reperfusion injury in rats", *Planta Med.* aug 2005;71(8):717-20); (vii) redusert konstriksjon av blodkar (se f.eks. Stanke-Labesque F *et al.*, "Inhibition of leukotriene synthesis with MK-886 prevents a rise in blood pressure and reduces noradrenaline-evoked contraction in L-NAME-treated rats", *Br J Pharmacol.* sept 2003;140(1):186-94); (viii) minsker eller forebygger økning av blodtrykk (se f.eks. Stanke-Labesque F *et al.*, "Inhibition of leukotriene synthesis with MK-886 prevents a rise in blood pressure and reduces noradrenaline-evoked contraction in L-NAME-treated rats", *Br J Pharmacol.* sept 2003;140(1):186-94 og Walch L, *et al.*, "Pharmacological evidence for a novel cysteinyl-leukotriene receptor subtype in human pulmonary artery smooth muscle", *Br J Pharmacol.* des 2002; 137(8):1339-45); (ix) forebygger rekruttering av eosinofiler og/eller basofiler

og/eller dendrittceller og/eller nøytrofiler og eller monocytter (se f.eks. Miyahara N, *et al.*, "Leukotriene B4 receptor-1 is essential for allergen-mediated recruitment of CD8+ T cells and airway hyperresponsiveness", *Immunol.* apr 2005,15; 174(8):4979-84); (x) unormal remodellering, tap eller dannelse av ben, inkludert osteopeni, osteoporose, Pagets sykdom, kreft og andre sykdommer (se f.eks. Anderson GI, *et al.*, "Inhibition of leukotriene function can modulate particulate-induced changes in bone cell differentiation and activity", *Biomed Mater Res.* 2001;58(4):406-140; (xi) øyeinflammasjon og allergisk konjunktivitt, vernal keratokonjunktivitt og papillær konjunktivitt (se f.eks. Lambiase *et al*, *Arch. Opthalmol.*, v121, 615-620 (2003)); (xii) CNS-forstyrrelser, som omfatter, men ikke er begrenset til, multippel sklerose, Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, slag, cerebral iskemi, retina-iskemi, postkirurgisk, kognitiv dysfunksjon, migrene (se f.eks. 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; Sheftell F, *et al.*, "Montelukast in the prevention of migraine: a potential role for leukotriene modificators", *Headache*. feb 2000;40(2):158-63); (xiii) perifer nevropati/nevropatisk smerte, ryggmargskade (se f.eks. Akpek EA, *et al.*, "A study of adenosine treatment in experimental acute spinal core injury. Effect on arachidonic acid metabolites", *Spine*. jan 1999 15;24(2):128-32), cerebralt ødem og hodeskade; (xiv) kreft, som omfatter, men ikke er begrenset til, pankreaskreft og andre faste eller hematologiske tumorer, (se f.eks. Poff og Balazy, *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, v3, 19-33 (2004) og Steele *et al*, *Cancer Epidemiology & Prevention*, v8, 467-483 (1999); (xv) endotoksisk sjokk og septisk sjokk (se f.eks. Leite MS, *et al.*, "Mechanisms of increased survival after lipopolysaccharide-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet", *Shock.* feb 2005;23(2):173-8); (xvi) revmatoid artritt og osteoartritt (se f.eks. Alten R, *et al.*, "Inhibition of leukotriene B_4-induced CD11B/CD18 (Mac-1) expression by BIIL 284, a new long acting LTB_4 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis", *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb;63(2):170-6); (xvii) forebygging av forverring av GI-sykdommer, som omfatter for eksempel kronisk gastritt, eosinofil gastroenteritt og gastrisk, motorisk dysfunksjon, (se f.eks. Gyomber *et al*, *J Gastroenterol Hepatol.*, v11,922-927 (1996); Quack I *et al BMC Gastroenterol* v18,24 (2005); Cuzzocrea S, *et al.*, "5-Lipoxygenase modulates colitis through the regulation of adhesion molecule

expression and neutrophil migration", *Lab Invest.* juni 2005;85(6):808-22); (xviii) nyresykdommer, som omfatter for eksempel glomerulonefritt, cyklosporin-indusert nefrotoksisitet (iskemi-reperfusjon) (se f.eks. Guasch *et al Kidney Int.*,v56, 261-267; Butterly *et al*, v 57, 2586-2593 (2000); Guasch A *et al*. "MK-591 acutely restores glomerular size selectivity and reduces proteinuria in human glomerulonephritis", *Kidney Int.* 1999;56:261-7; Butterly DW *et al*. "A role for leukotrienes in cyklosporine nephrotoxicity", *Kidney Int.* 2000;57:2586-93); (xix) forebygging eller behandling av akutt eller kronisk nyreinsuffiens (se f.eks. Maccarron M, et al., "Activation of 5-lipoxygenase and related cell membrane lipoperoxidation in hemodialysis pasients", *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1991-6); (xx) diabetes type II (se f.eks. Valdivielso *et al*, v16, 85-94 (2003); (xxi) reduserer de inflammatoriske aspekter ved akutte infeksjoner i ett eller flere faste organer eller vev, så som akutt pyelonefritt i nyre (se f.eks. Tardif M, *et al.*, L-651,392, "A potent leukotriene inhibitor, controls inflammatory process in Escherichia coli pyelonephritis", *Antimicrob Agents Chemother.* juli 1994;38(7):1555-60); (xxii) forebygging eller behandling av akutte eller kroniske lidelser som involverer rekruttering eller aktivering av eosinofiler (se f.eks. Quack I, *et al*. "Eosinophilic gastroenteritis in a young girl - long term remission under montelukast", *BMC Gastroenterol.*, 2005;5:24; (xxiii) forebygging eller behandling av akutt eller kronisk, erosiv sykdom eller motorisk dysfunksjon i mage/tarm-kanalen, som er forårsaket av ikke-steroide, anti-inflammatoriske medikamenter (inkludert selektive eller ikke-selektive cyklooksygenase -1 eller -2-inhibitorer) (se f.eks. Marusova IB, *et al.*, "Potential gastroprotective effect of a CysLT1 receptor blocker sodium montelukast in aspirin-induced lesions of the rat stomach mucosa", *Exp Klin Farmacol*, 2002;65:16-8 og 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) og Martin St *et al.*, "Gastric motor dysfunction: is eosinophilic mural gastritis a causative factor?", *Eur J Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, 17:983-6; (xxiv) behandling av diabetes type II (se f.eks. Valdivielso JM, *et al.*, "Inhibition of 5-lipoxygenase activating protein reduces proteinuria in diabetic rats", *J Nephrol.* jan-feb 2003;16(1):85-94; Parlapiano C, *et al.*, "The relationship between glycated hemoglobin and polymorphonuclear leukocyte leukotriene B4 release in people with diabetes mellitus", *Diabetes Res Clin Pract.* okt. 1999;46(1):43-5; (xxv)

behandling av metabolske syndromer, som omfatter for eksempel familiær middelhavsfeber (se f.eks. Bentancur AG, *et al.*, "Urine leukotriene B4 in familial Mediterranean fever", *Clin Exp Rheumatol*. jul-aug 2004;22(4 Suppl 34):S56-8; og (xxvi) behandling av hepatorenalt syndrom (se f.eks. Capella GL., "Anti-leukotriene drugs in the prevention and treatment of hepatorenal syndrome", *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003 Apr;68(4):263-5].

[00149] Flere inhibitorer av FLAP er beskrevet (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; Hakonarson, *JAMA*, 293(18):2245-56, 2005).

Identifisering av inhibitorer av leukotrien-synteseveien

[00150] Utvikling og testing av nye FLAP-inhibitorer som er effektive enten alene eller i kombinasjon med andre medikamenter og som resulterer i minimale bivirkninger, vil være fordelaktig for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser. Inhibitorer av leukotrien-synteseveien, som er beskrevet her, kan rettes mot et hvilket som helst trinn av synteseveien, for å forhindre eller redusere produksjonen av leukotriener. Slike leukotriensyntese-inhibitorer kan for eksempel virke inhiberende på nivået av FLAP eller 5-LO og derved minimere produksjonen av forskjellige produkter i leukotrien-synteseveien, hvilket reduserer mengden av slike forbindelser som er tilgjengelige i cellen. Leukotriensyntese-inhibitorer kan identifiseres på bakgrunn av deres evne til å bindes til proteiner i leukotrien-synteseveien. Eksempelvis kan FLAP-inhibitorer identifiseres på bakgrunn av deres binding til FLAP.

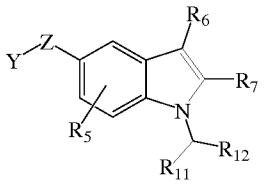
Forbindelser

Forbindelser ifølge Formel (G):

[00151] Forbindelser med Formel (G), farmasøytisk akseptable salter, farmasøytisk akseptable N-oksider, farmasøytisk aktive metabolitter, farmasøytisk akseptable prodrugs og farmasøytisk akseptable solvater derav, antagoniserer eller inhiberer FLAP og kan anvendes for å behandle pasienter som lider av leukotrien-

avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, som omfatter, men ikke er begrenset til, astma, myokardinfarkt, kreft og inflammatoriske tilstander.

[00152] Formel (G) er som følger:



(G)

hvor

Z er valgt fra $[C(R_2)_2]_n[C(R_1)_2]_m$ O, $O[C(R_1)_2]_m$ $[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_n$ eller $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$, hvor hver R_1 er uavhengig valgt fra H eller en eventuelt substituert, lavere alkyl, og to R_1 på samme karbon kan sammen danne en karbonyl (=O); og hver R_2 er uavhengig valgt fra H, OH eller en eventuelt substituert, lavere alkyl, og to R_2 på samme karbon kan sammen danne en karbonyl (=O); m er 0, 1 eller 2; hver n er uavhengig valgt fra 0, 1, 2 eller 3;

Y er H eller (substituert eller usubstituert heteroaryl);

hvor hver substituent på Y eller Z er $(L_sR_s)_j$, hvor hver L_s er uavhengig valgt fra en binding, -O-, substituert eller usubstituert C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, -C_1-C_6 fluoralkyl, substituert eller usubstituert heteroaryl, substituert eller usubstituert aryl eller substituert eller usubstituert, heterocyklisk gruppe; og hver R_s er uavhengig valgt fra H, $-S(=O)_2NH_2$, substituert eller usubstituert, lavere alkyl, substituert eller usubstituert, lavere cykloalkyl, -C_1-C_6 fluoralkyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl eller substituert eller usubstituert heteroalkyl; hvor j er 0, 1, 2, 3 eller 4;

R_6 er H, L_2-(substituert eller usubstituert alkyl), L_2-(substituert eller usubstituert cykloalkyl), L_2-(substituert eller usubstituert alkenyl), L_2-(substituert eller usubstituert cykloalkenyl), L_2-(substituert eller usubstituert, heterocyklisk gruppe), L_2-(substituert eller usubstituert heteroaryl) eller L_2-(substituert eller usubstituert aryl), hvor L_2 er en binding, S, -S(=O), $-S(=O)_2$, C(O);

R_7 er L_3-X-L_4-G_1, hvor

L_3 er en substituert eller usubstituert alkyl;

X er en binding, O, -C(=O), $-CR_9(OR_9)$, $-C(O)NR_9$;

L_4 er en binding eller en substituert eller usubstituert alkyl;

G_1 er H,

-C(O)NHS(=O)$_2$R$_8$,

-C(O)NR$_9$C(=NR$_{10}$)N(R$_9$)$_2$, -C(O)NR$_9$C(=CR$_{10}$)N(R$_9$)$_2$, -CO$_2$R$_9$,

-C(O)R$_9$, -CON(R$_9$)$_2$ eller -L_5-(substituert eller usubstituert aryl), hvor L_5 er -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O,

-O(O)CNH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O eller -OC(O);

R_5 er H;

R_{11} er L_7-L_{10}-G_6, hvor L_7 er en binding eller (substituert eller usubstituert C_1-C_6 alkyl); L_{10} er en binding, (substituert eller usubstituert heteroaryl) eller (substituert eller usubstituert aryl);

G_6 er W-G_7, hvor W er (substituert eller usubstituert, heterocyklisk gruppe), (substituert eller usubstituert aryl) eller en (substituert eller usubstituert heteroaryl) og G_7 er H, -L_5-(substituert eller usubstituert heteroalkyl), -L_5-(substituert eller usubstituert heteroaryl), -L_5-(substituert eller usubstituert, heterocyklisk gruppe) eller -L_5-(substituert eller usubstituert aryl), hvor L_5 er en binding, -O-;

forutsatt at R_{11} omfatter minst én (usubstituert eller substituert) aromatisk gruppe og minst én (usubstituert eller substituert) cyklisk gruppe, hvor den (usubstituerte eller substituerte) cykliske gruppen er en (usubstituert eller substituert) heterocyklisk gruppe eller en (usubstituert eller substituert) heteroarylgruppe;

R_{12} er H, (substituert eller usubstituert C_1-C_6 alkyl), eller aktiv metabolitt eller solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt eller et farmasøytisk akseptabelt prodrug derav.

I en ytterligere eller alternativ utførelser er "G" (for eksempel G_1, G_5, G_6, G_7) L_{20}-Q, hvor L_{20} er en enzymatisk spaltbar forbindelsesgruppe og Q er et medikament eller en affinitetsdel. I en ytterligere eller alternativ utførelsesformer innbefatter medikamentet bare som eksempel leukotrienreseptorantagonister og antiinflammatoriske midler. I en ytterligere eller alternativ utførelse inkluderer leukotrienreceptorantagonister, men er ikke begrenset til, CysLT1 / CysLT2-dobbeltantagonister og CysLT1-antagonister. I en ytterligere eller alternativ utførelsesform tillater affinitetsdelen stedsspesifikk binding og inkluderer, men er ikke begrenset til, antistoffer, antistoffragmenter, DNA, RNA, siRNA og ligander.

I en ytterligere eller alternativ utførelsesform er "G" -gruppen (f.eks. G_1, G_5, G_6, G_7) med en hvilken som helst formel (G), formel (GI) eller formel (G-II) en hvilken som helst gruppe som brukes til å skreddersy de fysikalske og biologiske egenskapene til molekylet. Slik skreddersøm/modifikasjoner oppnås ved anvendelse av grupper som modulerer surhet, basisitet, lipofilitet, oppløselighet og andre fysikalske egenskaper til molekylet. De fysikalske og biologiske egenskapene som moduleres av slike modifikasjoner på "G" inkluderer, bare som eksempel, oppløselighet, *in vivo* absorpsjon og *in vivo* metabolisme. I tillegg kan *in vivo* metabolisme innbefatte, kun som eksempel, å kontrollere *in vivo* PK-egenskaper, off-target-aktiviter, potensiell toksisitet assosiert med cypP450-interaksjoner, medikament-interaksjoner. Videre tillater modifikasjoner på "G" skreddersøm av *in vivo*-effekten av forbindelsen gjennom moduleringen av, for eksempel, spesifikk og ikke-spesifikk proteinbinding til plasmaproteiner og lipider og vevsfordeling *in vivo*. I tillegg tillater slik skreddersøm/ modifikasjoner på "G" utforming av forbindelser selektive for 5-lipoksygenase-aktiverende protein over andre proteiner. I en ytterligere eller alternativ utførelse er "G" L_{20}-Q, hvor L_{20} er en enzymatisk spaltbar forbindelsesgruppe og Q er et medikament, eller en affinitetsdel. I en ytterligere eller alternativ utførelsesform innbefatter medikamentet bare som eksempel leukotrienreseptorantagonister og antiinflammatoriske midler. I en ytterligere eller alternativ utførelse inkluderer leukotrienreceptorantagonister, men er ikke begrenset til, CysLT1 / CysLT2-dobbeltantagonister og CysLT1-antagonister. I en ytterligere eller alternativ utførelsesform tillater affinitetsdelen stedsspesifik binding og inkluderer, men er ikke begrenset til, antistoffer, antistoffragmenter, DNA, RNA, siRNA og ligander.

I en ytterligere eller alternativ utførelsesform er "G" -gruppen (for eksempel G_1, G_5, G_6, G_7) en hvilken som helst gruppe som brukes til å skreddersy molekylets fysikalske og biologiske egenskaper. Slik skreddersøm/ modifikasjoner oppnås ved anvendelse av grupper som modulerer surhet, basisitet, lipofilitet, oppløselighet og andre fysikalske egenskaper til molekylet. De fysikalske og biologiske egenskapene som moduleres av slike modifikasjoner på "G" inkluderer, bare som eksempel, oppløselighet, *in vivo* absorpsjon og *in vivo* metabolisme. I tillegg kan *in vivo* metabolisme innbefatte, kun som eksempel, å kontrollere *in vivo* PK-egenskaper, off-target-aktivitet, potensiell toksisitet assosiert med cypP450-interaksjoner, medikament-interaksjoner. Videre tillater modifikasjoner på "G"

skreddersøm av *in vivo*-effekten av forbindelsen gjennom moduleringen av, for eksempel, spesifikk og ikke-spesifikk proteinbinding til plasmaproteiner og lipider og vevsfordeling *in vivo*. I tillegg tillater slik skreddersøm/ modifikasjoner på "G" utformingen av forbindelser selektive for 5-lipoksygenase-aktiverende protein over andre proteiner.

En hvilken som helst kombinasjon av gruppene beskrevet over for de forskjellige variabler er omtalt her. Det er underforstått at substituenter og substitusjonsmønstre på forbindelsene som er tilveiebrakt her, kan velges av en fagmann på området for å tilveiebringe forbindelser som er kjemisk stabile og som kan syntetiseres ved hjelp av kjente teknikker, samt de som er angitt her.

[00153] For enhver og alle utførelsesformer (som f.eks. Formel (G), Formel (G-I) og Formel (G-II)) kan substituenter velges fra en underklasse av de oppgitte alternativer. I noen utførelsesformer er for eksempel Z lik $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$.

[00154] I andre eller alternative utførelsesformer er Y -(substituert eller usubstituert heteroaryl) eller -(substituert eller usubstituert aryl) og G_6 er W-G_7.

[00155] I andre eller alternative utførelsesformer er Y -(substituert eller usubstituert heteroaryl).

[00156] I andre eller alternative utførelsesformer er Y pyridinyl, hvor Y er substituert eller usubstituert.

[00157] I andre eller alternative utførelsesformer er Y valgt fra gruppen som består av pyridinyl eller kinolinyl, hvor Y er substituert eller usubstituert.

[00158] I andre eller alternative utførelsesformer er R_6 lik L_2-(substituert eller usubstituert alkyl) eller L_2-(substituert eller usubstituert cykloalkyl), L_2-(substituert eller usubstituert aryl), hvor L_2 er en binding, O, S, $-S(O)_2$, -C(O) eller substituert eller usubstituert alkyl.

[00159] I andre eller alternative utførelsesformer er X en binding, O, -C(=O), $-CR_9(OR_9)$, S, -S(=O), $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$.

[00160] I andre eller alternative utførelsesformer er G_1 tetrazolyl, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$.

[00161] I andre eller alternative utførelsesformer er L_3 usubstituert alkyl; X er en binding; L_4 er en binding; og G_1 er -C(O)OR_9.

[00162] I andre eller alternative utførelsesformer er R_9 lik H eller usubstituert alkyl.

[00163] I andre eller alternative utførelsesformer er L_{10} en substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl og G_6 er W-G_7, hvor W er substituert eller usubstituert heteroaryl, substituert eller usubstituert, heterocyklisk gruppe.

[00164] I andre eller alternative utførelsesformer er L_{10} en substituert eller usubstituert aryl.

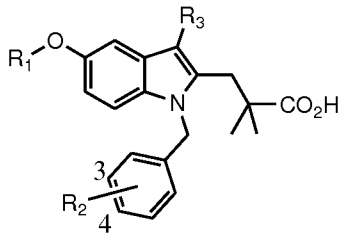
[00165] I andre eller alternative utførelsesformer er L_3 usubstituert alkyl; X er en binding; L_4 er en binding; og G_1 er -OR_9.

[00166] I andre eller alternative utførelsesformer er G_1 lik W-G_5, hvor W er en substituert eller usubstituert, heterocyklisk gruppe eller substituert eller usubstituert heteroaryl.

[00167] En hvilken som helst kombinasjon av gruppene som er beskrevet ovenfor for de forskjellige variabler, er her tatt i betraktning. Det er underforstått at substituenter og substitusjonsmønstre for forbindelsene som er tilveiebrakt her, kan velges av en fagmann på området, for å tilveiebringe forbindelser som er kjemisk stabile og som kan syntetiseres ved metoder som er kjente innen faget, så vel som ved metodene som er angitt her.

[00168] Ytterligere utførelsesformer ifølge Formel (G) omfatter, forbindelser som er vist i Figur 8-11 og i Tabell 2.

Tabell 2. N-(aryl-heteroaryl)-indoler og N-(aryl-heterocykel)-indoler



Forb. nr.	R_1	Stilling	R_2	R_3	M+H
2-107	5-metyl-pyridin-2-ylmetyl	4	2-etoksypyridin-5-yl	2-metyl-2-propyltio	639

Syntetisering av forbindelser

[00169] Forbindelsen med Formel (G), (3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107), beskrevet i forrige del, kan syntetiseres ved anvendelse av standard syntesemetoder som er kjente for fagfolk på området, eller ved anvendelse av metoder som er kjente innen faget, i kombinasjon med metoder som er beskrevet her. Dessuten kan løsningsmidler, temperaturer og andre reaksjonsbetingelser som er presentert her, variere på bakgrunn av fagkyndiges valg.

[00170] Utgangsmaterialet som blir anvendt for syntetisering av forbindelsene med Formel (G), (3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107), beskrevet i forrige del, kan syntetiseres eller anskaffes fra kommersielle kilder Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) eller Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Forbindelsene som er beskrevet her, og andre beslektede forbindelser som har forskjellige substituenter, kan syntetiseres ved anvendelse av metoder og materialer som er kjente for fagfolk på området, så som beskrevet i for eksempel March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4 utgave, (Wiley 1992); Carey og Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4. utgave, vol. A og B (Plenum 2000, 2001) og Greene and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3. utgave, (Wiley 1999) Generelle metoder for fremstilling av forbindelser som beskrevet her, kan avledes fra kjente reaksjoner innen faget, og reaksjonene kan modifiseres ved anvendelse av passende reagenser og betingelser, som er velkjente for fagfolk, for innføring av de forskjellige grupper som foreligger i formlene som er angitt her. Som en retningslinje kan de følgende syntesemetoder anvendes.

Dannelse av kovalente bindinger ved reaksjon mellom en elektrofil og en nukleofil

[00171] Forbindelsene som er beskrevet her, kan modifiseres ved anvendelse av forskjellige elektrofiler eller nukleofiler for å danne nye funksjonelle grupper eller

substituenter. I Tabell 5, som har tittelen “Eksempler på kovalente bindinger og forløpere for disse”, angis utvalgte eksempler på kovalente bindinger og prekursorer for funksjonelle grupper som dannes, og tabellen kan anvendes som en guide for spekteret av kombinasjoner av elektrofiler og nukleofiler som er tilgjengelig. Prekursorer for funksjonelle grupper er vist som elektrofile grupper og nukleofile grupper.

Tabell 5: Eksempler på kovalente bindinger og forløpere for disse

Produkt v/ kovalent binding	Elektrofil	Nukleofil
Karboksamider	Aktiverte estere	aminer/aniliner
Karboksamider	acylazider	aminer/aniliner
Karboksamider	acylhalogenider	aminer/aniliner
Estere	acylhalogenider	alkoholer/fenoler
Estere	acyl nitriler	alkoholer/fenoler
Karboksamider	acyl nitriler	aminer/aniliner
Iminer	Aldehyder	aminer/aniliner
Hydrazoner	aldehyder eller ketoner	Hydraziner
Oksimer	aldehyder eller ketoner	Hydroksylaminer
Alkylaminer	alkylhalogenider	aminer/aniliner
Estere	alkylhalogenider	karboksylsyrer
Tioetere	alkylhalogenider	Tioler
Etere	alkylhalogenider	alkoholer/fenoler
Tioetere	alkylsulfonater	Tioler
Estere	alkylsulfonater	karboksylsyrer
Etere	alkylsulfonater	alkoholer/fenoler
Estere	Anhydrider	alkoholer/fenoler
Karboksamider	Anhydrider	aminer/aniliner
Tiofenoler	arylhalogenider	Tioler
Arylaminer	arylhalogenider	Aminer
Tioetere	Azindiner	Tioler
Boronatestere	Boronater	Glykoler
Karboksamider	karboksylsyrer	aminer/aniliner
Estere	karboksylsyrer	Alkoholer
hydraziner	Hydrazider	karboksylsyrer
N-acylurea-forb. eller anhydrider	karbodiimider	karboksylsyrer
Estere	diazoalkaner	karboksylsyrer
Tioetere	Epoksider	Tioler
Tioetere	halogenacetamider	Tioler
Ammotriaziner	halogentriaziner	aminer/aniliner
Triazinyletere	halogentriaziner	alkoholer/fenoler
Amidiner	imidoestere	aminer/aniliner
Urea-forb.	Isocyanater	aminer/aniliner
Uretaner	Isocyanater	alkoholer/fenoler

Tiourea-forb.	isotiocyanater	aminer/aniliner
Tioetere	Maleimider	Tioler
Fosfittestere	fosforamiditter	Alkoholer
Silyletere	silylhalogenider	Alkoholer
Alkylaminer	sulfonatestere	aminer/aniliner
Tioetere	sulfonatestere	Tioler
Estere	sulfonatestere	karboksylsyrer
Etere	sulfonatestere	Alkoholer
Sulfonamider	sulfonylhalogenider	aminer/aniliner
Sulfonatestere	sulfonylhalogenider	fenoler/alkoholer

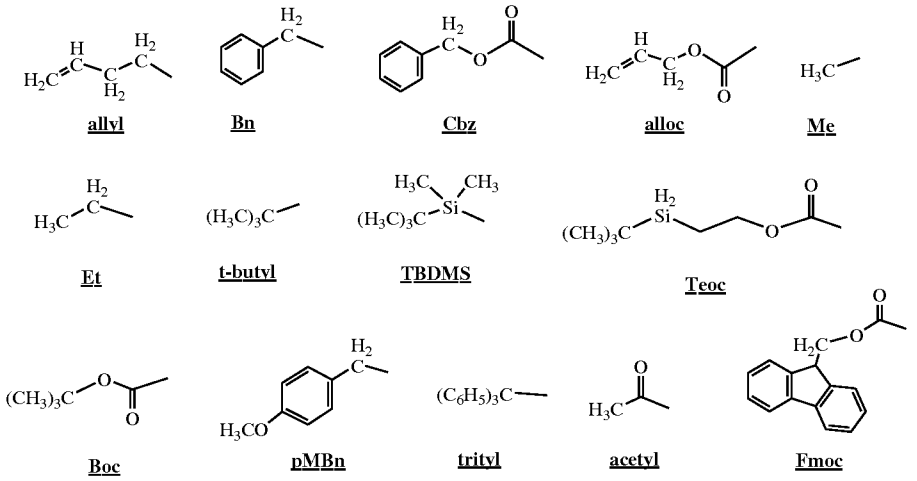
Anvendelse av beskyttelsesgrupper

[00172] I reaksjonene som er beskrevet, kan det være nødvendig å beskytte reaktive funksjonelle grupper, for eksempel hydroksy-, amino-, imino-, tio- eller karboksygrupper, hvor disse er ønsket i sluttproduktet, for å unngå uønsket deltakelse i reaksjonene. Beskyttelsesgrupper blir anvendt for å blokkere noen av eller alle de reaktive grupper og forhindre at slike grupper deltar i kjemiske reaksjoner inntil beskyttelsesgruppen er fjernet. Det er foretrukket at hver beskyttesesgruppe kan fjernes på forskjellig måte. Beskyttelsesgrupper som blir avspaltet under fullstendig disparate reaksjonsbetingelser, oppfyller krav om differensiell fjerning. Beskyttelsesgrupper kan fjernes med syre, base og hydrogenolyse. Grupper så som trityl, dimetoksytrityl, acetal og t-butyldimetylsilyl er syrelabile og kan anvendes for å beskytte karboksy- og hydroksy-reaktive grupper i nærvær av aminogrupper som er beskyttet med Cbz-grupper, som kan fjernes ved hydrogenolyse, og Fmoc-grupper, som er baselabile. Karboksylsyre-grupper og hydroksy-reaktive grupper kan blokkeres med baselabile grupper, så som, men ikke begrenset til, metyl, etyl og acetyl, i nærvær av aminer som er blokkert med syrelabile grupper, så som t-butylkarbamat, eller med karbamater som er både syre- og basestabile, men som kan fjernes ved hydrolyse.

[00173] Karboksylsyre-grupper og hydroksy-reaktive grupper kan også blokkeres med hydrolytisk fjernbare beskyttelsesgrupper, så som benzyl, mens amingrupper som kan hydrogenbindes til syrer, kan blokkeres med baselabile grupper, så som Fmoc. Reaktive karboksylsyre-grupper kan beskyttes ved omdanning til enkle esterforbindelser som eksemplifisert her, eller de kan blokkeres med oksidativt fjernbare beskyttelsesgrupper, så som 2,4-dimetoksybenzyl, mens samtidig foreliggende aminogrupper kan blokkeres med fluorid-labile silylkarbamater.

[00174] Allyl-blokkerende grupper er anvendelige i nærvær av syre- og base-beskyttelsesgrupper, siden de førstnevnte er stabile og kan fjernes ved anvendelse av metall- eller pi-syre-katalysatorer. En allyl-blokkert karboksylsyre kan for eksempel avbeskyttes ved en Pd_0-katalysert reaksjon i nærvær av syre-labile t-butylkarbamat- eller base-labile acetat-amin-beskyttelsesgrupper. En annen form for beskyttelsesgruppe er en harpiks som en forbindelse eller et mellomprodukt kan være bundet til. Så lenge residuet er bundet til harpiksen, er den funksjonelle gruppen blokkert og kan ikke reagere. Straks den blir frigjort fra harpiksen, kan den funksjonelle gruppen reagere.

[00175] Typiske blokkeringsgrupper/beskyttelsesgrupper kan velges fra:



[00176] Andre beskyttelsesgrupper, pluss en detaljert beskrivelse av metoder som er anvendelige ved dannelse av beskyttelsesgrupper og fjerning av disse, er beskrevet i Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. utgave, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, og i Kocienski, Protective Groups, Tieme Verlag, New York, NY, 1994.

[00177] Indolholdige forbindelser kan fremstilles ved anvendelse av standard litteraturprosedyrer, så som de som finnes i Katritzky, "Handbook of Heterocyclic Chemistry" Pergamon Press, Oxford, 1986; Pindur *et al*, *J. Heterocyclic Chem.*, vol 25, 1, 1987, og Robinson "The Fisher Indole Synthesis", John Wiley & Sons, Chichester, New York, 1982t.

[00178] Eksempel på syntese av indol-forbindelser med Formel (G), (3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av

forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107), er vist i Reaksjonsskjema I i Figur 1, hvor et 4-substituert anilin (I-1) kan omdannes til det tilsvarende hydrazin (I-2) ved anvendelse av standardmetodikk. Omsetning av hydrazin (I-2) med et passende substituert keton (I-3) under standardbetingelser for Fisher-indolisering, gir indolen (I-4). Indol (I-6) resultater fra N-alkylering av (I-4) med et benzylhalogenid (I-5) (eller tosylat (OT) eller mesylat (OM)) i et løsningsmiddel, så som tetrahydrofuran (THF) eller dimetylformamid (DMF), i nærvær av en base så som NaH. I tilfeller hvor 5-substituenten på indolringen er metoksy (dvs. Z er MeO), kan metylgruppen fjernes under standardbetingelser, for eksempel ved anvendelse av BBr_3, i et løsningsmiddel så som CH_2Cl_2, hvilket gir fenolen (I-7). Denne fenolen kan alkyleres ved anvendelse av en elektrofil (YX), hvilket gir det alkylerte produkt (I-8). I tilfeller hvor 5-substituenten på indolringen er for eksempel et halogenid eller triflat (OTf; I-7), kan det imidlertid kobles med en rekke reagenser ved anvendelse av standard, metall-medierte koblingsreaksjoner som er velkjente for fagfolk på området organisk syntese, hvilket gir alternative forbindelser med struktur (I-6). Slik kjemi er beskrevet i Comprehensive Organometallic Chemistry II, vol 12, Pergamon, red. Abel, Stone og Wilkinson. Z-substitutenten på indolen (I-6) kan modifiseres ytterligere ved anvendelse av standard kjemiprosedyrer. Når R_7 eller R_6 er brom eller jod, tillater dessuten standard krysskoblingsreaksjoner innføring av en rekke funksjonelle grupper ved anvendelse av prosedyrer som er velkjente innenfor området organisk syntese. Når R_7 er H, er det videre mulig, under visse betingelser, med regioselektiv litiering ved anvendelse av en sterk base, så som nBuLi, og deretter kondensere anionet med en elektrofil for å innføre substituenter ved C-2 (se Hasan *et al*, *J. Org. Chem.*, 46, 157-164, 1981).

[00179] Et annet eksempel på en tilnærmingsmetode for syntetisering av forbindelser med Formel (G), (3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107),er vist i Reaksjonsskjema II i Figur 2. Med utgangspunkt i hydrazinet I-2 gir N-alkylering med et benzylhalogenid (eller tosylat eller mesylat; I-5) ved anvendelse av betingelsene som er beskrevet ovenfor,

hydrazin-derivatet (II-1). Omsetning med et passende substituert keton (I-3) ved anvendelse av standardbetingelser for Fisher-indolisering, gir indolen (I-6).

[00180] Et annet eksempel på en tilnærmingsmetode for syntetisering av forbindelser med Formel (G), (3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107), er vist i Reaksjonsskjema III i Figur 2, hvor 3-H-indoler (III-1) kan fremstilles direkte ved anvendelse av metodene som er beskrevet ovenfor, eller alternativt kan de fremstilles fra 3-tioindoler ved behandling med fuktig $AlCl_3$ i et løsningsmiddel, så som CH_2Cl_2. Funksjonalisering i 3-stilling kan utføres ved anvendelse av en rekke reaksjoner og prosedyrer for innføring av et bredt spekter av substituenter. Eksempelvis muliggjør acylering ved anvendelse av et syreklorid (eller anhydrid) i nærvær av en Lewis-syre, så som $AlCl_3$, innføring av acylgrupper (I-6; R_6 = C(O)R') se Murakami *et al. Heterocycles*, v14, 1939-1941, 1980. Med utgangspunkt i (III-1) og ved anvendelse av for eksempel sulfenklorider ("sulfenic chlorides") i et egnet løsningsmiddel, kan det fremstilles forbindelser med den generelle struktur (III-2), hvor R_6 er SR" (Raban, *J.Org. Chem.*, v45, 1688, 1980). Det kan utføres lignende kjemi ved anvendelse av indol (III-3), eller alternativt kan diarlydisulfider, i nærvær av en base så som NaH i DMF, anvendes for å danne (III-4) (Atkinson *et al*, *Synthesis*, 480-481, 1988). Reaksjonen mellom elektronfattige olefiner og 3-H-indoler (III-1) eller (III-3) i nærvær av en Lewis-syre (så som $Yb(OTf)_3,3H_2O$), muliggjør innføring av 3-alkylsubstituenter med den generelle struktur (III-2) eller (III-4) (hvor R_6 er en substituert alkylgruppe; se Harrington og Kerr, *Synlett*, 1047-1048, 1996). Alternativt kan indol (III-3) omsettes med benzyl-derivater (I-5) i varm DMF, hvilket gir (III-4), hvor R_6 er en substituert benzylgruppe (Jacobs *et al*, *J. Med. Chem.*, v36, 394-409, 1993).

Ytterligere syntese av indol-forbindelser og forbindelser av indol-type

[00181] Ytterligere eksempler på syntesestrategi mot indol-skjeletter eller indol-lignende skjeletter for forbindelser med Formel (G), (3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av

forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107), omfatter modifisering av forskjellige indolsynteser, som omfatter, men ikke er begrenset til; Batcho-Leimgrubers indolsyntese, Reisserts indolsyntese, Hegedus indolsyntese, Fukuyamas indolsyntese, Sugasawas indolsyntese, Bischlers indolsyntese, Gassmans indolsyntese, Fischers indolsyntese, Japp-Klingemanns indolsyntese, Buchwalds indolsyntese, Larocks indolsyntese, Bartolis indolsyntese, Castros indolsyntese, Hemetsbergers indolsyntese, Mori-Bans indolsyntese, Madelungs indolsyntese, Nenitzescus indolsyntese og andre, ikke navngitte reaksjoner. Eksempler på slike syntesemetoder er vist i Figur 3-7.

Ytterligere former av forbindelsen

[00182] 3-[3-tert-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) kan fremstilles som et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt (som er en type farmasøytisk akseptabelt salt) ved omsetning av den frie baseformen av forbindelsen med en farmasøytisk akseptabel uorganisk eller organisk syre, som omfatter, men ikke er begrenset til, uorganiske syrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, metafosforsyre; og organiske syrer så som eddiksyre, propionsyre, heksansyre, cyklopentanpropionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, melkesyre, malonsyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, fumarsyre, p-toluensulfonsyre, vinsyre, trifluoreddiksyre, sitronsyre, benzosyre, 3-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, kanelsyre, mandelsyre, arylsulfonsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, 1,2-etandisulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, benzensulfonsyre, 2-naftalensulfonsyre, 4-metylbicyklo-[2.2.2]okt-2-en-1-karboksylsyre, glukoheptonsyre, 4,4'-metylenbis-(3-hydroksy-2-en-1 -karboksylsyre), 3-fenylpropionsyre, trimetyleddiksyre, tertiær butyleddiksyre, laurylsvovelsyre, glukonsyre, glutaminsyre, hydroksynaftosyre, salicylsyre, stearinsyre og mukonsyre.

[00183] Alternativt kan 3-[3-tert-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) fremstilles som et farmasøytisk akseptabelt baseaddisjonssalt (som er en type farmasøytisk akseptabelt salt) ved omsetning av den frie syreformen av

forbindelsen med en farmasøytisk akseptabel uorganisk eller organisk base, som omfatter, men ikke er begrenset til, organiske baser så som etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metylglukamin, og uorganiske baser så som aluminiumhydroksid, kalsiumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumkarbonat, natriumhydroksid.

[00184] 3-[3-tert-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) kan fremstilles som et farmasøytisk akseptabelt salt som dannes når et surt proton som foreligger i den opprinnelige forbindelsen, enten blir erstattet med et metallion, for eksempel et alkalimetall-ion, en jordalkalimetall-ion eller et aluminium-ion; eller koordineres med en organisk base. Dessuten kan saltformene av de beskrevne forbindelser fremstilles ved anvendelse av salter av utgangsmaterialene eller mellom-produktene.

[00185] Det er underforstått at en henvisning til et farmasøytisk akseptabelt salt omfatter løsningsmiddeladdisjonsformer eller krystallformer av dette, spesielt solvater eller polymorfer. Solvater inneholder enten støkiometriske eller ikke-støkiometriske mengder av et løsningsmiddel og kan under krystalliserings-prosessen dannes med farmasøytisk akseptable løsningsmidler, så som vann, etanol. Hydrater blir dannet når løsningsmidlet er vann, og alkoholater blir dannet når løsningsmidlet er alkohol. Det er hensiktsmessig at solvater av 3-[3-tert-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) fremstilles eller dannes under prosessene som er beskrevet her. Eksempelvis er det hensiktsmessig at hydrater av forbindelsen 3-[3-tert-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) fremstilles ved omkrystallisering fra en vandig/organisk løsningsmiddelblanding, ved anvendelse av organiske løsningsmidler som omfatter, men ikke er begrenset til, dioksan, tetrahydrofuran eller metanol. Dessuten kan forbindelsene som er tilveiebrakt her, foreligge som usolvaterte, så vel som solvaterte former. Generelt blir de solvaterte former betraktet som ekvivalente med de usolvaterte former for formålene med forbindelsene og metodene som er tilveiebrakt her.

[00186] Forbindelser med Formel (G), ((3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre

(forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107)), kan foreligge som forskjellige former, som omfatter, amorfe former, oppmalte former og nanopartikkel-former. Dessuten omfatter forbindelser med Formel (G), ((3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107),), krystallinske former, også kjent som polymorfer. Polymorfer omfatter de forskjellige krystallarrangementer av en forbindelse med samme element-sammensetning. Polymorfer har vanligvis forskjellige røntgendiffraksjonsmønstre, infrarøde spektra, smeltepunkter, tetthet, hardhet, krystallform, optiske og elektriske egenskaper, stabilitet og løselighet. Forskjellige faktorer så som løsningsmidlet for omkrystallisering, krystalliserings-hastighet og lagringtemperatur, kan forårsake at én enkelt krystallform dominerer.

[00187] Forbindelsen med Formel (G), (3-[3-tert-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107)),) i ikke-oksidert form kan fremstilles fra N-oksider av forbindelser med Formel (G), (3-[3-tert-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107)), ved behandling med et reduksjonsmiddel, så som, men ikke begrenset til, svovel, svoveldioksid, trifenylfosfin, litiumborhydrid, natriumborhydrid, fosfortriklorid, tribromid eller lignende, i et egnet inert, organisk løsningsmiddel, så som acetonitril, etanol, vandig dioksan eller lignende, ved 0 til 80°C.

[00188] Forbindelser med Formel (G), ((3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107)), kan fremstilles som prodrugs. Prodrugs er generelt medikament-prekursorer som etter administrering til en pasient og påfølgende absorpsjon, blir omdannet til en aktiv forbindelse eller en mer aktiv forbindelse via en prosess, så som omdanning ved metabolisering. Noen prodrugs inneholder en kjemisk gruppe som gjør det mindre aktivt og/eller bedrer

løseligheten, eller en annen egenskap, til medikamentet. Straks den kjemiske gruppen på prodruget er avspaltet og/eller modifisert, er det aktive medikamentet dannet. Prodrugs er ofte anvendelige fordi de i noen situasjoner kan være lettere å administrere enn stam-medikamentet. De kan for eksempel være biotilgjengelige ved oral administrering, mens stam-medikamentet ikke er det. Prodrugs kan også ha bedre løselighet i farmasøytiske preparater enn de egentlige stam-medikamenter.

[00189] Prodrugs kan designes som reversible medikament-derivater, for anvendelse som modifisatorer for å forbedre medikament-transport til setespesifikt vev. Hittil har design av prodrugs hatt som mål å øke den effektive vannløselighet av den terapeutiske forbindelsen, for målretting til områder hvor vann er det viktigste løsningsmiddel. Se f.eks., 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 og 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 og V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 av The A.C.S. Symposium Series; og Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[00190] Dessuten kan prodrug-derivater av forbindelser med Formel (G), ((3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107)), fremstilles ved metoder som er kjente for fagfolk på området (for ytterligere detaljer se f.eks. Saulnier *et al.*, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 4, s. 1985). Eksempelvis kan passende prodrugs fremstilles ved omsetning av en ikke-derivatisert forbindelse ifølge hvilken som helst av Formel (G), ((3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107)), med et egnet karbamylerings-middel, så som, men ikke begrenset til, 1,1-acyloksyalkylkarbanokloridat, para-nitrofenylkarbonat eller

lignende. Prodrug-former av de her beskrevne forbindelser, hvor prodruget blir metabolisert *in vivo* til et derivat som angitt her, omfattes av kravene. Noen av de her beskrevne forbindelser kan faktisk være et prodrug for et annet derivat eller en annen aktiv forbindelse.

[00191] Seter på den aromatiske ringdelen av forbindelser med Formel (G), ((3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107)), kan være følsomme for forskjellige metabolske reaksjoner, derfor kan innføring av passende substituenter på de aromatiske ringstrukturene, som for eksempel halogenatomer, redusere, minimere eller eliminere denne metabolske banen.

[00192] Forbindelsene som er beskrevet her, kan isotop-merkes (f.eks. med en radio-isotop) eller på andre måter, som omfatter, men ikke er begrenset til, anvendelse av kromoforer eller fluorescerende grupper, bioluminescens-markører eller kjemiluminescens-markører. Forbindelsene med Formel (G), ((3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107)), kan ha ett eller flere stereosentre, og hvert senter kan forligge i R- eller S-konfigurasjon. Forbindelsene som er presentert her, omfatter alle diastereomere, enantiomere og epimere former, så vel som passende blandinger derav. Forbindelser med Formel (G), ((3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107)), kan fremstilles som individuelle stereoisomerer ved omsetning av en racemisk blanding av forbindelsen med et optisk aktivt oppløsningsmiddel, for å danne et par av diastereoisomere forbindelser, separering av diastereomerer og gjenvinning av de optisk rene enantiomerer. Oppløsning av enantiomerer kan utføres ved anvendelse av kovalente diastereomer-derivater av forbindelsene som er beskrevet her, men

dissosierbare komplekser er foretrukket (f.eks. krystallinske diastereomer-salter). Diastereomerene har ulike fysiske egenskaper (f.eks. smeltepunkter, kokepunkter, løslighet, reaktivitet osv.) og kan lett separeres ved utnyttelse av disse ulikhetene. Diastereomerene kan separeres ved kiral kromatografi eller fortrinnsvis ved separerings/oppløsnings-metoder som er basert på ulik løselighet. De optisk rene enantiomer blir deretter gjenvunnet, sammen med oppløsningsmidlet, på en hvilken som helst praktisk måte som ikke resulterer i racemisering. En mer detaljert beskrivelse av metodene som er anvendelige for oppløsning av stereoisomerer av forbindelser fra en racemisk blanding, kan finnes i Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

[00193] Dessuten kan forbindelsene og metodene som er tilveiebrakt her, foreligge som geometriske isomerer. Forbindelsene og metodene som er tilveiebrakt her, omfatter alle cis-, trans-, syn-, anti-, E- og Z-isomerer, så vel som passende blandinger av disse. I noen situasjoner kan forbindelser foreligge som tautomerer. Alle tautomerer omfattes av formlene som er beskrevet her, og tilveiebringes av forbindelser og metoder her. I ytterligere utførelsesformer av forbindelsene og metodene som er tilveiebrakt her, kan også blandinger av enantiomerer og/eller diastereoisomerer, som er et resultat av ett enkelt fremstillingstrinn, kombinasjon eller internomdanning, også være anvendelige for anvendelsene som er beskrevet her.

Administreringsmetoder

[00194] Egnede administreringsmetoder omfatter, men er ikke begrenset til, intravenøs, oral, rektal, parenteral, oftalmisk, pulmonal, transmukosal, transdermal, vaginal, nasal og topisk administrering, samt aerosol-administrering og øre-administrering. Dessuten omfatter parenteral administrering for eksempel intramuskulær, subkutan, intravenøs, intramedullær injeksjon, så vel som intratekal, direkte intraventrikulær, intraperitoneal, intralymfatisk og intranasal injeksjon.

[00195] Alternativt kan man administrere forbindelsen lokalt istedenfor systemisk, for eksempel via injeksjon av forbindelsen direkte inn i et organ, ofte i et depotpreparat eller en formulering med forlenget frigjøring. Slike langtidsvirkende

formuleringer kan administreres ved implantasjon (for eksempel subkutant eller intramuskulært) eller ved intramuskulær injeksjon. Videre kan man administrere medikamentet i et målrettet medikamentavleveringssystem, for eksempel i et liposom som er belagt med organspesifikt antistoff. Liposomene vil målrettes mot organet og tas selektivt opp av organet. Dessuten kan medikamentet gis i form av en formulering med rask frigjøring, i form av en formulering med forlenget frigjøring eller i form av en formulering med middels lang frigjøring.

Farmasøytisk preparat/formulering

[00196] Farmasøytiske preparater kan formuleres på konvensjonell måte ved anvendelse av én eller flere fysiologisk akseptable bærere, som omfatter tilsetningsmidler og hjelpestoffer som letter prosesseringen av de aktive forbindelser til preparater som kan anvendes farmasøytisk. Hensiktsmessig formulering er avhengig av den valgte administreringsmetode. Hvilken som helst av de velkjente metoder, bærere og hjelpestoffer som er egnet og anerkjent på området, kan anvendes. En oppsummering av farmasøytiske preparater som er beskrevet her, kan finnes i for eksempel *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19. utgave (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. og Lachman, L., red., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; og *Pharmaceutical Dosage Fo*rms *and Drug Delivery Systems*, 17. utgave (Lippincott Williams & Wilkins1999.

[00197] Det er her tilveiebrakt farmasøytiske preparater som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, og ett eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler, hjelpestoffer eller bærere. Dessuten kan forbindelsene som er beskrevet her, administreres som farmasøytiske preparater, ((3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk

akseptabelt solvat av forbindelse 2-107)), blir blandet med andre aktive bestanddeler, som i kombinasjonsterapi.

[00198] Et farmasøytisk preparat, slik det blir anvendt her, viser til en blanding av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107,, med andre kjemiske komponenter, så som bærere, stabiliseringsmidler, fortynningsmidler, dispergeringsmidler, suspenderingsmidler, fortykningsmidler og/eller hjelpestoffer. Det farmasøytiske preparatet letter administrering av forbindelsen til en organisme. Ved praktisering av anvendelsene for behandling eller anvendelse som er tilveiebrakt her, blir terapeutisk effektive mengder av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, som er tilveiebrakt her, administrert i et farmasøytisk preparat til et pattedyr som har en sykdom eller lidelse som skal behandles. Pattedyret er fortrinnsvis et menneske. En terapeutisk effektiv mengde kan variere sterkt, avhengig av alvorlighetsgraden av sykdommen, individets alder og relative helsetilstand, styrken av den anvendte forbindelsen og andre faktorer. Forbindelsene kan anvendes alene eller i kombinasjon med ett eller flere terapeutiske midler som komponenter av blandinger.

[00199] For intravenøs injeksjon kan 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-10,, formuleres i vandige løsninger, fortrinnsvis i fysiologisk forenlige buffere, så som Hanks løsning, Ringers løsning eller buffer med fysiologisk saltløsning. For transmukosal administrering blir penetrasjons-fremmere som er egnet for barrieren som skal gjennomtrenges, anvendt i formuleringen. Slike penetrasjonsfremmere er generelt kjente innen faget. For andre parenterale injeksjoner kan passende formuleringer omfatte vandige eller

ikke-vandige løsninger, fortrinnsvis med fysiologisk forenlige buffere eller hjelpestoffer. Slike hjelpestoffer er generelt kjente innen faget.

[00200] For oral administrering kan 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, enkelt formuleres ved å kombinere de aktive forbindelser med farmasøytisk akseptable bærere eller hjelpestoffer som er velkjente innen faget. Slike bærere gjør det mulig å formulere forbindelsene som er beskrevet her, til tabletter, pulvere, piller, drageer, kapsler, væsker, geler, siruper, eliksirer, oppslemminger, suspensjoner, for oralt inntak av en pasient som skal behandles.

[00201] Farmasøytiske preparater for oral anvendelse kan oppnås ved blanding av ett eller flere faste hjelpestoffer med én eller flere av forbindelsene som er beskrevet her, eventuelt oppmaling av den resulterende blandingen og bearbeiding av blandingen av granuler, etter tilsetning av egnede hjelpestoffer om ønskelig, for å oppnå tabletter eller dragee-kjerner. Egnede hjelpestoffer er spesielt fyllmidler, så som sukkere, inkludert laktose, sukrose, mannitol eller sorbitol; cellulose-preparater, som for eksempel maisstivelse, hvetestivelse, risstivelse, potetstivelse, gelatin, tragantgummi, metylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose; eller annet, så som polyvinylpyrrolidon (PVP eller povidon) eller kalsiumfosfat. Om ønskelig kan desintegreringsmidler tilsettes, så som kryssbundet natriumkryss-karmellose, polyvinylpyrrolidon, agar eller alginsyre eller et salt derav, så som natriumalginat.

[00202] Dragee-kjerner blir tilveiebrakt med egnet belegg. For dette formål kan det anvendes konsentrerte sukkerløsninger, som eventuelt kan inneholde gummi arabicum, talkum, polyvinylpyrrolidon, karbopolgel, polyetylenglykol og/eller titandioksid, lakkløsninger og egnede organiske løsningsmidler eller løsnings-middelblandinger. Fargestoffer eller pigmenter kan tilsettes tablettene eller dragee-belegg for identifisering eller for å karakterisere forskjellige kombinasjoner av doser av aktive forbindelser.

[00203] Farmasøytiske preparater som kan anvendes oralt, omfatter ”push-fit”-kapsler som er fremstilt av gelatin, så vel som myke, forseglede kapsler som er

fresmtilt av gelatin og en mykner, så som glycerol eller sorbitol. "Push-fit"-kapslene kan inneholde virkestoffene i blanding med fyllmiddel, så som laktose, bindemidler, så som stivelser, og/eller glattemidler, så som talkum eller magnesiumstearat, og eventuelt, stabiliseringsmidler. I myke kapsler kan de aktive forbindelser oppløses eller oppslemmes i egnede væsker, så som fete oljer, flytende parafin eller flytende polyetylenglykoler. Dessuten kan stabiliseringsmidler tilsettes. Alle formuleringer for oral administrering bør foreligge i doser som er egnet for slik administrering.

[00204] For bukkal eller sublingval administrering kan preparatene være i form av tabletter, sugetabletter eller geler som er formulert på konvensjonell måte. Parentale injeksjoner kan involvere bolus-injeksjon eller kontinuerlig infusjon. Formuleringer for injeksjon kan presenteres i enhetsdoseform, f.eks. i ampuller eller i flerdosebeholdere, med et tilsatt konserveringsmiddel. Det farmasøytiske preparatet ifølge hvilken som helst av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107)), kan være i en form som er egnet for parenteral injeksjon, så som sterile suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljebaserte eller vandige bærere, og kan inneholde formuleringsmidler så som suspenderingsmidler, stabiliserings-midler og/eller dispergeringsmidler. Farmasøytiske formuleringer for parenteral administrering omfatter vandige løsninger av de aktive forbindelser i vannløselig form. Dessuten kan suspensjoner av de aktive forbindelser fremstilles som passende oljebaserte injeksjonssuspensjoner. Egnede lipofile løsningsmidler eller vehikler omfatter fete oljer, så som sesamolje, eller syntetiske fettsyreestere, så som etyloleat, eller triglycerider eller liposomer. Vandige injeksjonssuspensjoner kan inneholde substanser som øker suspensjonens viskositet, så som natrium-karboksymetylcellulose, sorbitol eller dekstran. Eventuelt kan suspensjonen også inneholde egnede stabiliseringsmidler eller midler som øker løseligheten til forbindelsene, hvilket muliggjør fremstilling av meget konsentrerte løsninger. Alternativt kan den aktive bestanddel være i pulverform for rekonstituering med en egnet bærer, f.eks. sterilt, pyrogenfritt vann, før anvendelse.

[00205] 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, kan administreres topisk og kan formuleres til en rekke topisk administrerbare preparater, så som løsninger, suspensjoner, lotions, geler, pastaer, medisininsatte "sticks", balsamer, kremer eller salver. Slike farmasøytiske preparater kan inneholde solubiliseringsmidler, stabiliseringsmidler, tonisitets-økende midler, buffere og konserveringsmidler.

[00206] Formuleringer som er egnet for transdermal administrering av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107,, kan være transdermale avleveringsanordninger og transdermale avleveringsplastere og kan være lipofile emulsjoner eller bufrede, vandige løsninger, oppløst og/eller dispergert i en polymer eller et adhesiv. Slike plastere kan konstrueres for kontinuerlig, periodevis eller behovsstyrt avlevering av farmasøytiske midler. Videre kan transdermal avlevering av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107,, utføres ved hjelp av iontoforetiske plastere. Dessuten kan transdermale plastere tilveiebringe kontrollert avlevering av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, Absorpsjonshastigheten kan reduseres ved anvendelse av hastighetskontrollerende membraner eller ved å innkapsle forbindelsen i en polymermatriks eller gel. Omvendt kan absorpsjons-fremmere anvendes for å øke absorpsjonen. En absorpsjonsfremmer eller -bærer kan omfatte absorberbare, farmasøytisk akseptable løsningsmidler som letter passasjen gjennom huden. Transdermale anordninger kan for eksempel være en

bandasje som omfatter et baksideelement, et reservoar som inneholder forbindelsen, eventuelt med bærere, eventuelt en hastighetskontrollerende barriere for avlevering av forbindelsen til vertens hud i en kontrollert og forutbestemt hastighet over en lengre tidsperiode, og hjelpemidler for å feste anordningen til huden.

[00207] For administrering ved inhalering kan 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107,, være i form av en aerosol, en tåke eller et pulver. Det er hensiktsmessig å avlevere farmasøytiske preparater inneholdende 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, i form av en aerosolspray fra trykksatte pakninger eller en forstøver, ved anvendelse av et egnet drivmiddel, f.eks. diklordifluormetan, triklorfluormetan, diklortetrafluoretan, karbondioksid eller annen egnet gass. I tilfeller med en trykksatt aerosol kan doseenheten bestemmes ved å tilveiebringe en ventil som avleverer en oppmålt mengde. Det kan formuleres kapsler og patroner av for eksempel gelatin, for anvendelse i en inhalator eller insufflator, som inneholder en pulverblanding av forbindelsen og en egnet pulverbase, så som laktose eller stivelse.

[00208] 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, kan også formuleres som rektale preparater, så som klystér, rektalgeler, rektalskum, rektale aerosol-preparater, suppositorier, gelé-suppositorier eller retensjonsklystér, som inneholder konvensjonelle suppositoriumbaser, så som kakaosmør eller andre glycerider, så vel som syntetiske polymerer, så som polyvinylpyrrolidon, PEG. I suppositoriumformer av preparatene blir først en lavtsmeltende voks, som omfatter, men ikke er begrenset

til, en blanding av fettsyreglycerider, smeltet, eventuelt i kombinasjon med kakaosmør.

[00209] Farmasøytiske preparater kan formuleres på konvensjonell måte ved anvendelse av én eller flere fysiologisk akseptable bærere, som omfatter tilsetningsmidler og hjelpestoffer som letter prosesseringen av de aktive forbindelser til preparater som kan anvendes farmasøytisk. Hensiktsmessig formulering er avhengig av den valgte administreringsmetoden. Hvilken som helst av de velkjente metoder, bærere og hjelpestoffer som er egnede og anerkjente innen faget, kan anvendes. Farmasøytiske preparater som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, kan fremstilles på konvensjonell måte, for eksempel ved hjelp av prosesser som innebærer konvensjonell blanding, oppløsning, granulering, dragee-fremstilling, pulverisering, emulgering, innkapsling, innesperring (”entrapping”) eller kompresjon.

[00210] De farmasøytiske preparatene vil omfatte minst én farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller hjelpestoff og 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107,, som beskrevet her, som en aktiv bestanddel i form av fri syre eller fri base eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt. Dessuten omfatter metodene og de farmasøytiske preparatene som er beskrevet her, anvendelse av *N*-oksider, krystallinske former (også kjent som polymorfer), så vel som aktive metabolitter av disse forbindelsene som har samme type virkning. I noen situasjoner kan forbindelser foreligge som tautomerer. Alle tautomerer omfattes av forbindelsene som er presentert her. Dessuten kan forbindelsene som er beskrevet her, foreligge i usolvaterte, så vel som solvaterte former med farmasøytisk akseptable løsningsmidler så som vann, etanol. De solvaterte former av forbindelsene som er presentert her, er også tatt i betraktning her. Dessuten kan de farmasøytiske preparatene omfatte andre medisinske eller farmasøytiske midler, bærere, adjuvanser, så som

konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler eller emulgeringsmidler, oppløsningsfremmere, salter for å regulere det osmotiske trykket og/eller buffere. Dessuten kan de farmasøytiske preparatene også inneholde andre terapeutisk nyttige substanser.

[00211] Metoder for fremstilling av preparater som omfatter forbindelsene som er beskrevet her, omfatter formulering av forbindelsene med ett eller flere inerte, farmasøytisk akseptable hjelpestoffer eller bærere for å danne et fast, halvfast eller flytende preparat. Faste preparater omfatter, men er ikke begrenset til, pulvere, tabletter, dispergerbare granuler, kapsler, pulverkapsler ("cachets") og suppositorier. Flytende preparater omfatter løsninger hvor en forbindelse er oppløst, emulsjoner som omfatter en forbindelse eller en løsning som inneholder liposomer, miceller eller nanopartikler som omfatter en forbindelse som er beskrevet her. Halvfaste preparater omfatter, men er ikke begrenset til, geler, suspensjoner og kremer. Preparatene kan være flytende løsninger eller suspensjoner, faste former som er egnet for oppløsning eller oppslemming i en væske før bruk, eller emulsjoner. Disse preparatene kan også inneholde mindre mengder av ikke-toksiske hjelpestoffer, så som fuktemidler eller emulgerings-midler, pH-buffermidler og så videre.

[00212] Et preparat som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, kan for eksempel være i form av en væske hvor midlene foreligger i løsning, som en suspensjon eller begge deler. Når preparatet blir administrert som en løsning eller suspensjon, er det typisk at en del av midlet foreligger i løsning og en annen del av midlet foreligger i partikkelform, som en suspensjon i en flytende matriks. I noen utførelsesformer kan et flytende preparat omfatte en gelformulering. I andre utførelsesformer er det flytende preparatet vandig.

[00213] En anvendelig vandig suspensjon kan også inneholde én eller flere polymerer som suspenderingsmidler. Anvendelige polymerer omfatter vann-løselige polymerer, så som cellulosepolymerer, f.eks. hydroksypropyl-metylcellulose og vann-uløselige polymerer, så som kryssbundne karboksyl-holdige polymerer. Anvendelige preparater kan også omfatte en mukoadhesiv

polymer, valgt for eksempel fra karboksymetylcellulose, karbomer (akrylsyre-polymer), poly(metylmetakrylat), polyakrylamid, polykarbofil, akrylsyre/butylakrylat-kopolymer, natriumalginat og dekstran.

[00214] Anvendelige preparater kan også omfatte solubiliseringsmidler som øker løseligheten av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, Betegnelsen "solubiliseringsmiddel" omfatter generelt midler som resulterer i dannelse av en micellær løsning eller en ekte løsning av midlet. Visse akseptable ikke-ioniske, overflateaktive midler, for eksempel polysorbat 80, kan være anvendelige som solubiliseringsmidler, og det kan også oftalmisk akseptable glykoler, polyglykoler, f.eks. polyetylenglykol 400, og glykoletere.

[00215] Anvendelige preparater kan også omfatte ett eller flere pH-regulerende midler eller buffermidler, som omfatter syrer så som eddiksyre, borsyre, sitronsyre, melkesyre, fosforsyre og saltsyrer; baser så som natriumhydroksid, natriumfosfat, natriumborat, natriumcitrat, natriumacetat, natriumlaktat og tris-hydroksymetyl-aminometan; og buffere så som citrat/dekstrose, natriumbikarbonat og ammoniumklorid. Slike syrer, baser og buffere er inkludert i en mengde som er nødvendig for å opprettholde preparatets pH i et akseptabelt område.

[00216] Anvendelige preparater kan også omfatte ett eller flere salter i en mengde som er nødvendig for å bringe preparatets osmolalitet til et akseptabelt område. Slike salter omfatter de som inneholder natrium-, kalium- eller ammonium-kationer og klorid-, citrat-, askorbat-, borat-, fosfat-, bikarbonat-, sulfat-, tiosulfat- eller bisulfitt-anioner; egnede salter omfatter natriumklorid, kaliumklorid, natrium-tiosulfat, natriumbisulfitt og ammoniumsulfat.

[00217] Andre anvendelige preparater kan også omfatte ett eller flere konserveringsmidler som hemmer mikrobiell aktivitet. Egnede konserveringsmidler omfatter kvikksølvholdige substanser, så som merfen og tiomersal; stabilisert klordioksid; og kvaternære ammonium-forbindelser, så som benzalkoniumklorid, cetyltrimetylammoniumbromid og cetylpyridiniumklorid.

[00218] Andre anvendelige preparater kan omfatte ett eller flere overflateaktive midler for å forbedre fysisk stabilitet eller for andre formål. Egnede ikke-ioniske,

overflateaktive midler omfatter polyoksyetylen-fettsyreglycerider og vegetabilske oljer, f.eks. polyoksyetylen (60) hydrogenert ricinusolje; og polyoksyetylen-alkyletere og alkylfenyletere, f.eks. oktoksynol 10, oktoksynol 40.

[00219] Andre anvendelige preparater kan, når det er nødvendig, omfatte én eller flere antioksidanter for å forbedre kjemisk stabilitet. Egnede antioksidanter omfatter for eksempel askorbinsyre og natriummetabisulfitt.

[00220] Vandige suspensjonspreparater kan pakkes i ikke gjenlukkbare enkeltdose-beholdere. Alternativt kan det anvendes gjenlukkbare flerdose-beholdere, som typisk omfatter et konserveringsmiddel i preparatet.

[00221] Alternativt kan det anvendes andre avleveringssystemer for hydrofobe farmasøytiske forbindelser. Liposomer og emulsjoner er velkjente eksempler på vehikler eller bærere for avlevering av hydrofobe medikamenter. Visse organiske løsningsmidler, så som *N*-metylpyrrolidon, kan også anvendes, men vanligvis med ulempen høyere toksisitet. Dessuten kan forbindelsene avleveres ved anvendelse av et system for forlenget frigjøring, så som semipermeable matrikser av faste, hydrofobe polymerer som inneholder det terapeutiske midlet. Forskjellige materialer for forlenget frigjøring er anerkjente og velkjente for fagfolk på området. Kapsler med forlenget frigjøring kan, avhengig av deres kjemiske egenskaper, frigjøre forbindelsene i noen få uker og i over 100 dager. Avhengig av de kjemiske egenskapene og den biologiske stabiliteten til det terapeutiske reagenset, kan det anvendes ytterligere strategier for proteinstabilisering.

[00222] Alle formuleringene som er beskrevet her, kan ha fordel av antioksidanter, metallkelaterende midler, tiol-holdige forbindelser og andre generelle stabiliseringsmidler. Eksempler på slike stabiliseringsmidler, omfatter, men er ikke begrenset til: (a) ca. 0,5% til ca. 2% vekt/volum glycerol, (b) ca. 0,1% til ca. 1% vekt/volum metionin, (c) ca. 0,1% til ca. 2% vekt/volum monotioglycerol, (d) ca. 1 mM til ca. 10 mM EDTA, (e) ca. 0,01% til ca. 2% vekt/volum askorbinsyre, (f) 0,003% til ca. 0,02% vekt/volum polysorbat 80, (g) 0,001% til ca. 0,05% vekt/volum polysorbat 20, (h) arginin, (i) heparin, (j) dekstransulfat, (k) cyklodekstriner, (l) pentosanpolysulfat og andre heparinoider, (m) divalente kationer så som magnesium og sink; eller (n) kombinasjoner derav.

Metoder for dosering, samt behandlingsregimer

[00223] 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, kan anvendes ved fremstilling av medikamenter for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser. Dessuten omfatter en anvendelse for behandling av hvilken som helst av de her beskrevne sykdommer eller tilstander hos et individ med behov for slik behandling, administrering av farmasøytiske preparater som inneholder minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid, en farmasøytisk aktiv metabolitt, et farmasøytisk akseptabelt prodrug eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav, i terapeutisk effektive mengder til nevnte pasient.

[00224] Preparatene som inneholder forbindelsen(e) som er beskrevet her, kan administreres for profylaktisk og/eller terapeutisk behandling. Ved terapeutisk anvendelse blir preparatene administrert til en pasient som allerede lider av en sykdom eller lidelse, i en mengde som er tilstrekkelig til å kurere eller i det minste delvis stanse symptomene på sykdommen eller tilstanden. Mengder som er effektive ved denne anvendelsen, vil avhenge av sykdommens eller tilstandens alvorlighetsgrad og forløp, tidligere terapi, pasientens helsetilstand, vekt og respons på medikamentene, samt vurderingen til den behandlende lege. Det anses som godt innenfor fagkompetansen å bestemme slike terapeutisk effektive mengder ved rutinemessig eksperimentering (som omfatter, men ikke er begrenset til, et klinisk doseekaleringsforsøk).

[00225] Ved profylaktisk anvendelse blir preparater som inneholder forbindelsene som er beskrevet her, administrert til en pasient som er utsatt for eller på annen måte har risiko for å rammes av en spesiell sykdom, lidelse eller tilstand. En slik mengde er definert som en "profylaktisk effektiv mengde eller dose." Også ved denne anvendelsen vil de nøyaktige mengder avhenge av pasientens helsetilstand og vekt. Det anses som godt innenfor fagkompetansen å bestemme slike

profylaktisk effektive mengder ved rutinemessig eksperimentering (f.eks. et klinisk doseeskaleringsforsøk). Ved denne anvendelsen vil effektive mengder avhenge av alvorlighetsgraden og forløpet til sykdommen, lidelsen eller tilstanden, tidligere terapi, pasientens helsetilstand og respons på medikamentene, samt vurderingen til den behandlende lege.

[00226] I tilfeller hvor pasientens tilstand ikke bedres, kan forbindelsene, etter legens skjønn administreres kronisk, dvs. i en lengre tidsperiode, inkludert resten av pasientens liv, for å forbedre eller på annen måte kontrollere eller begrense symptomene på pasientens sykdom eller lidelse.

[00227] I tilfeller hvor pasientens status bedres, kan forbindelsene, etter legens skjønn, administreres kontinuerlig; alternativt kan dosen av medikamentet som blir administrert, reduseres midlertidig eller seponeres midlertidig i et visst tidsrom (dvs. en behandlingspause). Varigheten av behandlingspausen kan variere fra 2 dager og til 1 år, som omfatter eksempelvis 2 dager, 3 dager, 4 dager, 5 dager, 6 dager, 7 dager, 10 dager, 12 dager, 15 dager, 20 dager, 28 dager, 35 dager, 50 dager, 70 dager, 100 dager, 120 dager, 150 dager, 180 dager, 200 dager, 250 dager, 280 dager, 300 dager, 320 dager, 350 dager og 365 dager. Dosereduksjonen under en behandlingspause kan være fra 10%-100%, som omfatter eksempelvis 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% og 100%.

[00228] Straks det har skjedd en forbedring hos pasienten, kan om nødvendig en vedlikeholdsdose administreres. Deretter kan dosen eller administreringshyppigheten eller begge deler, reduseres, som en funksjon av symptomene, til et nivå hvor den forbedrede tilstand opprettholdes. Det kan imidlertid være nødvendig med intermitterende behandling over lengre tid ved eventuell gjenopptreden av symptomer.

[00229] Mengden av et gitt middel som tilsvarer en slik mengde, vil variere avhengig av slike faktorer som den bestemte forbindelsen, sykdomstilstanden og dens alvorlighetsgrad, faktorer ved pasienten eller verten som har behov for behandling (f.esk. vekt), men kan uansett betsemmes rutinemessig på fagmessig kjent måte i henhold til tilfellets spesielle omstendigheter, som omfatter f.eks. det bestemte midlet som blir administrert, administreringsmåten, lidelsen som behandles, og pasienten eller verten som behandles. Generelt vil imidlertid doser som blir anvendt for behandling av voksne mennesker, typisk være i området 0,02-5000

mg pr. dag, fortrinnsvis 1-1500 mg pr. dag. Det er hensiktsmessig å presentere den ønskede dosen i én enkelt dose eller som oppdelte doser som blir administrert samtidig (eller over en kort tidsperiode) eller med passende mellomrom, for eksempel som to, tre, fire eller flere under-doser pr. dag.

[00230] Det farmasøytiske preparatet som er beskrevet her, kan foreligge i enhetsdoseformer som er egnet for enkel administrering av nøyaktige doser. I enhetsdoseform er formuleringen oppdelt i enhetsdoser som inneholder passende mengder av én eller flere forbindelser. Enhetsdosen kan være i form av en pakning som inneholder separate mengder av formuleringen. Eksempler er emballerte tabletter eller kapsler og pulvere i medisinglass eller ampuller. Vandige suspensjonspreparater kan emballeres i ikke gjenlukkbare enkeltdose-beholdere. Alternativt kan det anvendes gjenlukkbare flerdose- beholdere, og i slike tilfeller er det typisk at preparatet omfatter et konserverings-middel. Eksempelvis kan formuleringer for parenteral injeksjon presenteres i enhetsdoseform, som omfatter, men ikke er begrenset til ampuller, eller i flerdose-beholdere med et tilsatt konserveringsmiddel.

[00231] Passende daglige doser av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, beskrevet her, er fra ca. 0,01 til 2,5 mg/kg pr. kroppsvekt. En angitt daglig dose for større pattedyr, som omfatter, men ikke er begrenset til mennesker, er i området fra ca. 0,5 mg til ca. 100 mg, hensiktsmessig administrert i oppdelte doser, som omfatter, men ikke er begrenset til, opptil fire ganger pr. dag eller i en form med forlenget frigjøring. Egnede enhetsdoseformer for oral administrering omfatter fra ca. 1 til 50 mg aktiv bestanddel. De foregående områder er bare forslag, siden antallet variabler for et individuelt behandlingsregime er høyt, og vesentlige avvik fra disse anbefalte verdier er ikke uvanlige. Slike doser kan endres avhengig av flere variabler, som omfatter, men ikke er begrenset til, virkningen av den anvendte forbindelsen, sykdommen eller tilstanden som skal behandles, administreringsmetoden, behovene til den individuelle pasient, alvorlighetsgraden av sykdommen eller lidelsen som behandles, samt legens vurdering.

[00232] Toksisitet og terapeutisk effektivitet ved slike terapeutiske regimer, kan bestemmes ved farmasøytiske standardprosedyrer, i cellekulturer eller forsøksdyr, som omfatter, men ikke er begrenset til, bestemmelse av LD_{50} (dosen som er dødelig for 50% av populasjonen) og ED_{50} (dosen som er terapeutisk effektiv for 50% av populasjonen). Doseforholdet mellom toksiske og terapeutiske effekter er den terapeutiske indeksen, som kan uttrykkes som forholdet mellom LD_{50} og ED_{50}. Forbindelser som har høye terapeutisk indekser, er foretrukket. Dataene som blir oppnådd fra cellekulturforsøk og dyreforsøk, kan anvendes for bestemmelse av et doseområde for anvendelse til mennesker. Dosen av slike forbindelser ligger fortrinnsvis innenfor et blodkonsentrasjonsområde som omfatter ED_{50} med minimal toksisitet. Dosen kan variere innenfor dette området, avhengig av anvendt doseform og administreringsmetode.

Anvendelse av FLAP-modulatorer for forebygging og/eller behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser

[00233] Terapi ved leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser er designet for å modulere aktiviteten til FLAP. Slik modulering kan for eksemple omfatte inhibering eller antagonisering av FLAP-aktivitet. Eksempelvis kan en FLAP-inhibitor administreres for å redusere syntesen av leukotriener i individet eller muligens for å nedregulere eller redusere ekspresjonen eller tilgjengeligheten av FLAP-mRNA eller spesifikke spleisevarianter av FLAP-mRNA. Nedregulering eller reduksjon av ekspresjon eller tilgjengelighet av en nativ FLAP-mRNA eller av en spesiell spleisevariant, kan minimere ekspresjonen eller aktiviteten til en defekt nukleinsyre eller den spesielle spleisevarianten og derved minimere den defekte nukleinsyrens eller den spesielle spleisevariantens innvirkning.

[00234] I henhold til ett aspekt omfatter preparater og anvendelser som er beskrevet her, preparater og anvendelser for behandling, forebygging, reversering, stansing eller redusering av progresjonshastigheten til leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, straks de er klinisk evidente, eller for behandling av symptomene som er forbundet med eller relatert til leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, ved å administrere til pasienten 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et

farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107,, eller farmasøytisk preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107,. Pasienten kan allerede ha en leukotrien-avhengig eller leukotrien-mediert sykdom eller lidelse på tidspunktet for administrering, eller kan ha risiko for å utvikle en leukotrien-avhengig eller leukotrien-mediert sykdom eller lidelse. Symptomene på leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser hos en pasient, kan bestemmes av fagfolk på området og er beskrevet i standard lærebøker.

[00235] Aktiviteten til 5-lipoksygenase-aktiverende protein hos et pattedyr, kan moduleres direkte eller indirekte ved å administrere minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, til et pattedyr. Slik modulering omfatter reduksjon og/eller inhibering av aktiviteten til 5-lipoksygenase-aktiverende protein. Dessuten kan aktiviteten til leukotriener hos et pattedyr, moduleres direkte eller indirekte, inkludert reduksjon og/eller inhibering, ved å administrere minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-

pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, til et pattedyr. Slik modulering omfatter reduksjon og/eller inhibering av aktiviteten til 5-lipoksygenase-aktiverende protein.

[00236] Forebygging og/eller behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, kan omfatte å administrere til et pattedyr minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107. Eksempelvis kan forebygging og/eller behandling av inflammasjonssykdommer eller -lidelser omfatte å administrere til et pattedyr minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107. Leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser som kan behandles ved en anvendelse som omfatter å administrere til et pattedyr minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av

forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, omfatter, bensykdommer og -lidelser, kardiovaskulære sykdommer og lidelser, inflammatoriske sykdommer og lidelser, dermatologiske sykdommer og lidelser, øyesykdommer og lidelser, kreft og andre proliferative sykdommer og lidelser, luftveissykdommer og -lidelser og ikke-cancerøse lidelser.

[00237] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for behandling av luftveissykdommer, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107. Luftveissykdommen kan være for eksempel astma; se Riccioni *et al*, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, v34, 379-387 (2004). Dessuten kan luftveissykdommen omfatte adult lungesviktsyndrom og allergisk (ektrinsisk) astma, ikke-allergisk (intrinsisk) astma, akutt og alvorlig astma, kronisk astma, klinisk astma, nattastma, allergen-indusert astma, acetylsalicylsyre-sensitiv astma, anstrengelsesutløst astma, isokapnisk hyperventilasjon, barneastma, voksenastma, astmavariant med hoste, yrkesindusert astma, steroid-resistent astma, sesongavhengig astma, allergisk rhinitt, vaskulære responser, endotoksin-sjokk, fibrogenese, lungefibrose, allergiske sykdommer, kronisk inflammasjon og adult lungesviktsyndrom.

[00238] Inkludert i slike behandlingsanvendelser er for eksempel anvendelser for forebygging av kronisk obstruktiv lungesykdom, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-

2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107. Dessuten er det slik at kronisk obstruktiv lungesykdom omfatter kronisk bronkitt eller emfysem, pulmonal hypertensjon, interstitiell lungefibrose og/eller luftveisinflammasjon og cystisk fibrose.

[00239] Inkudert i slike behandlingsmetoder er for eksempel anvendelser for forebygging av øket slimsekresjon og/eller ødem ved en sykdom eller lidelse, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00240] Inkludert i i de forebyggende/behandende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for forebygging eller behandling av vasokonstriksjon, aterosklerose og sekvelene myokardiskemi, myokardinfarkt, aorta-aneurisme, vaskulitt og slag, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et

farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107; se Jala *et al*, *Trends in Immunol.*, v25, 315-322 (2004) og Mehrabian *et al*, *Curr. Opin. Lipidol.*, v14, 447-457 (2003).

[00241] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for reduksjon av hjerte-reperfusjonsskade etter myokardiskemi og/eller endotoksisk sjokk, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00242] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for reduksjon av konstriksjonen av blodkar hos et pattedyr, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00243] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for senkning av eller forebygging av økt blodtrykk hos et pattedyr, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre

(forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00244] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for forebygging av rekruttering av eosinofiler og/eller basofiler og/eller dendrittceller og/eller nøytrofiler og/eller monocytter, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00245] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for forebygging eller behandling av unormal remodellering, tap eller dannelse av ben, inkludert sykdommer eller lidelser som for eksempel osteopeni, osteoporose, Pagets sykdom, kreft og andre sykdommer, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk

akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00246] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for forebygging av øyeinflammasjon og allergisk konjunktivitt, vernal keratokonjunktivitt og papillær konjunktivitt, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107; se Lambiase *et al*, *Arch. Opthalmol.*, v121, 615-620 (2003).

[00247] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for forebygging av CNS-lidelser, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107. CNS-lidelser omfatter multippel sklerose, Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, slag, cerebral iskemi, retina-iskemi, postkirurgisk, kognitiv dysfunksjon, migrene, perifer nevropati/nevropatisk smerte, ryggmargskade, cerebralt ødem og hodeskade.

[00248] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for behandling av kreft, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-

butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107. Typen kreft kan omfatte pankreaskreft og andre faste eller hematologiske tumorer, se Poff og Balazy, *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, v3, 19-33 (2004) og Steele *et al*, *Cancer Epidemiology & Prevention*, v8, 467-483 (1999).

[00249] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for forebygging av endotoksisk sjokk og septisk sjokk, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00250] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for forebygging av revmatoid artritt og osteoartritt, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et

farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00251] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for forebygging av forverring av GI-sykdommer, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107. Slike GI-sykdommer omfatter for eksempel inflammatorisk tarmsykdom (IBD), kolitt og Crohns sykdom.

[00252] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for reduksjon av inflammasjon, men også forebygging av transplantatavstøtning eller forebygging eller behandling av tumorer eller aksellerering av sårhealing, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00253] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for forebygging eller behandling av avstøtning eller dysfunksjon av et transplantert organ eller vev, som omfatter å administrere til

pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00254] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for behandling av diabetes type II, som omfatter å administrere minst én gang til pattedyret en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00255] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for behandling av inflammatoriske hudresponser, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

Slike inflammatoriske hudresponser omfatter for eksempel psoriasis, dermatitt, kontakt-dermatitt, eksem, urtikaria, rosacea, sårheling og arrdannelse. Et annet aspekt omfatter anvendelser for reduksjon av psoriatislesjoner i hud, ledd eller andre vev eller organer, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00256] Inkludert i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for behandling av cystitt, inkludert for eksempel interstitiell cystitt, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00257] Inkludert i i de forebyggende/behandlende anvendelser som er beskrevet her, er for eksempel anvendelser for behandling av metabolske syndromer, så som familiær middelhavsfeber, som omfatter å administrere til pattedyret minst én gang, en effektiv mengde av minst én 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk

akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

Kombinasjonsbehandlinger

[00258] I visse tilfeller kan det være hensiktsmessig å administrere minst én forbindelse 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, i kombinasjon med et annet terapeutisk middel. Dersom én av bivirkningene som opppleves av en pasient som mottar én av forbindelsene her, er for eksempel inflammasjon, så kan det være hensiktsmessig å administrere et anti-inflammatorisk middel i kombinasjon med det første terapeutiske midlet. Eller den terapeutiske effektivitet av én av forbindelsene som er beskrevet her, kan for eksempel forbedres ved administrering av et adjuvans (dvs. at adjuvanset alene gi minimal terapeutisk nytte, men i kombinasjon med et annet terapeutisk middel, blir den totale terapeutiske nytte for pasienten forsterket). Eller fordelen en pasient opplever, kan for eksempel økes ved administrering av én av forbindelsene som er beskrevet her, sammen med et annet terapeutisk middel (som også omfatter et terapeutisk regime) som også gir en terapeutisk nytte. Ved behandling av astma, som involverer administrering av én av forbindelsene som er beskrevet her, kan man for eksempel oppnå øket terapeutisk nytte ved å administrere til pasienten andre terapeutiske midler eller terapier mot astma. I alle tilfeller, uansett sykdom, forstyrrelse eller lidelse som behandles, kan den totale fordel som pasienten opplever, rett og slett være additiv (av de to terapeutiske midler), eller pasienten kan oppleve en synergistisk fordel.

[00259] Det er kjent for fagfolk på området at terapeutisk effektive doser kan variere når medikamentene blir anvendt i kombinasjonsbehandling. Anvendelser for eksperimentell bestemmelse av terapeutisk effektive doser av medikamenter og andre midler for anvendelse i kombinasjonsbehandlingsregimer, er beskrevet i

litteraturen. Eksempelvis er anvendelse av metronomisk dosering, dvs. administrering av hyppigere, lavere doser for å minimere toksiske bivirkninger, beskrevet i stor utstrekning i litteraturen. Et kombinasjonsbehandlingsregime kan omfatte behandlingsregimer hvor administrering av en FLAP- eller 5-LO-inhibitor som er beskrevet her, blir initiert før, under eller etter behandling med et annet middel som er beskrevet ovenfor, og fortsetter inntil et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med det andre midlet eller inntil avsluttet behandling med det andre midlet. Det omfatter også behandlinger hvor en FLAP- eller 5-LO-inhibitor som er beskrevet her, og det andre midlet som anvendes i kombinasjon, blir administrert samtidig eller på forskjellige tidspunkter og/eller i minskende eller økende intervaller under behandlingsperioden. Kombinasjonsbehandling omfatter videre periodiske behandlinger som startes eller stanses på forskjellige tidspunkter, for å bidra til den kliniske behandling av pasienten. En her beskrevet FLAP- eller 5-LO-inhibitor i kombinasjonsbehandlingen, kan for eksempel administreres ukentlig ved behandlingsstart, så reduseres til annenhver uke og reduseres ytterligere alt etter hva som er hensiktsmessig.

[00260] Preparater og anvendelser for kombinasjonsterapi er tilveiebrakt her. I henhold til ett aspekt blir de farmasøytiske preparater som er beskrevet her, anvendt for å behandle leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander. I henhold til et annet aspekt blir de farmasøytiske preparater som er beskrevet her, anvendt for å behandle luftveissykdommer, hvor behandling med en FLAP-inhibitor er indisert, spesielt ved astma, og for å fremkalle bronkodilatasjon hos en pasient. I én utførelsesform blir farmasøytiske preparater som er beskrevet her, anvendt for å behandle en pasient som lider av en vaskulær, inflammasjonsdrevet lidelse. I én utførelsesform blir de farmasøytiske preparater som er beskrevet her, anvendt for å behandle en pasient som er mottakelig for myokardinfarkt (MI).

[00261] Kombinasjonsterapier som er beskrevet her, kan anvendes som en del av et spesifikt behandlingdregime som skal tilveiebringe en fordelaktig effekt ved samvirkning av en FLAP-inhibitor som er beskrevet her, og en samtidig behandling. Det er underforstått at doseringsregimet for behandling, forebygging eller bedring av tilstanden(e) som søkes lindret, kan modifiseres i henhold til en rekke faktorer. Disse faktorene omfatter type luftveislidelse og type bronkodilatasjon som pasienten lider av, så vel som pasientens alder, vekt, kjønn,

kosthold og medisinske tilstand. Det faktisk anvendte doseringsregime kan variere sterkt og kan derfor avvike fra doseringsregimene som er angitt her.

[00262] For kombinasjonsterapier som er beskrevet her, vil doser av de ko-administrerte forbindelser selvfølgelig variere, avhengig av anvendt type ko-medikament, av det spesifikke medikament som blir anvendt, av sykdommen eller lidelsen som behandles og så videre. Når forbindelsen som er tilveiebrakt her, blir ko-administrert med ett eller flere biologisk aktive midler, kan den dessuten administreres samtidig med det/de biologisk aktive midlet/midlene eller sekvensielt. Dersom de blir administrert sekvensielt, vil den behandlende lege bestemme den passende administreringssekvens av protein i kombinasjon med det/de biologisk aktive midlet/midler.

[00263] I alle tilfeller kan flere terapeutiske midler (hvor ett er én av forbindelsene som er beskrevet her) administreres i en hvilken som helst rekkefølge eller til og med samtidig. Dersom de blir administrert samtidig, kan de terapeutiske midlene gis i én enkelt, forenet form eller i flere former (for eksempel som én enkelt pille eller som to separate piller). Ett av de terapeutiske midlene kan gis i flere doser, eller begge kan gis i flere doser. Dersom de ikke blir administrert samtidig, kan tiden mellom dosene variere fra mer enn null uker til mindre enn fire uker. Dessuten er kombinasjonsmetodene, -preparatene og -formuleringene ikke begrenset til anvendelse av bare to midler; anvendelse av flere terapeutiske kombinasjoner er også tatt i betraktning.

[00264] Dessuten 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, også anvendes i kombinasjon med prosedyrer som kan medføre en ytterligere eller synergistisk fordel for pasienten. Det er for eksempel forventet at pasienter oppnår terapeutisk og/eller profylaktisk nytte av anvendelsene som er beskrevet her, hvor et farmasøytisk preparat ifølge hvilken som helst av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, og /eller kombinasjoner med andre terapeutiske midler, blir

kombinert med genetisk testing for å bestemme hvorvidt et individ er en bærer av et mutant gen som er kjent for å være relatert til visse sykdommer eller lidelser.

[00265] 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, og kombinasjonsterapier kan administreres før, under eller etter opptreden av en sykdom eller lidelse, og tidspunktet for administrering av preparatet som inneholder en forbindelse, kan variere. Følgelig kan forbindelsene anvendes for eksempel profylaktisk og kan administreres kontinuerlig til pasienter med en tilbøyelighet til å utvikle tilstander eller sykdommer, for å forhindre opptreden av sykdommen eller tilstanden. Forbindelsene og preparatene kan administreres til et individ under symptomene eller så som snart som mulig etter at symptomene har oppstått. Administrering av forbindelsene kan initieres innen de første 48 timer etter opptreden av symptomene, fortrinnsvis i løpet av de første 48 timer etter opptreden av symptomene, mer foretrukket i løpet av de første 6 timer etter opptreden av symptomene og mest foretrukket i løpet av 3 timer etter opptreden av symptomene. Den innledende administrering kan skje på en hvilken som helst praktisk måte, for eksempel ved intravenøs injeksjon, bolusinjeksjon, infusjon over 5 minutter til ca. 5 timer, som en pille, en kapsel, et transdermalt plaster, ved bukkal avlevering, eller som kombinasjoner av dette. En forbindelse blir fortrinnsvis administrert så snart som mulig etter at opptreden av en sykdom eller lidelse er påvist eller mistenkt og så lneg som nødvendig for behandling av sykdommen, for eksempel fra ca. 1 måned til ca. 3 måneder. Varigheten av behandlingen kan variere fra pasient til paient, og varigheten kan bestemmes ved anvendelse av kjente kriterier. Forbindelsen, eller en formulering som inneholder forbindelsen, kan administreres i for eksempel minst 2 uker, fortrinnsvis ca. 1 måned til ca. 5 år og mer foretrukket fra ca. 1 måned til ca. 3 år.

[00266] Eksempelvis kan terapier som kombinerer 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, med inhibitorer av leukotriensyntese eller leukotrienreseptor-antagonister, som enten virker på

samme sted eller på andre steder i leukotriensyntese-synteseveien, vise seg å være spesielt anvendelige for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser. Dessuten kan for eksempel terapier som kombinerer forbindelser ifølge hvilken som helst av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107med inhibitorer av inflammasjon, vise seg å være spesielt anvendelige for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser.

Anti-inflammatoriske midler

[00267] I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med et anti-inflammatorisk middel som omfatter, men ikke er begrenset til, Arthrotec, Asacol, Auralglan, Azulfidine, Daypro, etodolak, Ponstan, Salofalk og Solumedrol; ikke-steroide anti-inflammatoriske midler for eksempel acetylsalicylsyre (Bayer™, Bufferin™), indometacin (Indocin™), rofekoksib (Vioksx™), celekoksib (Celebrex™), valdekoksib (Bekstra™), diklofenak, etodolak, ketoprofen, Lodine, Mobic, Nabumeton, naproksen, piroksikam; og kortikosteroider, for eksempel Celeston, prednison og Deltason. Kortikosteroider inhiberer ikke leukotrien-produksjon direkte, derfor kan ko-dosering med steroider medføre ytterligere anti-inflammatoriske fordeler.

[00268] Som et eksempel er astma en kronisk inflammatorisk sykdom som er karakterisert ved pulmonal eosinofili og hyperreaktivitet i luftveiene. Zhao *et al.*, *Proteomics*, 4. juli 2005. Hos pasienter med astma kan leukotriener frigjøres fra mastceller, eosinofiler og basofiler. Leukotrienene er involvert i kontraksjon av glatt muskulatur i luftveiene, økning i karpermeabilitet og slimsekresjon og er rapportert å tiltrekke og aktivere inflammatoriske celler i luftveiene til astmatikere (Siegel *et al.*, ed., Basic Neurochemistry, Molecular, Cellular and og Medical Aspects, 6. utgave, Lippincott Williams & Wilkins, 1999). I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter følgelig anvendelsene for behandling av

luftveissykdommer, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med et anti-inflammatorisk middel.

Leukotrienreseptor-antagonister

[00269] I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med leukotrienreseptor-antagonister som omfatter, men ikke er begrenset til, doble $CysLT_1/CysLT_2$-reseptor-antagonister og $CysLT_1$-reseptor-anatagonister. I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med en dobbel $CysLT_1/CysLT_2$-reseptor-antagonist. Doble $CysLT_1/CysLT_2$-reseptor-antagonister omfatter, men er ikke begrenset til, BAY u9773, Cuthbert *et al* EP 00791576 (publisert 27. aug 1997), DUO-LT (Galczenski *et al*, D38, Poster F4 presentert ved American Toracic Society, mai 2002) og Tsuji *et al*, *Org. Biomol. Chem.*, 1, 3139-3141, 2003. For en bestemt pasient kan den best egnede formulering eller anvendelse for anvendelse i en slik kombinasjonsbehandling, avhenge av type leukotrien-avhengig eller leukotrien-mediert lidelse, tidsperioden hvor FLAP-inhibitoren virker for å behandle lidelsen og tidsperioden hvor den doble $CysLT_1/CysLT_2$-reseptor-antagonisten virker for å inhibere CysLT-reseptor-aktivitet. Slike kombinasjonsbehandlinger kan anvendes for eksempel for å behandle en pasient som lider av en luftveislidelse.

[00270] I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med en $CysLT_1$-reseptor-antagonist. $CysLT_1$-reseptor-antagonister omfatter, men er ikke begrenset til, zafirlukast ("Accolate™"), montelukast ("Singulair™"), prankulast ("Onon™") og derivater eller analoger derav. Slike kombinasjoner kan anvendes for å behandle leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte lidelser, inkludert luftveislidelser.

[00271] Ko-administrering av en FLAP- eller 5-LO-inhibitor som er beskrevet her, og en $CysLT_1$-reseptor-antagonist eller en dobbeø $CysLT_1/CysLT_2$-reseptor-antagonist, kan være terapeutisk fordelaktig i forhold til nytten ved administrering av enten en FLAP- eller 5-LO-inhibitor eller en $CysLT_1R$-antagonist alene. I tilfeller hvor vesentlig inhibering av leukotrien-produksjon gir uønskede effekter, kan delvis inhibering av denne synteseveien via bedring av effektene til de proinflammatoriske LTB_4- og cysteinyl-leukotriener, kombinert med blokkering av $CysLT_1$-reseptoren og/eller dobbel $CysLT_1/CysLT_2$-reseptor-blokkering, medføre vesentlige terapeutiske fordeler, spesielt ved luftveissykdommer.

Andre kombinasjonsterapier

[00272] I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, så som proliferative lidelser, inkludert kreft, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med minst ett ytterligere middel valgt fra gruppen som består av alemtuzumab, arsentrioksid, asparaginase (pegylert eller ikke pegylert), bevacizumab, cetuksimab, platina-baserte forbindelser så som cisplatin, kladribin, daunorubicin/doksorubicin/idarubicin, irinotekan, fludarabin, 5-fluoruracil, gemtuzumab, metotreksat, Paclitaxel™, taksol, temozolomid, tioguanin, eller klasser av medikamenter som omfatter hormoner (et antiøstrogen, et antiandrogen eller gonadotropin-frigjørende hormon-analoger, interferoner så som alfa-interferon, nitrogensennep så som busulfan eller melfalan, eller mekloretamin, retinoider så som tretinoin, topoisomerase-inhibitorer så som irinotekan eller topotekan, tyrosinkinase-inhibitorer så som gefinitinib eller imatinib, eller midler for å behandle tegn eller symptomer som er indusert av slik terapi, inkludert allopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol.

[00273] I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, så som terapi ved transplantasjon av organer eller vev eller celler, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med minst ett ytterligere middel valgt fra gruppen som består av azatioprin, et kortikosteroid, cyklofosfamid,

cyklosporin, dakluzimab, mykofenolatmofetil, OKT3, rapamycin, takrolimus, tymoglobulin.

[00274] I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, så som aterosklerose, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med minst ett ytterligere middel valgt fra gruppen som består av HMG-CoA-reduktase-inhibitorener (f.eks. statiner i laktonisert form eller i åpne syreformer (dihydroksy) og farmasøytisk akseptable salter og estere derav, som omfatter, men ikke er begrenset til lovastatin; simvastatin; åpen syreform av simvastatin (dihydroksy), spesielt ammonium- eller kalsiumsalter derav; pravastatin, spesielt natriumsaltet derav; fluvastatin, spesielt natriumsaltet derav; atorvastatin, spesielt kalsiumsaltet derav; nisvastatin, også kalt NK-104; rosuvastatin); midler som har både lipidsenkende virkning og andre farmasøytiske virkninger; HMG-CoA-syntase-inhibitorer; kolesterolabsorpsjon-inhibitorer så som ezetimib; inhibitorer av kolesterolester-transferprotein (CETP), for eksempel JTT-705 og CP529, 414; skvalenepoksidase-inhibitorer; skvalensyntetase-inhibitorer (også kjent som skvalensyntase-inhibitorer); inhibitorer av acyl-coenzym A: kolesterol-acyltransferase (ACAT) som omfatter selektive inhibitorer av ACAT-1 eller ACAT-2, så vel som doble inhibitorer av ACAT-1 og-2; inhibitorer av mikrosomalt triglycerid-transferprotein (MTP); probukol; niacin; gallesyre-kompleksdannere; indusatorer av LDL-reseptor (lipoprotein med lav tetthet); inhibitorer av blodplateaggregering, for eksempel glykoprotein IIb/IIIa fibrinogen-reseptor-antagonister og acetylsalicylsyre; agonister av human peroksisomproliferator-aktivert reseptor gamma (PPARγ), som omfatter forbindelsene som vanligvis kalles glitazoner, for eksempel troglitazon, pioglitazon og rosiglitazon, og som omfatter de forbindelsene som omfattes av den strukturelle klassen som er kjent som tiazolidindioner, så vel som PPARγ-agonistene utenfor tiazolenidindion-klassen; PPARα-agonister så som klofibrat, fenofibrat, inkludert mikronisert fenofibrat, og gemfibrozil; doble PPAR α/γ-agonister så som 5-[(2,4-diokso-5-tiazolidinyl)metyl]-2-metoksy-N-[[4-(trifluormetyl)fenyl]metyl]-benzamid, kjent som KRP-297; vitamin B6 (også kjent som pyridoksin) og de farmasøytisk akseptable salter derav, så som HCl-saltet; vitamin B12 (også kjent som cyanokobalamin); folinsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en farmasøytisk akseptabel

ester derav, så som natriumsaltet og metylglukaminsaltet; antioksidative vitaminer så som vitamin C og E og betakaroten; betablokkere; angiotensin II-antagonister så som losartan; inhibitorer av angiotensin-konverterende enzym, så som enalapril og kaptopril ; kalsiumkanalblokkere så som nifedipin og diltiazam; endotelien-antagonister; midler som forsterker ABC1-gen-ekspresjon; FXR- og LXR-ligander som omfatter både inhibitorer og agonister; bisfosfonat-forbindelser så som alendronat-natrium; og cyklooksygenase-2 inhibitorer så som rofekoksib og celekoksib.

[00275] I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, så som terapi ved slag, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med minst ett ytterligere middel valgt fra COX-2-inhibitorer; nitrogenoksidsyntase-inhibitorer, så som N-(3-(aminometyl)benzyl)acetamidin; Rho-kinase-inhibitorer, så som fasudil; antagonister av angiotension II type-1-reseptor, som omfatter kandesartan, losartan, irbesartan, eprosartan, telmisartan og valsartan; inhibitorer av glykogensyntase-kinase 3; natrium- eller kalsiumkanalblokkere, som omfatter krobenetin; p38 MAP-kinase-inhibitorer, som omfatter SKB 239063; tromboksan AX-syntetase-inhibitorer, som omfatter isbogrel, ozagrel, ridogrel og dazoksiben; statiner (HMG-CoA-reduktase-inhibitorer), som omfatter lovastatin, simvastatin, simvastatin i åpen syreform (dihydroksy), pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, nisvastatin og rosuvastatin; nevrobeskyttere, som omfatter oppfangere av frie radikaler, kalsiumkanalblokkere, antagonister av eksitatoriske aminosyrer, vekstfaktorer, antioksidanter, så som edaravon, vitamin C, TROLOX™, citikolin og minicyklin og reaktive astrocytt-inhibitorer, så som (2R)-2-propyloktansyre; beta-andrenerge blokkere, så som propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol og acebutolol; NMDA-reseptor-antagonister, som omfatter memantin; NR2B-antagonister, så som traksoprodil; 5-HTIA-agonister; antagonister av blodplatefibrinogen-reseptor, som omfatter tirofiban og lamifiban; trombin-inhibitorer; antitrombotiske midler, så som argatroban; antihypertensive midler, så som enalapril; vasodilatorer, så som cyklandelat; nociceptin-antagonister; DPIV-antagonister; omvendte GABA-5-agonister; og selektive androgenreseptor-modulatorer.

[00276] I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, så som terapi ved lungefibrose, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med minst ett ytterligere middel valgt fra anti-inflammatoriske midler, så som kortikosteroider, azatioprin eller cyklofosfamid.

[00277] I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, så som terapi ved interstitiell cystitt, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med minst ett ytterligere middel valgt fra dimetylsulfoksid, omalizumab og pentosanpolysulfat.

[00278] I en annen utførelsesform som er beskrevet her, omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, så som terapi ved benlidelser, å administrere til en pasient forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, i kombinasjon med minst ett ytterligere middel valgt fra gruppen som består av mineraler, vitaminer, bisfosfonater, anabolske steroider, paratyroidhormon eller analoger og katepsin-K-inhibitorer.

Behandling av leukotrienbaserte tilstander eller sykdommer ved anvendelse av $CysLT_1$/$CysLT_2$-reseptor-antagonister

[00279] I henhold til et annet aspekt er preparatene og anvendelsene som er beskrevet her, designet for å avlevere en dobbel $CysLT_1$/$CysLT_2$-reseptor-antagonist for å blokkere CysLT-reseptor-aktiviteten. Betegnelsen "CysLT-antagonist" eller "CysLT-reseptor-antagonist" eller "leukotrienreseptor-antagonist" viser til en terapi som reduserer signalering av CysLT gjennom CysLT-reseptorer. Det er typisk at CysLT viser viser til enten LTC_4, LTD_4 eller LTE_4. Cysteinyl-leukotriener er potente glattmuskel-kontraherende midler, spesielt i luftveiene og kretsløpet. Disse blir mediert via minst to cellereseptorer, $CysLT_1$ og $CysLT_2$. $CysLT_1$-reseptoren og $CysLT_2$-reseptoren er G-protein-koblede reseptorer med syv antatte trans-membran-regioner og et intracellulært domene som interagerer med G-proteiner, Evans *et al*, *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 68-69, p587-597, (2002). Eksempler på doble $CysLT_1$/$CysLT_2$-reseptor-antagonister er

BAY u9773, Cuthbert *et al* EP 00791576 (publisert 27. aug 1997), DUO-LT (Galczenski *et al*, D38, Poster F4, presentert ved American Toracic Society, mai 2002) og Tsuji *et al*, *Org. Biomol. Chem.*, 1, 3139-3141, 2003.

[00280] I visse utførelsesformer omfatter anvendelser for behandling av leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, å administrere til pasienter forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter som omfatter en $CysLT_1/CysLT_2$-reseptor-antagonist. Slike forbindelser, farmasøytiske preparater eller medikamenter kan for eksempel anvendes for behandling og/eller forebygging av luftveissykdommer, som omfatter, men ikke er begrenset til, kronisk, stabil astma.

Diagnostiske anvendelser for pasientidentifisering

[00281] Screening av "leukotrien-responsive pasienter" som kan utvelges for behandling med 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller farmasøytiske preparater eller medikamenter som er beskrevet her, inkludert forbindelser 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107 eller andre FLAP-modulatorer, kan gjennomføres ved anvendelse av teknikker og anvendelser som er beskrevet her. Slike teknikker og anvendelser omfatter for eksempel evaluering av gen-haplotyper (genotype-analyse), overvåkning/måling av biomarkører (fenotype-analyse), overvåkning/måling av funksjonelle markører (fenotype-analyse), som indikerer pasientens respons på kjente modulatorer av leukotrien-synteseveien, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

Genotype-analyse: FLAP-polymorfisme

[00282] Humant FLAP, et 18 kilodalton membran-bundet protein som blir kraftigst uttrykt i humane nøytrofiler, blir renset og klonet. FLAP-genet er lokalisert ved 13q12, og genet er relatert til økt risiko for både myokardinfarkt og slag i mange

populasjoner. Flere polymorfier og haplotyper i genet som koder for FLAP, er identifisert hos individer (US-søknad 2005113408; Sayers, *Clin. Exp. Allergy*, 33(8):1103-10, 2003; Kedda, *et al.*, *Clin. Exp. Allergy,* 35(3):332-8, 2005). Spesielle FLAP-haplotyper er relatert til myokardinfarkt og slag i mange populasjoner (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). Tidligere er det vist at polymorfier i visse gener korrelerer med respons på genterapi, for eksempel krefts respons på spesielle kjemoterapeutiske midler (Erichsen, *et al.*, *Br. J. Cancer,* 90(4):747-51, 2004; Sullivan, *et al.*, *Oncogene,* 23(19):3328-37, 2004). Derfor kan pasienter som vurderes for behandling med de nye FLAP-inhibitorene som er beskrevet her, eller medikamentkombinasjoner som omfatter slike nye FLAP-inhibitorer, screenes for potensiell følsomhet for behandling basert på deres FLAP-polymorfier eller haplotyper.

[00283] Dessuten kan polymorfier i hvilke som helst syntese- eller signaleringsgener relatert til leukotrien-synteseveien, resultere i en pasient som er mer responsiv eller mindre responsiv overfor terapi med leukotrien-modulator (enten FLAP- eller 5-LO-inhibitorer eller leukotrienreseptor-antagonister). Genene som er relatert til leukotrien-synteseveien er 5-lipoksygenase, 5-lipoksygenase-aktiverende protein, LTA_4-hydrolase, LTC_4-syntase, LTB_4-reseptor 1 (BLT_1), LTB_4-reseptor 2 (BLT_2), cysteinyl-leukotrien-reseptor 1 ($CysLT_1R$), cysteinyl-leukotrien-reseptor 2 ($CysLT_2R$). 5-LO-genet er for eksempel relatert til acetylsalisylcyre-intolerant astma og hyperreaktivitet i luftveiene (Choi JH *et al. Hum Genet* 114:337-344 (2004); Kim, SH *et al. Allergy* 60:760-765 (2005). Genetiske varianter i promoter-regionen av 5-LO er vist å forutsi astmatikeres kliniske responser på en 5LO-inhibitor (Drazen *et al*, *Nature Genetics*, 22, p168-170, (1999). LTC_4-syntase-genet er relatert til atopi og astma (Moissidis I *et al. Genet Med* 7:406-410 (2005). $CysLT_2$-reseptoren er relatert til astma og atopi (Thompson MD *et al. Pharmacogenetics* 13:641-649 (2003); Pillai SG *et al. Pharmacogenetics* 14:627-633 (2004); Park JS *et al. Pharmacogenet Genomics* 15:483-492 (2005); Fukai H *et al. Pharmacogenetics* 14:683-690 (2004). Hvilke som helst polymorfier i et hvilket som helst leukotrien-syntesevei-gen eller en hvilken som helst kombinasjon av polymorfier eller haplotyper, kan resultere i endret pasientsensitivitet overfor terapi rettet mot reduksjon av de patologiske effekter av leukotriener. Utvelgelse

av pasienter som best responderer på terapi med leukotrien-modulatorer som er beskrevet her, kan omfatte kjennskap til polymorfier i leukotrien-syntesevei-genene og også kjennskap til ekspresjon av leukotrien-drevne mediatorer. Pasientutvelgelse kan gjøres på basis av leukotrien-syntesevei-genotype alene, fenotype alene (biomarkører eller funksjonelle markører) eller en hvilken som helst kombinasjon av genotype og fenotype.

[00284] En "haplotype," slik den er beskrevet her, viser til en kombinasjon av genetiske markører ("alleler"). En haplotype kan omfatte ett eller flere alleler (f.eks. en haplotype som inneholder én enkelt SNP), to eller flere alleler, tre eller flere alleler, fire eller flere alleler eller fem eller flere alleler. De genetiske markørene er spesielle "alleler" ved "polymorfe seter" relatert til FLAP. En nukleotid-posisjon hvor mer enn én sekvens er mulig i en populasjon, er her kalt et "polymorft sete." Når et polymorft sete er ett nukleotid lang, blir setet kalt en enkelt-nukleotid-polymorfisme ("SNP"). Dersom for eksempel et medlem av en populasjon har et adenin og et annet medlem av populasjonen har et tymin i samme posisjon ved en spesiell kromosomal lokalisering, så er denne posisjonen et polymorft sete, og mer spesifikt er det polymorfe setet en SNP. Polymorfe seter kan muliggjøre forskjeller i sekvenser basert på substitusjoner, insersjoner eller delesjoner. Hver versjon av sekvensen, med hensyn til det polymorfe setet, blir her kalt et "allel" av det polymorfe setet. I det forrige eksemplet muliggjør altså SNP både et adenin-allel og et tymin-allel.

[00285] Det er typisk at det henvises til en referansesekvens for en spesiell sekvens. Alleler som skiller seg fra referansen kalles "variant"-alleler. Betegnelsen "variant-FLAP" slik den blir anvendt her, viser til en sekvens som skiller seg fra en referansesekvens for FLAP, men som ellers er hovedsakelig lik. De genetiske markørene som utgjør haplotypene som er beskrevet her, er FLAP-varianter. I visse utførelsesformer er FLAP-variantene minst ca. 90% identiske med en referansesekvens. I andre utførelsesformer er FLAP-variantene minst ca. 91% identiske med en referansesekvens. I andre utførelsesformer er FLAP-variantene minst ca. 92% identiske med en referansesekvens. I andre utførelsesformer er FLAP-variantene minst ca. 93% identiske med en referansesekvens. I andre utførelsesformer er FLAP-variantene minst ca. 94% identiske med en referanse-sekvens. I andre utførelsesformer er FLAP-variantene minst ca. 95% identiske med en referansesekvens. I andre utførelsesformer er FLAP-variantene minst ca.

96% identiske med en referansesekvens. I andre utførelsesformer er FLAP-variantene minst ca. 97% identiske med en referansesekvens. I andre utførelsesformer er FLAP-variantene minst ca. 98% identiske med en referansesekvens. I andre utførelsesformer er FLAP-variantene minst ca. 99% identiske med en referansesekvens.

[00286] I visse utførelsesformer skiller dessuten FLAP-variantene seg fra referansesekvensen med minst én base, mens FLAP-variantene i andre utførelsesformer skiller seg fra referansesekvensen med minst to baser. I andre utførelsesformer skiller FLAP-variantene seg fra referansesekvensen med minst tre baser, og i andre utførelsesformer skiller FLAP-variantene seg fra referansesekvensen med minst fire baser.

[00287] Ytterligere varianter kan omfatte endringer som påvirker et polypeptid, f.eks. FLAP-polypeptidet. Polypeptidet som kodes av en referanse-nukleotidsekvens er "referanse"-polypeptidet med en spesiell referanse-aminosyresekvens, og polypeptider som kodes av variant-alleler, kalles "variant"-polypeptider med variant-aminosyresekvenser. Forskjellene i FLAP-nukleinsyresekvens kan, sammenlignet med en referanse-nukleotidsekvens, omfatte insersjon eller delesjon av ett enkelt nukleotid eller av flere enn ett nukleotid, hvilket resulterer i et rammeskifte (”frame shift”); endring av minst ett nukleotid resulterer i en endring av den kodede aminosyre; endring av minst ett nukleotid resulterer i dannelsen av et prematurt stoppkodon; delesjon av flere nukleotider resulterer i delesjon av ett eller flere aminosyrer som kodes av nukleotidene; insersjon av ett eller flere nukleotider, så som ved ulik rekombinering eller gentransformasjon, resulterer i en forstyrrelse av den kodende sekvensen; duplisering av hele eller en del av en sekvens; transposisjon; eller en omleiring av en nukleotidsekvens, som beskrevet nærmere ovenfor. Slike sekvensendringer endrer polypeptidet som kodes av en FLAP-nukleinsyre. Dersom endringen i nukleinsyresekvensen for eksempel forårsaker et rammeskifte (”frame shift”), kan rammeskiftet resultere i en endring av de kodede aminosyrer og/eller kan resultere i dannelsen av et prematurt stoppkodon, som forårsaker dannelse av et forkortet polypeptid.

[00288] Som et eksempel kan en polymorfisme som er relatert til disposisjon for myokardinfarkt (MI), akutt koronarsyndrom (ACS), slag eller perifer, okklusiv arteriesykdom (PAOD), være en entydig endring av ett eller flere nukleotider (dvs.

en endring som ikke resulterer i en endring av aminosyresekvensen). En slik polymorfisme kan for eksempel endre spleiseseter, redusere eller øke ekspresjonsnivåer, påvirke stabilitet eller transport av mRNA, eller på annen måte påvirke transkripsjonen eller translasjonen av polypeptidet. Haplotypene som er beskrevet nedenfor, er funnet oftere hos individer med MI, ACS, slag eller PAOD, enn hos individer uten MI, ACS, slag eller PAOD. Disse haplotypene kan derfor ha en prediktiv nytte for påvisning av disposisjon for MI, ACS, slag eller PAOD hos et individ.

[00289] Det er rapportert flere varianter av FLAP-genet som korrelerer med insidensen av myokardinfarkt hos pasienter (Hakonarson, *JAMA*, 293(18):2245-56, 2005), og FLAP-gen-markører som er rapportert å være relatert med risikoen for å utvikle astma, er beskrevet i US-patent nr. 6.531.279. Anvendelser for å identifisere FLAP-sekvensvarianter er beskrevet i f.eks. US-publikasjon nr. 2005/0113408 og i US-patent nr. 6.531.279.

[00290] Som et eksempel omfatter en haplotype som er relatert til disposisjon for myokardinfarkt eller slag, markørene SG13S99, SG13S25, SG13S377, SG13S106, SG13S32 og SG13S35 ved lokus 13q12-13. Eller tilstedeværelsen av allelene T, G, G, G, A og G ved henholdsvis SG13S99, SG13S25, SG13S377, SG13S106, SG13S32 og SG13S35 (B6-haplotypen) viser diagnostisk disposisjon for myokardinfarkt eller slag. Eller en haplotype som er relatert til disposisjon for myokardinfarkt eller slag, omfatter markørene SG13S99, SG13S25, SG13S106, SG13S30 og SG13S42 ved lokus 13q12-13. Eller tilstedeværelsen av allelene T, G, G, G og A ved henholdsvis SG13S99, SG13S25, SG13S106, SG13S30 og SG13S42 (B5-haplotypen) viser diagnostisk disposisjon for myokardinfarkt eller slag. Eller en haplotype som er relatert til disposisjon for myokardinfarkt eller slag, omfatter markørene SG13S25, SG13S106, SG13S30 og SG13S42 ved lokus 13q12-13. Eller tilstedeværelsen av allelene G, G, G og A ved henholdsvis SG13S25, SG13S106, SG13S30 og SG13S42 (B4-haplotypen) viser diagnostisk disposisjon for myokardinfarkt eller slag. Eller en haplotype som er relatert til disposisjon for myokardinfarkt eller slag, omfatter markørene SG13S25, SG13S106, SG13S30 og SG13S32 ved lokus 13q 12-13. Eller tilstedeværelsen av allelene G, G, G og A ved henholdsvis SG13S25, SG13S106, SG13S30 og SG13S32 (Bs4-haplotypen) viser diagnostisk disposisjon for myokardinfarkt eller slag. I slike utførelsesformer som nettopp er beskrevet, kan pasienter som

vurderes for behandling med forbindelser ifølge hvilken som helst av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller med medikament-kombinasjoner som er beskrevet her og som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, screenes med hensyn til potensiell mottakelighet for behandling med 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, basert på slike haplotyper.

[00291] En haplotype som for eksempel er relatert til disposisjon for myokardinfarkt eller slag, omfatter markørene SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 og SG13S32 ved lokus 13q12-13. Eller tilstedeværelsen av allelene T, G, T, G og A ved henholdsvis SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 og SG13S32 (A5-haplotypen) viser diagnostisk disposisjon for myokardinfarkt eller slag. Eller en haplotype som er relatert til disposisjon for myokardinfarkt eller slag, omfatter markørene SG13S25, SG13S114, SG13S89 og SG13S32 ved lokus 13q12-13. Eller tilstedeværelsen av allelene G, T, G og A ved henholdsvis SG13S25, SG13S114, SG13S89 og SG13S32 (A4-haplotypen), viser diagnostisk disposisjon for myokardinfarkt eller slag. I slike utførelsesformer som nettopp er beskrevet, kan pasienter som vurderes for behandling med forbindelser 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107 , eller medikament-kombinasjoner som er beskrevet her og som omfatter forbindelser 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et

farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, screenes for potensiell mottakelighet for behandling med forbindelser 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, basert på slike haplotyper.

[00292] Påvisning av haplotyper kan utføres ved anvendelser som er kjente innen området detektering av sekvenser ved polymorfe seter, og derfor kan pasienter utvelges ved anvendelse av genotype-seleksjon av FLAP, 5-LO eller andre polymorfier i leukotrien-syntesevei-gen. Nærvær eller fravær av en polymorfisme i eller en haplotype av et leukotrien-syntesevei-gen, kan bestemmes ved forskjellige anvendelser, som omfatter for eksempel anvendelse av enzymatisk amplifisering, analyse av restriksjonsfragment-lengdepolymorfisme, nukleinsyresekvensering, elektroforetisk analyse av nukleinsyre fra individet, eller en hvilken som helst kombinasjon derav. I visse utførelsesformer kan bestemmelse av en SNP eller en haplotype, identifisere pasienter som vil respondere på, eller ha fordel av, behandling med forbindelser ifølge hvilken som helst av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107. Anvendelser for diagnostisering av disposisjon for myokardinfarkt eller slag hos et individ, omfatter for eksempel bestemmelse av nærvær eller fravær av visse enkelt-nukleotid-polymorfier (SNPer) eller av visse haplotyper, hvor nærvær av SNP eller haplotypen gir diagnostisk disposisjon for myokardinfarkt eller slag.

Fenotype-analyse: Biomarkører

[00293] Pasienter som vurderes for behandling med forbindelser ifølge hvilken som helst av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av

forbindelse 2-107, eller medikament-kombinasjoner som er beskrevet her og som omfatter forbindelser 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, kan screenes med hensyn til potensiell mottakelighet for behandling basert på leukotrien-drevne, inflammatoriske biomarkør-fenotyper.

[00294] Pasientscreening basert på leukotrien-drevne, inflammatoriske biomarkør-fenotyper, kan anvendes som et alternativ til eller et tillegg til pasientscreening ved deteksjon av haplotype for leukotrien-syntesevei-gen. Betegnelsen "biomarkør" slik den blir anvendt her, viser til en karakteristikk som kan måles og evalueres som en indikator på normale biologiske prosesser, patologiske prosesser eller farmakologiske responser på terapeutisk intervensjon. En biomarkør kan følgelig være en hvilken som helst substans, struktur eller prosess som kan måles i kroppen eller i kroppens produkter og som kan innvirke på eller forutsi insidensen av utfall eller sykdom. Biomarkører kan klassifiseres som markører av eksponering, effekt og disposisjon. Biomarkører kan være fysiologiske endepunkter, for eksempel blodtrykk, eller de kan være analytiske endepunkter, for eksempel blodkonsentrasjonen av glukose eller kolesterol. Anvendelser som blir anvendt for å overvåke og/eller måle biomarkører, omfatter, men er ikke begrenset til, NMR, LC-MS, LC-MS/MS, GC-MS, GC-MS/MS, HPLC-MS, HPLC-MS/MS, FT-MS, FT-MS/MS, ICP-MS, ICP-MS/MS, peptid/protein-sekvensering, nukleinsyre-sekvensering, elektroforese-metoder, immunoassys, immunoblotting, *in situ*-hybridisering, *in situ*-hybridisering med fluorescens, PCR, radio-immunoassays og enzym-immunoassays. Enkelt-nukleotid-polymorfier (SNPer) har også vært nyttige for identifisering av biomarkører for disposisjon for visse sykdommer og også følsomhet for eller respons på medikamenter, så som kjemoterapeutiske midler og antivirale midler. Disse anvendelsene, eller en hvilken en som helst kombinasjon av disse, kan anvendes for å screene pasienter med hensyn til leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, når slike pasienter med fordel kan behandles 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et

farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

[00295] Pasienter kan for eksempel utvelges for behandling med 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107 , ved screening med hensyn til økte inflammatoriske biomarkører i blod, så som, men ikke begrenset til, stimulert LTB_4, LTC_4, LTE_4, myeloperoksidase (MPO), eosinofil peroksidase (EPO), C-reaktivt protein (CRP), oppløselig intracellulært adhesjonsmolekyl (sICAM), monocytt-kjemotaktisk protein (MCP-1), monocytt-inflammatorisk protein (MIP-1α), interleukin-6 (IL-6), TH2 T-celle-aktivatorene interleukin 4 (IL-4) og 13 (IL-13) og andre inflammatoriske cytokiner. I visse utførelsesformer blir pasienter med inflammatoriske luftveissykdommer, som omfatter, men ikke er begrenset til, astma og KOLS, eller med kardiovaskulære sykdommer, utvalgt som de som mest sannsynlig er responsive for leukotriensyntese-inhibering ved anvendelse av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107.

Fenotype-analyse: Funksjonelle markører

[00296] Pasienter som vurderes for behandling med 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, kan screenes med hensyn til respons på kjente modulatorer av leukotrien-synteseveien. Pasient-screening ved evaluering av funksjonelle markører som indikatorer på en pasients respons på kjente modulatorer av leukotrien-synteseveien, kan anvendes som et alternativ til eller et tillegg til pasientscreening ved deteksjon av haplotypen av leukotrien-syntesevei-genet (genotype-analyse) og/eller overvåkning/måling av leukotrien-drevne, inflammatoriske biomarkør-fenotyper. Funksjonelle markører kan omfatte, men er ikke begrenset til, en hvilken som helst fysisk karakteristikk som er relatert til en leukotrien-avhengig tilstand eller sykdom eller til kjennskap av nåtidige eller tidligere medikamentbehandlingsregimer.

[00297] Som et eksempel kan evaluering av lungevolum og/eller lungefunksjon anvendes som en funksjonell markør for leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, så som luftveissykdommer. Tester på lungefunksjon kan anvendes for å screene pasienter som har slike leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte sykdommer eller lidelser, for behandling ved anvendelse av forbindelser ifølge hvilken som helst av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et

farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107. Slike tester omfatter evaluering av lungevolum og lungekapasitet, så som tidalvolum, inspiratorisk reservevolum, ekspiratorisk reservevolum, restvolum, inspiratorisk kapasitet, funksjonell restkapasitet, vitalkapasitet, total lungekapasitet, respiratorisk minuttvolum, alveolær ventilasjon, tidsmessig vitalkapasitet og ventilasjonskapasitet. Anvendelse for måling av lungevolum og lungekapasitet, omfatter, men er ikke begrenset til, volumkurve for maksimal ekspiratorisk luftstrøm, forsert ekspiratorisk volum i 1 sek. (FEV1), maksimal ekspiratorisk hastighet. Andre tester på lungefunksjon som blir anvendt som funksjonelle markører for pasientevaluering som beskrevet her, omfatter, men er ikke begrenset til, respiratorisk muskelstyrke, maksimalt inspirasjonstrykk, maksimalt ekspirasjonstrykk, transdiafragmatisk trykk, distribusjon av ventilasjon, enkel nitrogen-pustetest, nitrogenutskilling fra lungene og gassoverføring.

[00298] Dessuten kan kjennskap til en pasients tidligere eller nåtidige behandlingsregime anvendes som en funksjonell markør for å bidra til å screene pasienter med hensyn til behandling av leukotrien-avhengige tilstander eller sykdommer ved anvendelse av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107. Slike behandlingsregimer kan for eksempel omfatte tidligere eller pågående behandling med zileuton(Zyflo™), montelukast (Singulair™), pranlukast (Onon™), zafirlukast (Accolate™).

[00299] Også pasienter som vurderes for behandling med 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat

eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, kan screenes med hensyn til funksjonelle markører som omfatter redusert rekruttering av eosinofiler og/eller basofiler og/eller nøytrofiler og/eller monocytter og/eller dendrittceller og/eller lymfocytter, redusert slimsekresjon, redusert slimhinneødem og/eller øket bronkodilatasjon.

[00300] Anvendelser for identifisering av en pasient med behov for behandling mot leukotrien-avhengige eller leukotrien-medierte tilstander eller sykdommer, samt eksempler på behandlingsanvendelser, er vist i Figur 12, Figur 13 og Figur 14, hvor en pasientprøve blir analysert og den oppnådde informasjon blir anvendt for å identifisere mulige behandlingsanvendelser. Det er forventet at fagfolk på området vil anvende denne informasjonen sammen med annen pasient-informasjon, som omfatter, men ikke er begrenset til, alder, vekt, kjønn, kosthold og medisinsk tilstand, ved valg av behandlingsanvendelse. Det er også forventet at hver informasjonsdel vil tillegges spesiell vekt under avgjørelsesprosessen. I visse utførelsesformer blir informasjonen som er oppnådd fra de diagnostiske anvendelsene som er beskrevet ovenfor og fra eventuell annen pasientinformasjon, som omfatter, men ikke er begrenset til alder, vekt, kjønn, kosthold og medisinsk tilstand, inkorporert i en algoritme som blir anvendt for å belyse en behandlings-anvendelse, hvor hver informasjonsdel vil tillegges spesiell vekt under avgjørelses-prosessen.

[00301] I visse utførelsesformer blir en pasientprøve analysert med hensyn til for eksempel haplotyper av leukotrien-gen, FLAP-haplotyper, og den oppnådde informasjon identifiserer en pasient med behov for behandling ved anvendelse av forskjellige behandlingsanvendelser. Slike behandlingsanvendelser omfatter, men er ikke begrenset til, administrering av en terapeutisk effektiv mengde av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-

dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, administrering av en terapeutisk effektiv mengde av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av en leukotrienreseptor-antagonist (for eksempel en $CysLT_1/CysLT_2$-antagonist eller $CysLT_1$-antagonist) eller administrering av en terapeutisk effektiv mengde av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av et annet anti-inflammatorisk middel. I andre utførelsesformer blir en pasientprøve analysert med hensyn til for eksempel haplotyper av leukotrien-gen, FLAP-haplotyper og/eller fenotype-biomarkører og/eller funksjonelle fenotype-markørers responser på leukotrien-modifiserende midler. Pasienten kan deretter behandles ved anvendelse av forskjellige behandlingsanvendelser. Slike behandlingsanvendelser omfatter administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge hvilken som helst av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-

oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, administrering av en terapeutisk effektiv mengde av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av en leukotrienreseptor-antagonist (for eksempel en $CysLT_1/CysLT_2$-antagonist eller $CysLT_1$-antagonist) eller administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, eller et preparat eller medikament som omfatter 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av et annet anti-inflammatorisk middel. I andre utførelsesformer blir en pasientprøve analysert med hensyn til for eksempel haplotyper av leukotrien-gen, FLAP-haplotyper, og fenotype-biomarkører og funksjonelle fenotype-markørers responser på leukotrien-modifiserende midler. Pasienten kan deretter behandles ved anvendelse av forskjellige behandlings-anvendelser. Slike behandlingsanvendelser omfatter, men er ikke begrenset til, administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-

inhibitor eller farmasøytisk preparat eller medikament som omfatter en FLAP-inhibitor, administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-inhibitor eller farmasøytisk preparat eller medikament som omfatter en FLAP-inhibitor, i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av en leukotrienreseptor-antagonist (for eksempel en $CysLT_1/CysLT_2$-antagonist eller $CysLT_1$-antagonist) eller administrering av en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-inhibitor eller farmasøytisk preparat eller medikament som omfatter en FLAP-inhibitor, i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av et annet anti-inflammatorisk middel.

Sett/fremstillingsprodukt

[00302] For anvendelse ved terapeutiske anvendelser som er beskrevet her, er også sett og fremstillingsprodukter som er beskrevet her. Slike sett kan omfatte en bærer, pakning eller beholder som er inndelt i rom som skal romme én eller flere beholdere, så som ampuller, rør, hvor beholderen/beholderne omfatter ett av de separate elementer som skal anvendes i en anvendelse som er beskrevet her. Egnede beholdere omfatter for eksempel flasker, ampuller, sprøyter og testrør. Beholderne kan fremstilles fra en rekke materialer, så som glass eller plast.

[00303] Beholderen/beholderne kan omfatte for eksempel én eller flere forbindelser som er beskrevet her, eventuelt i et preparat eller i kombinasjon med et annet middel som beskrevet her. Beholderen/beholderne har eventuelt en steril inngangsåpning (beholderen kan for eksempel være en pose for intravenøs løsning eller en ampulle som har en kork som kan gjennomhulles av en hypodermisk injeksjonsnål). Slike sett omfatter eventuelt en forbindelse med en identifiserende beskrivelse eller en etikett eller instruksjoner for anvendelsen ved anvendelsene som er beskrevet her.

[00304] Det er typisk at et sett kan omfatte én eller flere ytterligere beholdere, hver med ett eller flere forskjellige materialer (så som reagenser, eventuelt i konsentrert form, og/eller anordninger) som ut ifra produsentens og brukerens synspunkt, er ønskelig for anvendelse av en forbindelse som er beskrevet her. Eksempler på slike materialer omfatter, men er ikke begrenset til, buffere, fortynningsmidler, filtere, nåler, sprøyter; etiketter på beholder, pakning, beholder, ampulle og/eller tube, med innholdsfortegnelse og/eller instruksjoner for anvendelse, og

pakningsvedlegg med instruksjoner for anvendelse. Det er også typisk at et sett av instruksjoner er inkludert.

[00305] En etikett/et merke kan foreligge på eller kan foreligge i forbindelse med beholderen. En etikett/et merke kan foreligge på en beholder når bokstaver, sifre eller andre karakteristikker som utgjør etiketten/merket, er festet til, støpt eller etset inn i selve beholderen; en etikett/et merke kan foreligge i forbindelse med en beholder når den/det finnes i en annen beholder eller en bærer som også rommer den første beholderen, f.eks. som et pakningsvedlegg. En etikett/et merke kan anvendes for å angi at innholdet skal anvendes for en spesifikk terapeutisk anvendelse. Etiketten/merket kan også angi retningslinjer for anvendelse av innholdet, så som ved metodene som er beskrevet her.

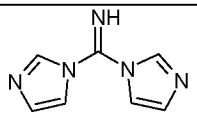
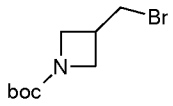
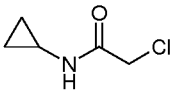
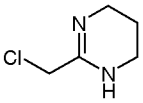
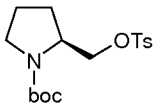
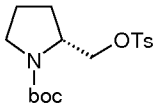
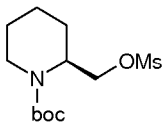
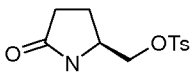
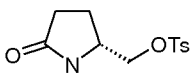
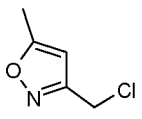
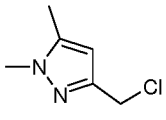
EKSEMPLER

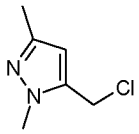
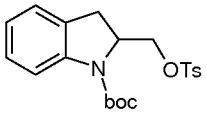
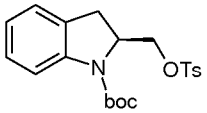
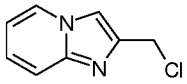
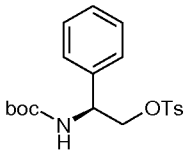
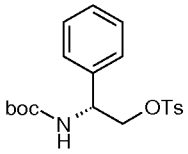
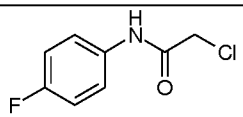
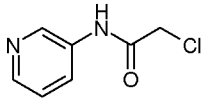
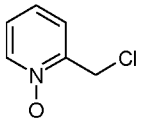
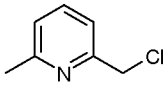
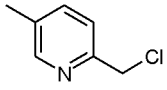
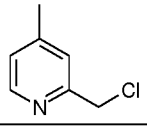
[00306] Disse eksemplene oppgis bare for illustrative formål.

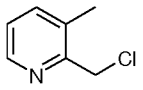
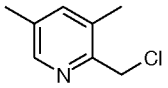
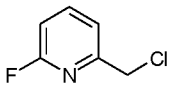
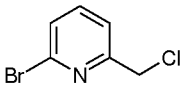
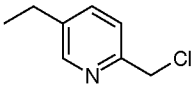
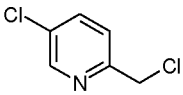
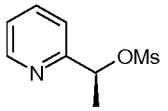
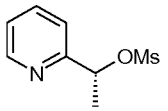
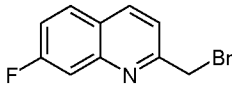
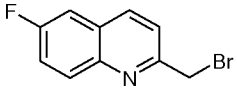
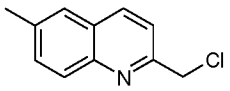
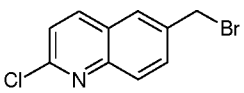
Fremstilling av mellomprodukter som blir anvendt i syntesen av forbindelser med Formel (G)

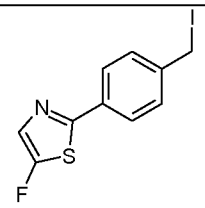
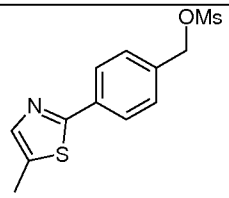
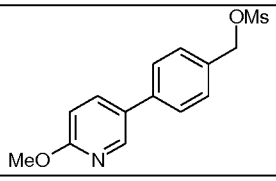
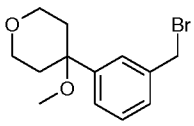
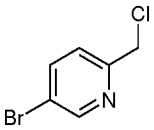
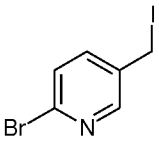
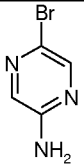
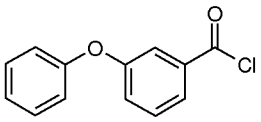
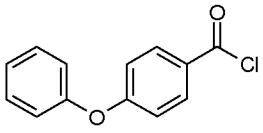
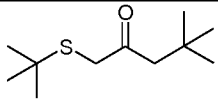
[00307] Utgangsmaterialer og mellomprodukter som blir anvendt i syntesen av forbindelser med Formel (G) 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107 er kommersielt tilgjengelige eller kan syntetiseres ved syntesemetoder som er kjente innen faget eller som er beskrevet her. Fremstilling av mellomprodukter, som for eksempel de som er vist i Tabell 6, som blir anvendt her og som ikke er kommersielt tilgjengelige, er beskrevet nedenfor. Andre mellomprodukter som ikke blir spesifikt nevnt her, men som blir anvendt i syntesen av forbindelser med Formel (G) 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, kan fremstilles ved anvendelse av metodene som er beskrevet her eller som er kjente innen faget.

Tabell 6. Mellomprodukter som blir anvendt i syntesen av forbindelser med Formel (G)

Forbindelse nr.	Struktur	Navn på forbindelse	Fremstillingsmetode
Mlm.prod.-5		*C*-(di-imidazol-1-yl)-metylenamin	Rute 8, Trinn 1
Mlm.prod.-10		3-brommetyl-azetidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester	Rute 1, Trinn 1-3a SM: 3-azetidin-karboksylsyre (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-19		2-klor-*N*-cyklopropyl-acetamid	Rute 2, Trinn 1 SM: Cyklopropylamin (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-20		2-klormetyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin Hydroklorid	Rute 3, Trinn 1-2 SM: Klor-acetonitril (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-21		(S)-2-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)-pyrrolidin-1-karboksylsyre *tert*-butylester	Rute 1, Trinn 3c SM: (S)-(-)-1-(tert-butoksykarbonyl)-2-pyrrolidinmetanol (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-22		(R)-2-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)-pyrrolidin-1-karboksylsyre-tert-butylester	Rute 1, Trinn 3c SM: (R)-(+)-1-(*tert*-butoksykarbonyl)-2-pyrrolidinmetanol (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-23		(S)-2-metansulfonyl-oksymetyl-piperidin-1-karboksylsyre-tert-butylester	Rute 1, Trinn 3d SM: 1-Boc-(S)-2-piperidinmetanol (Chem Impex)
Mlm.prod.-24		Toluen-4-sulfonsyre-(S)-5-okso-pyrrolidin-2-ylmetylester	Rute 1, Trinn 3c SM: (S)-(+)-5-(hydroksymetyl)-2-pyrrolidinon (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-25		Toluen-4-sulfonsyre-(R)-5-okso-pyrrolidin-2-ylmetylester;	6-27 - Rute 1, Trinn 3c SM: (R)-(-)-5-(hydroksymetyl)-2-pyrrolidinon (Acros Organics)
Mlm.prod.-27		3-klormetyl-5-metyl-isoksazol-hydroklorid	Rute 4, Trinn 4 SM: (5-metylisoksazol-3-yl)metanol (Acros Organics)
Mlm.prod.-28		3-klormetyl-1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-hydroklorid	Rute 4, Trinn 4 SM: (1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metanol (Acros Organics)

Mlm.prod.-29		5-klormetyl-1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-hydroklorid	Rute 4, Trinn 4 SM: (1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-yl)metanol (Acros Organics)
Mlm.prod.-30		2-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)-2,3-dihydro-indol-1-karboksylsyre-tert-butylester	Rute 1, Trinn 1-3c SM: Indolin-2-karboksylsyre (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-31		(S)-2-(toluen-4-sulfonyloksymetyl)-2,3-dihydro-indol-1-karboksylsyre-tert-butylester	Rute 1, Trinn 1, 3c SM: (S)-(+)-2-Indolinmetanol (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-32		2-klormetyl-imidazo[1,2-*a*]pyridin	Rute 4, Trinn 4 SM: Imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmetanol (Acros Organics)
Mlm.prod.-33		Toluen-4-sulfonsyre-(S)-2-*tert*-butoksykarbonylamino-2-fenyl-etylester	Rute 1, Trinn 1, 3c SM: (S)-(+)-2-fenylglycinol (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-34		Toluen-4-sulfonsyre-(R)-2-*tert*-butoksykarbonylamino-2-fenyl-etylester	Rute 1, Trinn 3c SM: (R)-(-)-N-(tert-butoksykarbonyl)-2-fenylglycinol (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-38		2-klor-*N*-(4-fluor-fenyl)-acetamid	Rute 2, Trinn 1 SM: 4-fluoranilin (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-39		2-klor-*N*-pyridin-3-yl-acetamid	Rute 2, Trinn 1 SM: 3-aminopyridin (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-44		2-klormetyl-pyridin-1-ol	Rute 4, Trinn 1 SM: 2-klormetyl-pyridin-hydroklorid (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-45		2-klormetyl-6-metyl-pyridin-hydroklorid	Rute 4, Trinn 4 SM: 6-metyl-2-pyridinmetanol (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-46		2-klormetyl-5-metyl-pyridin-hydroklorid	Rute 4, Trinn 1-4 SM: 2,5-lutidin (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-47		2-klormetyl-4-metyl-pyridin-hydroklorid	Rute 4, Trinn 1-4 SM: 2,4-lutidin (Sigma Aldrich)

Mlm.prod.-48		2-klormetyl-3-metyl-pyridin-hydroklorid	Rute 4, Trinn 1-4 SM: 2,3-lutidin (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-49		2-klormetyl-3,5-dimetyl-pyridin-hydroklorid	Rute 4, Trinn 1-4 SM: 2,3,5-kollidin (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-50		2-klormetyl-6-fluor-pyridin-hydroklorid	Rute 5, Trinn 3c SM: 2-fluor-6-metylpyridin (Oakwood Product)
Mlm.prod.-51		2-klormetyl-6-brom-pyridin-hydroklorid	Rute 4, Trinn 4 SM: (6-brom-pyridin-2-yl)-metanol (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-52		2-klormetyl-5-etyl-pyridin	Rute 4, Trinn 1-4 SM: 5-etyl-2-metylpyridin (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-53		2-klormetyl-5-klor-pyridin	Rute 1, Trinn 2; Rute 4, Trinn 4 SM: 5-klorpyridin-2-karboksylsyre (Matrix Scientific)
Mlm.prod.-54		Metansulfonsyre-(S)-1-pyridin-2-yl-etylester	Rute 1, Trinn 3 SM: (R)-*alfa*-metyl-2-pyridinmetanol (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-55		Metansulfonsyre-(R)-1-pyridin-2-yl-etylester	Rute 1, Trinn 3 SM: (S)-*alfa*-metyl-2-pyridinmetanol (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-57		2-brommetyl-7-fluor-kinolin	Rute 5, Trinn 3a SM: 7-fluor-2-metylkinolin (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-58		2-brommetyl-6-fluor-kinolin	Rute 5, Trinn 3a SM: 6-fluor-2-metylkinolin (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-59		2-klormetyl-6-metyl-kinolin	Rute 4, Trinn 1-4 SM: 2,6-dimetylkinolin (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-60		2-klor-6-brommetyl-kinolin	Rute 5, Trinn 1-3a SM: Cinnamoylklorid (Sigma Aldrich) og p-toluidin (Sigma Aldrich)

Mlm.prod.-71		5-fluor-2-(4-jodmetyl-fenyl)-tiazol	Rute 6, Trinn 1-2a; Rute 1, Trinn 3b
Mlm.prod.-72		Metansulfonsyre-4-(5-metyl-tiazol-2-yl)-benzylester	Rute 6, Trinn 1-2b; Rute 1, Trinn 3d
Mlm.prod.-73		Metansulfonsyre-4-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-benzylester	Rute 6, Trinn 1; Rute 1, Trinn 3d
Mlm.prod.-74		4-(3-brommetyl-fenyl)-4-metoksy-tetrahydro-pyran	Rute 9, Trinn 1; Rute 5, Trinn 3a
Mlm.prod.-75		5-brom-2-klormetyl-pyridin	Rute 4, Trinn 4 (5-brom-pyridin-2-yl)-metanol (Biofine International)
Mlm.prod.-76		2-brom-5-jodmetyl-pyridin	Rute 1, Trinn 3b (6-brom-pyridin-3-yl)-metanol (Biofine International)
Mlm.prod.-118		5-brom-pyrazin-2-ylamin	Rute 5, Trinn 3b SM: Aminopyrazin (Lancaster)
Mlm.prod.-135		3-fenoksy-benzoylklorid	Rute 7, Trinn 1 SM: 3-fenoksy-benzosyre (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-136		4-fenoksy-benzoylklorid	Rute 7, Trinn 1 SM: 4-fenoksy-benzosyre (Sigma Aldrich)
Mlm.prod.-140		1-*tert*-butylsulfanyl-4,4-dimetyl-pentan-2-on	Rute 10, Trinn 1-2

Rute 1:

Trinn 1: BOC-beskyttelse (Mlm.prod.-10)

[00308] 3-azetidinkarboksylsyre (Sigma Aldrich, 0,25 g, 2,5 mmol) ble oppløst i tBuOH (5 ml) og 1N NaOH (2,7 ml, 2,7 mmol). Di-*tert*-butyldikarbonat (0,59 g, 2,7 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Reaksjonen ble fortynnet med vann og surgjort langsomt til pH 4 med 1N HCl, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc inntil alt produkt var fjernet fra det vandige laget ifølge ninhydrin-farging. De samlede organiske lag ble tørket, filtrert og konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt.

Trinn 2: Boran Reduksjon (Mlm.prod.-10)

[00309] Syren fra Trinn 1 (0,7 g, 3,5 mmol) ble oppløst i THF og avkjølt til 0°C under N_2. Boran/THF-kompleks ble satt til løsningen, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og behandlet med vann. Blandingen ble ekstrahert 3 ganger med EtOAc, og de samlede organiske lag ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Det rå materialet ble filtrert gjennom et sjikt av silikagel og ble eluert med EtOAc, hvilket ga den ønskede forbindelsen.

Trinn 3a: Br_2 Bromid-dannelse (Mlm.prod.-10)

[00310] Trifenylfosfin (1,7 g, 6,5 mmol) ble oppløst i DMF og avkjølt til 0°C. Brom (0,31 ml, 5,9 mmol) ble langsomt tilsatt, og løsningen ble omrørt i 30 minutter. Alkoholen fra Trinn 2 (0,32 g, 2,0 mmol) ble tilsatt i DMF, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert 3 ganger med EtOAc, og de samlede organiske lag ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Det rå materialet ble filtrert gjennom et sjikt av silikagel og eluert med EtOAc, hvilket ga den ønskede forbindelsen.

Trinn 3b: I_2 Jodid-dannelse (Mlm.prod.-73)

[00311] (6-brom-pyridin-3-yl)-metanol (0,5 g, 2,7 mmol) ble oppløst i toluen (20 ml). Trifenylfosfin (0,9 g, 3,5 mmol) og imidazol (0,4 g, 6,0 mmol) ble tilsatt, fulgt av en løsning av jod (0,88 g, 3,5 mmol) i toluen dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter og ble deretter hellet i mettet, vandig Na_2CO_3. Det organiske laget ble vasket med vandig natriumtiosulfat, så vann, og ble deretter tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Det rå materialet ble renset på silikagel (gradient av EtOAc:heksaner), hvilket ga det ønskede produkt.

Trinn 3c: Tosylering (Mlm.prod.-21)

[00312] (S)-(-)-1-(*tert*-butoksykarbonyl)-2-pyrrolidinmetanol (1,0 g, 5,0 mmol) ble oppløst i pyridin (3 ml), og toluensulfonylklorid (1,0 g, 5,5 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur og ble fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc. De samlede organiske lag ble vasket med vann, tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Residuet ble renset på silikagel (0 til 10% EtOAc i heksaner), hvilket ga det ønskede produkt.

Trinn 3d: Mesylering (Mlm.prod.-55)

[00313] (R)-*alfa*-metyl-2-pyridinmetanol (1,0 g, 8,1 mmol) ble oppløst i CH_2Cl_2 (20 ml) og avkjølt til 0°C. Trietylamin (1,7 ml, 12,2 mmol) ble tilsatt, fulgt av metansulfonylklorid (0,66 ml, 8,4 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter og deretter fortynnet med CH_2Cl_2, vasket med vann, tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt.

Rute 2:

Trinn 1: Amid-dannelse (Mlm.prod.-19)

[00314] Cyklopropylamin (0,35 ml, 5,0 mmol) og trietylamin (0,7 ml, 5,1 mmol) ble oppløst i CH_2Cl_2 (10 ml). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -10°C, og kloracetylklorid (0,4 ml, 5,0 mmol) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -10°C i 1 time, deretter ved romtemperatur i 2 timer, fulgt av tilsetning av vann. Det vandige laget ble ekstrahert med CH_2Cl_2, og de organiske lag ble tørket, filtrert og konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt.

Rute 3:

Trinn 1: Imin-dannelse (Mlm.prod.-20)

[00315] Kloracetonitril (0,5 g, 6,6 mmol) ble oppløst i Et_2O (10 ml) og avkjølt til 0°C. EtOH (0,43 ml, 7,3 mmol) ble tilsatt, fulgt av 4N HCl i 1,4-dioksan (15 ml, 59,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 4 dager og ble deretter konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt som et hvitt, fast stoff.

Trinn 2: Cyklisering (Mlm.prod.-20)

[00316] Iminet fra Trinn 1 (0,3 g, 2,0 mmol) ble oppløst i EtOH (4 ml) og avkjølt til 0°C. 1,3-diaminopropan (0,17 ml, 2,0 mmol) ble tilsatt, fulgt av iPr_2NEt (0,35 ml, 2,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 2 timer, og deretter ble 4N

HCl i 1,4-dioksan (0,5 ml, 2 mmol) tilsatt. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt.

Rute 4:

Trinn 1: mCPBA-oksidasjon (Mlm.prod.-46)

[00317] 2,5-lutidin (5,0 g, 46,7 mmol) ble oppløst i $CHCl_3$ (125 ml) og avkjølt til 0°C. m-klorperoksybenzosyre (70%; 13,9 g, 55,2 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Blandingen ble vasket med mettet, vandig Na_2CO_3, tørket med Na_2SO_4, filtrert og konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt.

Trinn 2: Acetylering (Mlm.prod.-46)

[00318] N-oksidet fra Trinn 1 (46,7 mmol) ble oppløst i eddiksyreanhydrid (25 ml) og oppvarmet til tilbakeløp ved 100°C i én time. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og etanol (46,7 mmol) ble langsomt tilsatt for å stanse reaksjonen. Løsningen ble inndampet til tørrhet og renset på silikagel, hvilket ga det ønskede produkt.

Trinn 3: Hydrolyse (Mlm.prod.-46)

[00319] Acetatet fra Trinn 2 (46,7 mmol) ble oppløst i konsentrert HCl (20 ml) og tilbakeløpskokt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og inndampet til tørrhet, hvilket ga et oransje, fast stoff, som ble anvendt direkte i neste reaksjon.

Trinn 4: $SOCl_2$ Klorid-dannelse (Mlm.prod.-46)

[00320] Alkoholen fra Trinn 3 (1,0 g, 8,1 mmol) ble oppløst i tionylklorid (3 ml) og omrørt ved romtemperatur i 30 minutter under N_2. Blandingen ble inndampet til tørrhet, hvilket ga det ønskede produkt som et hydrokloridsalt, som ble anvendt direkte i neste reaksjon.

Rute 5:

Trinn 1: Kondensering (Mlm.prod.-60)

[00321] p-toluidin (10 g, 60,0 mmol) og trietylamin (8,4 ml, 60,3 mmol) ble oppløst i CH_2Cl_2 (200 ml) ved romtemperatur. Cinnamoylklorid (6,5 g, 60,7 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann, tørket, filtrert og konsentrert. Residuet ble tilsatt aluminiumklorid (5 g, 37,5 mmol), og dette ble oppvarmet. Etter 45 minutter ble is tilsatt, og det ble dannet et presipitat. Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Utfellingen ble

deretter frafiltrert og oppløst i CH_2Cl_2, vasket med 1N HCl, så saltløsning, og ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Residuet ble omkrystallisert fra etanol, hvilket ga det ønskede kinolinon-produkt.

Trinn 2: $POCl_3$ Klorid-dannelse (Mlm.prod.-60)

[00322] Kinolinonet fra Trinn 1 (3,12 g, 19,6 mmol) ble oppvarmet til 90°C i $POCl_3$ (10 ml). Straks utgangsmaterialet var forbrukt, ble reaksjonsblandingen avkjølt og konsentrert. Residuet ble fortynnet med EtOAc og mettet, vandig $NaHCO_3$, og det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc. De samlede organiske lag ble tørket, filtrert og konsentrert, hvilket ga klorkinolin-produktet.

Trinn 3a: NBS Bromid-dannelse (Alkyl) (Mlm.prod.-60)

[00323] Kinolinet fra Trinn 2 (19,6 mmol) ble oppvarmet til 80°C i 1 time i benzen (200 ml) med NBS (3,6 g, 20,2 mmol) og katalytisk benzoylperoksid. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset på silikagel, hvilket ga det ønskede produkt.

Trinn 3b: NBS Bromid-dannelse (Aryl) (Mlm.prod.-118)

[00324] 2-aminopyrazin (4 g, 42 mmol) ble oppløst i vann (2 ml), og DMSO (70 ml) og NBS (7,5 g, 42 mmol) ble tilsatt i løpet av 1 time ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt natten over. Blandingen ble hellet i is og ekstrahert 4 ganger med EtOAc. De samlede organiske lag ble vasket med 5% Na_2CO_3, vann og saltløsning, og ble så tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Residuet ble renset på silikagel, hvilket ga det ønskede produkt.

Trinn 3c: NCS Klorid-dannelse (Mlm.prod.-50)

[00325] 2-fluor-6-metylpyridin (1,11 g, 10 mmol), NCS (2,0 g, 15 mmol) og katalytisk benzoylperoksid ble oppløst i benzen og oppvarmet til tilbakeløp natten over. Reaksjonen ble konsentrert og fortynnet med vann og EtOAc. Det organiske laget ble vasket med mettet, vandig $NaHCO_3$, tørket, filtrert og konsentrert. Residuet ble renset på silikagel, hvilket ga det ønskede produkt.

Rute 6:

Trinn 1: Suzuki-kobling (Mlm.prod.-71)

[00326] (4-hydroksymetylfenyl)boronsyre (Combi-Blocks; 1,0 g, 6,6 mmol) i DME/H_2O (16 ml, 2:1), ble tilsatt 2-bromtiazol (1,2 g, 7,2 mmol) og K_2CO_3 (2,7 g, 19,7 mmol). Reaksjonen ble avgasset med N_2 i 20 minutter. $Pd(PPh_3)_4$ (0,76 g, 0,7 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen ble ytterligere avgasset i 10 minutter. Reaksjonen ble deretter oppvarmet til 90°C natten over under N_2. LCMS bekreftet dannelse av

produktet. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann og EtOAc, og det vandige laget ble ekstrahert to ganger med EtOAc. De samlede organiske lag ble tørket med $MgSO_4$, filtrert, konsentrert og renset på silikagel (gradient av EtOAc:heksaner), hvilket ga det ønskede produkt.

Trinn 2a: F-alkylering (Mlm.prod.-71)

[00327] Tiazolen fra Trinn 1 (0,35 g, 1,8 mmol) ble oppløst i THF (15 ml) og avkjølt til -78°C under N_2. n-butyllitium (1,6M; 4,6 ml, 7,3 mmol) ble tilsatt dråpevis, fulgt av NFSi (1,2 g, 3,7 mmol). Reaksjonen ble stanset ved -78°C med mettet, vandig NH_4Cl og ble fortynnet med EtOAc og vann. Det vandige laget ble ekstrahert to ganger med EtOAc, og de samlede organiske lag ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Residuet ble renset på silikagel, hvilket ga den ønskede forbindelsen.

Trinn 2b: Me-alkylering (Mlm.prod.-72)

[00328] Tiazolen fra Trinn 1 (0,33 g, 1,7 mmol) ble oppløst i THF (15 ml) og avkjølt til -78°C under N_2. n-butyllitium (1,6M; 4,3 ml, 6,7 mmol) ble tilsatt dråpevis, fulgt av jodmetan (0,16, 2,6 mmol). Reaksjonen ble stanset ved -78°C med mettet, vandig NH_4Cl og ble fortynnet med EtOAc og vann. Det vandige laget ble ekstrahert to ganger med EtOAc, og de samlede organiske lag ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Residuet ble renset på silikagel, hvilket ga den ønskede forbindelsen.

Rute 7:

Trinn 1: Syreklorid-dannelse (Int 135)

[00329] 3-fenoksy-benzosyre (0,50 g, 0,23 mmol) ble oppløst i CH_2Cl_2. Oksalylklorid (0,32 g, 0,25 mmol) ble tilsatt, fulgt av 1-2 dråper DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur og ble deretter konsentrert, hvilket ga det ønskede syreklorid.

Rute 8:

Trinn 1: Alkylering (Mlm.prod.-5)

[00330] Imidazol (0,41 g, 6,0 mmol) i CH_2Cl_2 ble tilsatt bromacetonitril (0,21 g, 2,0 mmol), og reaksjonen ble tilbakeløpskokt i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert, og filtratet ble konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt.

Rute 9:

Trinn 1: Metylering (Mlm.prod.-74)

[00331] 4-*m*-tolyl-tetrahydro-pyran-4-ol (2,5 g, 13,0 mmol) i THF (50 ml), ble tilsatt natriumhydrid (60%; 0,8 g, 20,0 mmol) ved romtemperatur. Jodmetan (1,25 ml, 20 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Blandingen ble behandlet med vann, og det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc. De samlede organiske lag ble vasket med vann, tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Residuet ble renset på silikagel, hvilket ga den ønskede forbindelsen.

Rute 10:

Trinn 1: Bromering

[00332] 4,4-dimetyl-pentan-2-on (3,7 ml, 26,3 mmol) i MeOH (2,8 ml) ved 0°C ble tilsatt brom (1,34 ml, 26,3 mmol) i én enkelt stråle. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet langsomt til 10°C i 30 minutter for å starte reaksjonen og ble deretter omrørt ved romtemperatur i ytterligere 15 minutter. Reaksjonen ble fortynnet med vann og dietyleter, og det vandige laget ble ekstrahert med dietyleter tre ganger. De samlede organiske lag ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt som en fargeløs væske.

Trinn 2: Tiol-tilsetning

[00333] Bromidet fra Trinn 1 (26,3 mmol) ble oppløst i THF (50 ml), og blandingen ble avkjølt til 0°C. 2-metyl-2-propantiol (2,45 ml, 21,6 mmol) ble tilsatt, fulgt av trietylamin (7,9 ml, 56,8 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer og ble deretter fortynnet med vann. Det vandige laget ble ekstrahert med dietyleter, og de samlede organiske lag ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt.

Syntese av forbindelse 2-107

Eksempel 5: Fremstilling av Forbindelse 2-107 Forbindelse 2-107 ble fremstilt som vist i Skjema E. Et detaljert og illustrativt eksempel på reaksjons-betingelsene vist i Skjema E, er beskrevet for syntese av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (Referanseforbindelse 2-73).

Trinn 1: 3-[1-(4-brom-benzyl)-3-*tert*-butylsulfanyl-5-(6-fluor-kinolin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre-etylester

[00334] 3-[1-(4-brom-benzyl)-3-*tert*-butylsulfanyl-5-hydroksy-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre-etylester (**C-3**; 0,25 g, 0,48 mmol) i DMF (2 ml) ble tilsatt 2-klormetyl-5-metyl-pyridin-hydroklorid (0,13 g, 0,72 mmol), Cs_2CO_3 (0,39 g, 1,21 mmol) og katalytisk tetrabutylammoniumjodid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over, hvoretter LCMS viste at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom EtOAc og vann, det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc og de samlede organiske lag ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Det rå materialet ble renset på silikagel (0 til 15% EtOAc i heksaner), hvilket ga mer av det ønskede produkt (**E-1**, 0,30 g).

Trinn 2: 3-{3-*tert*-butylsulfanyl-5-(6-fluor-kinolin-2-ylmetoksy)-1-[4-(6-metoksy-pyridin-2-yl)-benzyl]-1*H*-indol-2-yl}-2,2-dimetyl-propionsyre-etylester

[00335] **E-1** (0,06 g, 0,10 mmol), 2-metoksy-pyridin-5-boronsyre (0,02 g, 0,14 mmol) og K_2CO_3 (0,03 g, 0,24 mmol) ble oppløst i DME (1 ml) og vann (0,5 ml) og ble avgasset med N_2 i 10 minutter. $Pd(PPh_3)_4$ (0,01 g, 0,01 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avgasset med N_2 i ytterligere 10 minutter. Løsningen ble oppvarmet til 80°C i 4 timer og ble deretter avkjølt til romtemperatur og fortynnet med EtOAc og vann. Det vandige laget ble ekstrahert 3 ganger med EtOAc, og de samlede organiske lag ble vasket med vann, så saltløsning, og ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Det rå materialet ble renset på silikagel (0 til 50% EtOAc i heksaner), hvilket ga det ønskede produkt (**E-2**).

Trinn 3: 3-{3-*tert*-butylsulfanyl-5-(6-fluor-kinolin-2-ylmetoksy)-1-[4-(6-metoksy-pyridin-2-yl)-benzyl]-1*H*-indol-2-yl}-2,2-dimetyl-propionsyre

[00336] **E-2** (0,22 g, 0,31 mmol) ble oppløst i MeOH (0,1 ml), THF (0,1 ml) og vann (0,1 ml). Litiumhydroksid, 1N vandig løsning (0,1 ml), ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 60°C i 4 timer inntil intet utgangsmateriale ble påvist ved LCMS. Reaksjonen ble fortynnet med vann og EtOAc og ble surgjort til pH 5 med sitronsyre og ekstrahert med EtOAc. De samlede organiske lag ble vasket med vann, tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert, hvilket ga det ønskede produkt (**F-4**).

[00337] Massespekterdata for Forbindelse 2-107, er vist i Tabell 1-4.

Eksempel 10: FLAP-bindingsassay

[00338] Et eksempel på et slikt FLAP-bindingsassay, er som følger:

Pellets av humane polymorfonukleære celler (1,8 x 109 celler) (Biological Speciality Corporation) ble oppslemmet og lysert, og 100,000 g membraner ble preparert som beskrevet i Charleson *et al. Mol. Pharmacol*, 41, 873-879, 1992. 100,000 xg pelleterte membraner ble oppslemmet i Tris-Tween forsøksbuffer (100 mM Tris HCl pH 7,4, 140 mM NaCl, 2 mM EDTA, 0,5 mM DTT, 5% glycerol, 0,05% Tween 20), hvilket ga en proteinkonsentrasjon på 50-100 ug/ml. 10 µl membransuspensjon ble satt til 96-brønners Millipore-plater, 78 µl Tris-Tween-buffer, 10 µl ^{3}H MK886 eller ^{3}H 3-[5-(pyrid-2-ylmetoksy)-3-*tert*-butyltio-1-benzyl-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropionsyre (eller ^{125}I MK591-derivat, Eggler *et al*, *J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 1994, vXXXIV, 1147)) til ~30,000 cpm, 2 µl inhibitor og ble inkubert i 30 minutter ved romtemperatur. 100 µl iskald vaskebuffer ble satt til inkuberingsblandingen. Platene ble deretter filtrert og vasket 3x med 200 µl iskald Tris-Tween-buffer, scintillasjonbeholderne ble lukket, 100 µl scintillant ble tilsatt, og det ble ristet i 15 minutter og deretter tellet i en TopCount. Spesifikk binding ble bestemt, definert som total radioaktiv binding minus uspesifikk binding i nærvær av 10 µM MK886. IC50-verdier ble bestemt ved analysering (Graphpad Prism) av titreringskurver for medikament.

Eksempel 11: Inhiberingsassay med LTB_4 i humant blod

[00339] Et eksempel på et slikt inhiberingsassay med LTB_4 i humant blod, er som følger:

Fra samtykkende, frivillige mennesker ble det tappet blod i hepariniserte rør, og volum på 125 µl ble satt til brønner som inneholdt 2,5 µl 50% DMSO (bærer) eller 2,5 µl medikament i 50% DMSO. Prøvene ble inkubert i 15 minutter ved 37°C. 2 µl kalsiumionofor A23817 (fra en 50 mM stamløsning i DMSO, fortynnet like før forsøket i Hank's Balanced Salt Solution (Invitrogen)) til 1,25 mM) ble tilsatt, og løsningene ble blandet og inkubert i 30 minutter ved 37°C. Prøvene ble sentrifugert ved 1,000 rpm (~200 x g) i 10 minutter ved 4°C, plasma ble fjernet og en 1:100 fortynning ble undersøkt med hensyn til LTB_4-konsentrasjon ved anvendelse av ELISA (Assay Designs). Medikamentkonsentrasjoner som ga 50% inhibering (IC50) av vehikkel LTB_4 , ble bestemt ved ikke-lineær regresjon

(Graphpad Prism) av % inhibering mot logaritmen av medikament-konsentrasjonen.

Eksempel 12: Forsøk med peritoneal inflammasjon og ødem hos rotte

[00340] Et eksempel på et slikt forsøk med peritoneal inflammasjon og ødem hos rotte, er som følger:

In vivo effektivitet av inhibitorer av leukotrien-biosyntese ble bestemt ved anvendelse av en rottemodell for peritoneal inflammasjon. Sprague-Dawley hannrotter (som veide 200 - 300 gram) mottok én enkelt intraperitoneal (i.p.) injeksjon med 3 ml saltløsning som inneholdt zymosan (5 mg/ml), umiddelbart fulgt av en intravenøs (i.v.) injeksjon med Evans blåfarge (2 ml 1,5% løsning). Forbindelser ble administrert oralt (3 ml/kg i 0,5% metylcellulose-bærer) 2 til 4 timer før zymosan-injeksjonen. 1-2 to timer etter zymosan-injeksjonen ble rottene avlivet, og peritonealhulen ble vasket med 10 ml fosfatbufret saltløsning (PBS). Den resulterende væsken ble sentrifugert ved 1.200 rpm i 10 minutter. Vaskulært ødem ble bestemt ved å kvantifisere mengden av Evans blåfarge i supernatanten, ved anvendelse av et spektrofotometer (Absorbance 610 nm). Konsentrasjonene av LTB_4 og cysteinyl-leukotrien i supernatanten, ble bestemt ved ELISA. Medikamentkonsentrasjoner som ga 50% inhibering av plasmalekkasje (Evans blåfarge) og inhibering av peritoneal LTB_4 og cysteinyl-leukotriener, ble beregnet ved ikke-lineær regresjon (Graphpad Prism) som % inhibering mot logaritmen av medikamentkonsentrasjonen.

Eksempel 13: Inhiberingsassay med humane leukocytter

[00341] Et eksempel på et inhiberingsforsøk med humane leukocytter, er som følger:

Fra samtykkende, frivillige mennsker ble blod tappet i hepariniserte rør, og 3% dekstran, 0,9% saltløsning, samme volum, ble tilsatt. Etter sedimentering av røde blodceller ble det utført en hypotonisk lysering av de gjenværende røde blodceller, og leukocytter ble sedimentert ved 1000 rpm. Pelleten ble oppslemmet ($1,25 \times 10^5$ celler/ml) og fordelt i brønner som inneholdt 2,5 µl 20% DMSO (bærer) eller 2,5 µl medikament i 20% DMSO. Prøvene ble inkubert i 5 minutter ved 37 ºC, og 2 µl kalsiumionofor A23817 (fra en 50 mM DMSO stamløsning, fortynnet like før forsøket i Hank's Balanced Salt Solution (Invitrogen)) til 1,25 mM) ble tilsatt, og

løsningene ble blandet og inkubert i 30 minutter ved 37 ºC. Prøvene ble sentrifugert ved 1.000 rpm (~200 x g) i 10 minutter ved 4 ºC, plasma ble fjernet og en 1:4 fortynning ble undersøkt med hensyn til LTB_4-konsentrasjon ved anvendelse av ELISA (Assay Designs). Medikamentkonsentrasjoner som ga 50% inhibering (IC50) av vehikkel LTB_4 ble bestemt ved ikke-lineær regresjon (Graphpad Prism) som % inhibering mot logaritmen av medikament-konsentrasjonen. Forbindelsene som er presentert i Tabell 1-4, hadde verdier på 1 nM til 5 µM i dette forsøket.

Eksempel 14: Farmasøytiske Preparater

Eksempel 14a: Parenteralt preparat

[00342] For å fremstille et parenteralt farmasøytisk preparat som er egnet for administrering ved injeksjon, blir 100 mg av et vannløselig salt av Formel (G), 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, oppløst i DMSO og deretter blandet med 10 ml 0,9% steril saltløsning. Blandingen blir innarbeidet i en doseenhetsform som er egnet for administrering ved injeksjon.

Eksempel 14b: Oralt preparat

[00343] For å fremstille et farmasøytisk preparat for oral avlevering blir 100 mg av en forbindelse ifølge hvilken som helst av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, blandet med 750 mg stivelse. Blandingen blir innarbeidet i en oral doseenhet, så som en hard gelatinkapsel, som er egnet for oral administrering.

Eksempel 14c: Sublingvalt preparat (hard sugetablett)

[00344] For å fremstille et farmasøytisk preparat for bukkal avlevering, så som en hard sugetablett, blir 100 mg av en forbindelse ifølge hvilken som helst av Formel

(G), 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, blandet med 420 mg pulverisert sukker som er blandet med 1,6 ml lys maissirup, 2,4 ml destillert vann og 0,42 ml mintekstrakt. Blandingen blir forsiktig blandet og hellet i en støpeform for å danne en sugetablett som er egnet for bukkal administrering.

Eksempel 14d: Inhalerbart preparat

[00345] For å fremstille et farmasøytisk preparat for inhalering blir 20 mg av en forbindelse ifølge hvilken som helst av Formel (G), 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, blandet med 50 mg vannfri sitronsyre og 100 ml 0,9% natriumklorid-løsning. Blandingen blir innført i en avleveringsenhet for inhalasjon, så som en forstøver, som er egnet for inhalasjonsadministrering.

Eksempel 14e: Rektalt gelpreparat

[00346] For å fremstille et farmasøytisk preparat for rektal avlevering blir 100 mg av en forbindelse ifølge hvilken som helst av Formel (G), 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, blandet med 2,5 g metylcelluose (1500 mPa), 100 mg metylparapen, 5 g glycerin og 100 ml renset vann. Den resulterende gelblanding blir deretter innført i avleveringsenheter, så som sprøyter, som er egnet for rektal administrering.

Eksempel 14f: Topisk gelpreparat

[00347] For å fremstille et farmasøytisk, topisk gelpreparat blir 100 mg av en forbindelse ifølge hvilken som helst av Formel (G), 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-

etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, blandet med 1,75 g hydroksypropylcelluose, 10 ml propylenglykol, 10 ml isopropylmyristat og 100 ml renset alkohol USP. Den resulterende gelblanding blir deretter innført i beholdere, så som tuber, som er egnet for topisk administrering.

Eksempel 14g: Oftalmisk løsningspreparat

[00348] For å fremstille et farmasøytisk, oftalmisk løsningspreparat blir 100 mg av en forbindelse ifølge hvilken som helst av Formel (G), 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre (forbindelse 2-107) et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelse 2-107, et farmasøytisk akseptabelt N-oksid av forbindelse 2-107, og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelse 2-107, blandet med 0,9 g NaCl i 100 ml renset vann og blir filtrert ved anvendelse av et 0,2 mikron filter. Den resulterende isotone løsning blir deretter innført i oftalmiske avleveringsenheter, så som øyedråpe-beholdere, som er egnet for oftalmisk administrering.

[00349]

Patentkrav

1. Forbindelse som er 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1 som er 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse ifølge krav 2 som er 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre.

4. Farmasøytisk akseptabelt salt av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre ifølge krav 2, som er et syreaddisjonssalt.

5. Farmasøytisk akseptabelt salt ifølge krav 4, valgt fra et hydroklorid, et hydrobromid, et sulfat , et nitrat, et fosfat, et metafosfat, et acetat, et propionat, et heksanoat, et cyklopentanepropionat, et glykolat, et pyruvat, et laktat, et malonat, et succinat, et malat, et maleat, et fumarat, et p-toluensulfonat, et tartarat, et trifluoracetat, et citrat, et benzoat, et 3-(4-hydroksybenzoyl)benzoat, et cinnamat, et mandelat, et arylsulfonat, et metansulfonat, et etansulfonat, et 1,2-etandisulfonat, et 2-hydroksyetansulfonat, et benzensulfonat, et 2-naftalensulfonat, et 4-metylbicyklo-[2.2.2]okt-2-en-1-karboksylat, et glucoheptonat, et 4,4'-metylenbis-(3-hydroksy-2-en-1-karboksylat), et 3-fenylpropionat, et trimetylacetat, et tertiært butylacetat, et laurylsulfat, et glukonat, et glutamat, a hydroksynaftoat, et salicylat, et stearat og et muconat.

6. Farmasøytisk akseptabelt salt av 3-[3-*tert*-butylsulfanyl-1-[4-(6-etoksy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(5-metyl-pyridin-2-ylmetoksy)-1*H*-indol-2-yl]-2,2-dimetyl-propionsyre ifølge krav 2, som er et baseaddisjonssalt.

7. Farmasøytisk akseptabelt salt ifølge krav 6, valgt fra et ammonium-salt, et natriumsalt, et kaliumsalt, et kalsiumsalt, et magnesiumsalt, et salt av en organisk base valgt fra et dicykloheksylaminsalt, et *N*-metyl-D-glucaminsalt og et tris(hydroksymetyl)metylaminsalt og salter med aminosyrer valgt fra et argininsalt og et lysinsalt.

8. Farmasøytisk preparat omfattende en effektiv mengde av en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7 og et farmasøytisk akseptabelt tilsetningsmiddel.

9. Farmasøytisk preparat ifølge krav 8, for oral administrering.

10. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, for anvendelse som et medikament.

11. Anvendelse av en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, ved fremstilling av et medikament for behandling av inflammasjon hos et pattedyr.

12. Anvendelse av en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, ved fremstilling av et medikament for behandling av en respiratorisk sykdom hos et pattedyr.

13. Anvendelse av en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, ved fremstilling av et medikament for behandling av kardiovaskulær sykdom hos et pattedyr.

14. Anvendelse av en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som

definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, ved fremstilling av et medikament for behandling av a CNS lidelse hos et pattedyr.

15. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, for anvendelse ved behandling av inflammasjon hos et pattedyr.

16. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, for anvendelse ved behandling av en respiratorisk sykdom hos et pattedyr.

17. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav for anvendelse ifølge krav 16, hvor den respiratoriske sykdommen er astma.

18. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav for anvendelse ifølge krav 16, hvor den respiratoriske sykdommen er rhinitt.

19. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, for anvendelse ved behandling av kronisk obstruktiv lungesykdom.

20. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, for anvendelse ved behandling av kardiovaskulær sykdom hos et pattedyr.

21. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, for anvendelse ved behandling av en CNS lidelse hos et pattedyr.

22. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, for anvendelse ifølge krav 21 hvor CNS lidelsen er perifer nevropati/nevropatisk smerte.

23. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7, for anvendelse ved behandling av revmatoid artritt eller osteoartritt hos et pattedyr.

24. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 15 til 23 hvor pattedyret er et menneske.

25. Fast kombinasjon omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7 og et ytterligere middel.

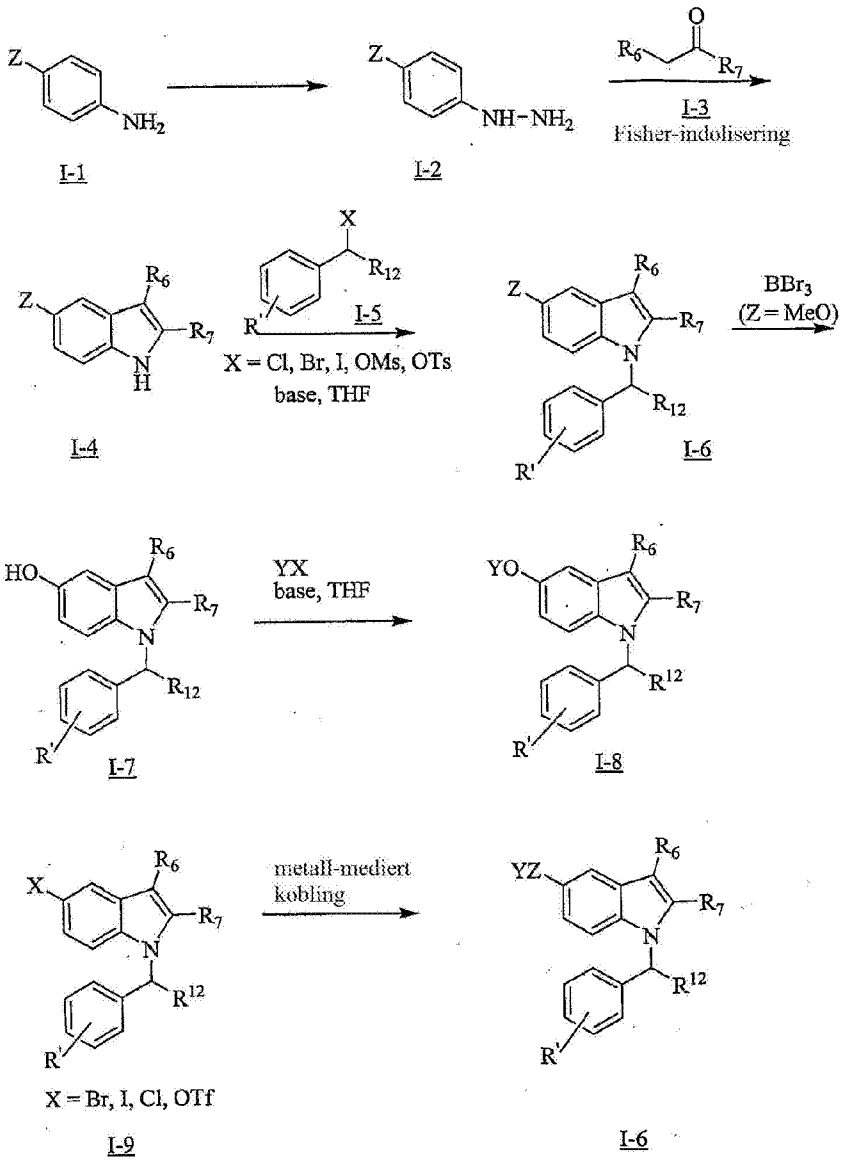
26. Ikke-fast kombinasjon omfattende en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, farmasøytisk akseptabelt N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt solvat derav, som definert i hvilket som helst av kravene 1 til 7 og et ytterligere middel.

27. Fast eller ikke-fast kombinasjon, ifølge krav 25 eller krav 26, hvor det ytterligere middel er et anti-inflammatorisk middel.

28. Fast eller ikke-fast kombinasjon, ifølge krav 25 eller krav 26, hvor det ytterligere middel er en CysLT1 reseptorantagonist.

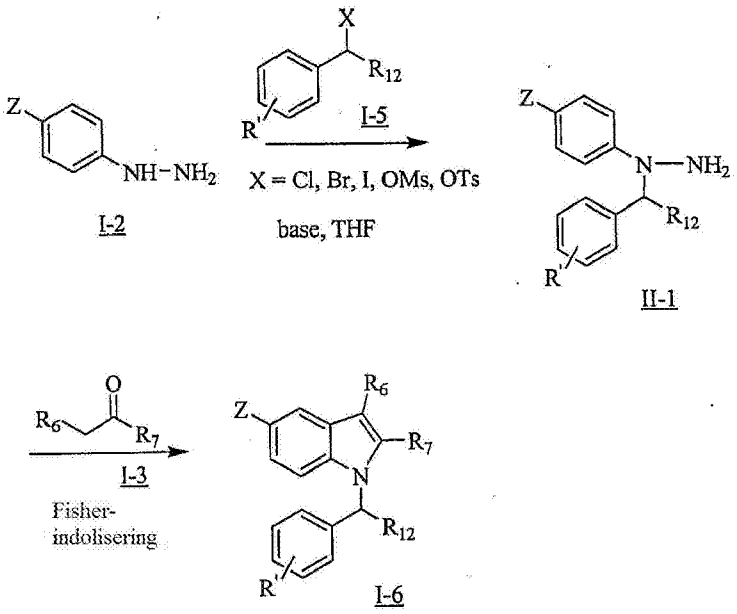
29. Fast eller ikke-fast kombinasjon, ifølge krav 28, hvor CysLT1 reseptorantagonisten er valgt fra zafirlukast, montelukast og prankulast.

Skjema I

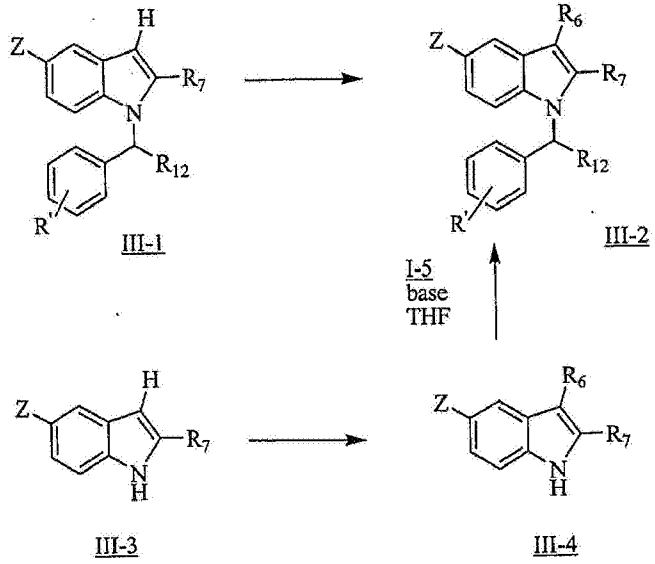


Figur 1

Skjema II

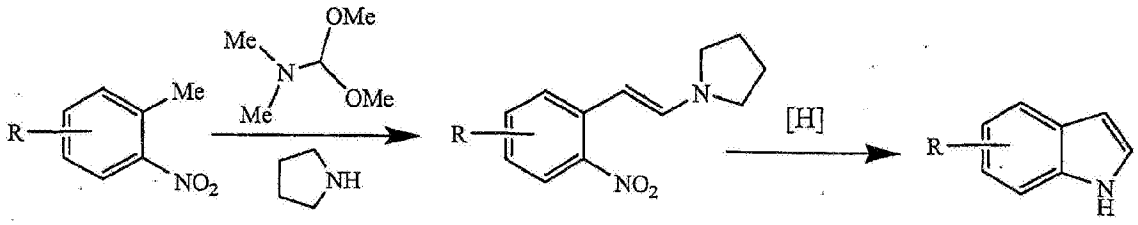


Skjema III

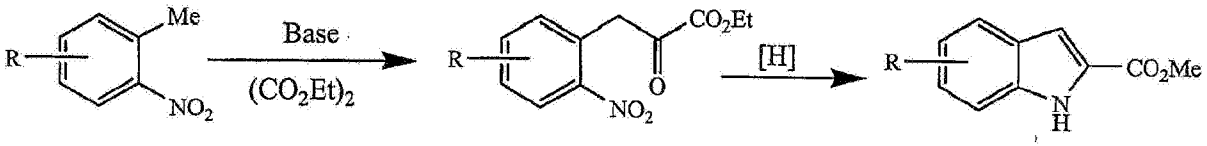


Figur 2

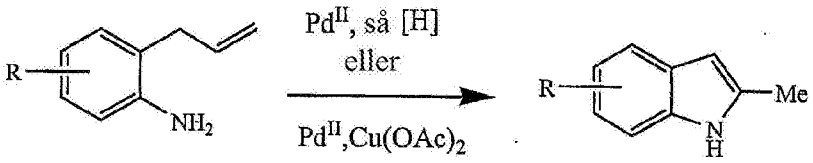
Batcho-Leimgrubers indolsyntese



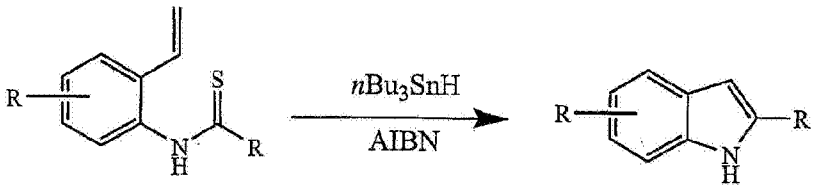
Reisserts indolsyntese



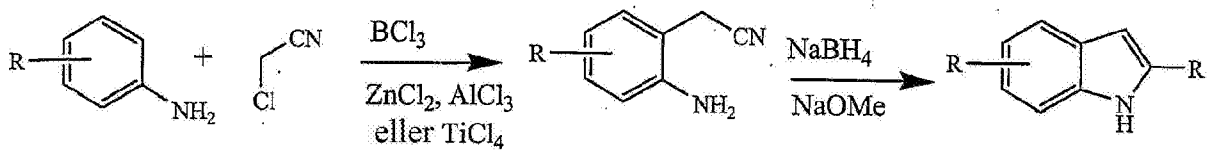
Hegedus indolsyntese



Fukuyamas indolsyntese

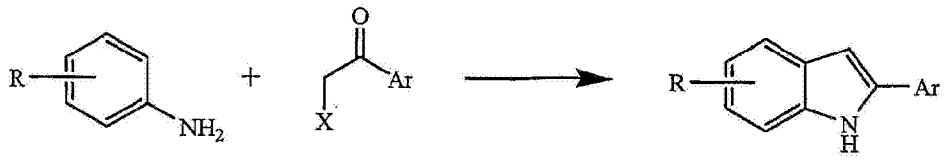


Sugasawas indolsyntese

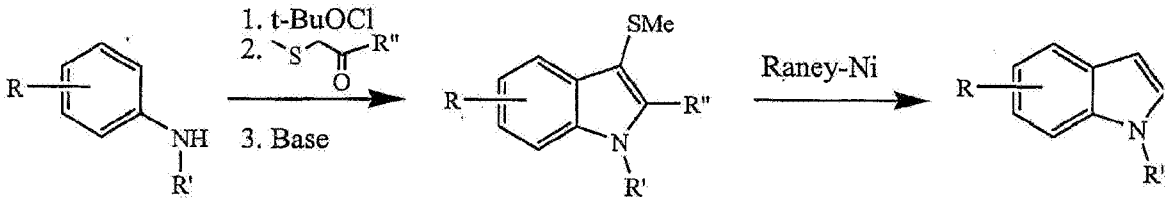


Figur 3

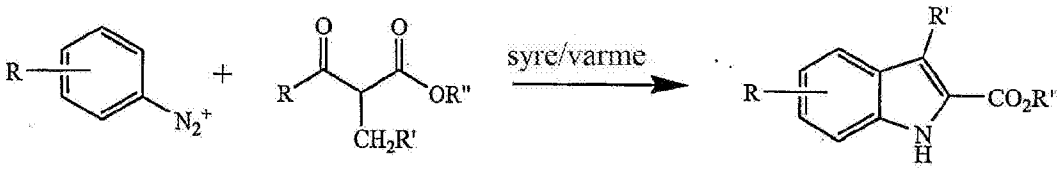
Bischlers indolsyntese



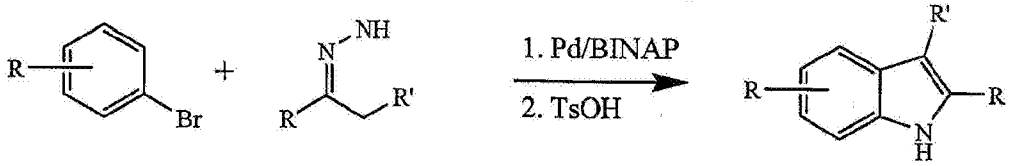
Gassmans indolsyntese



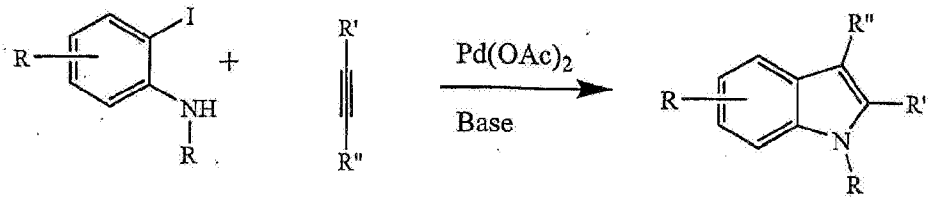
Japp-Klingemanns indolsyntese



Buchwalds indolsyntese

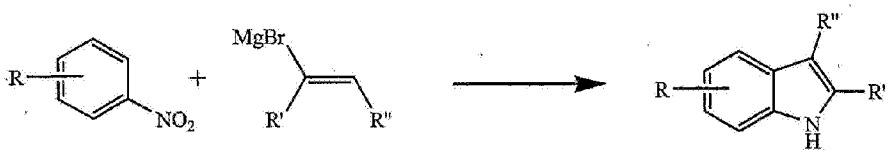


Larocks indolsyntese

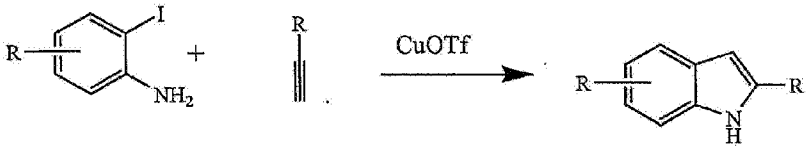


Figur 4

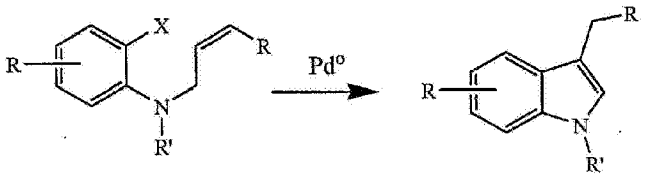
Bartolis indolsyntese



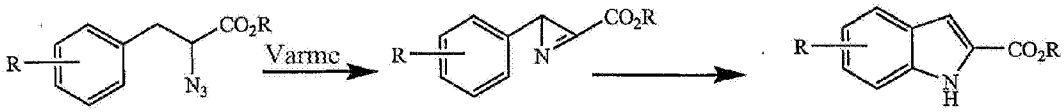
Castros indolsyntese



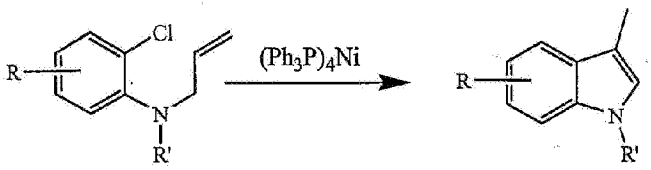
Hecks indolsyntese



Hemetsbergers indolsyntese

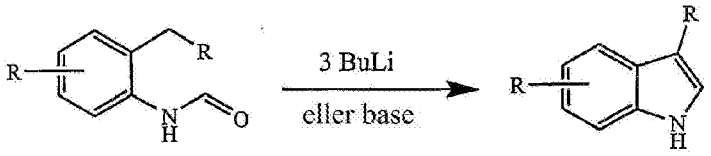


Mori-Bans indolsyntese

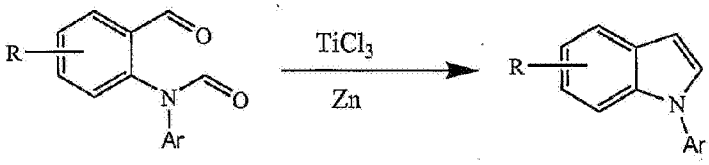


Figur 5

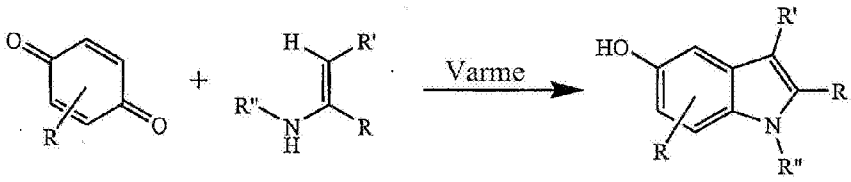
Madelungs indolsyntese



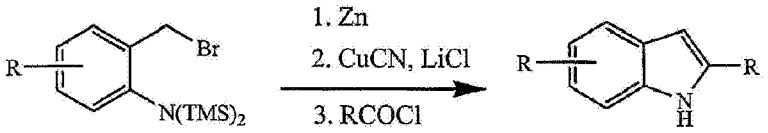
McMurrays indolsyntese

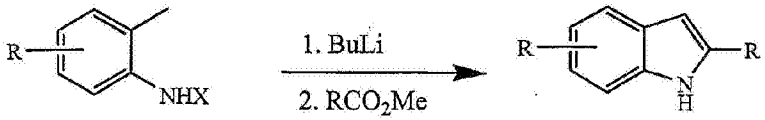


Nenitzescus indolsyntese



Andre synteser

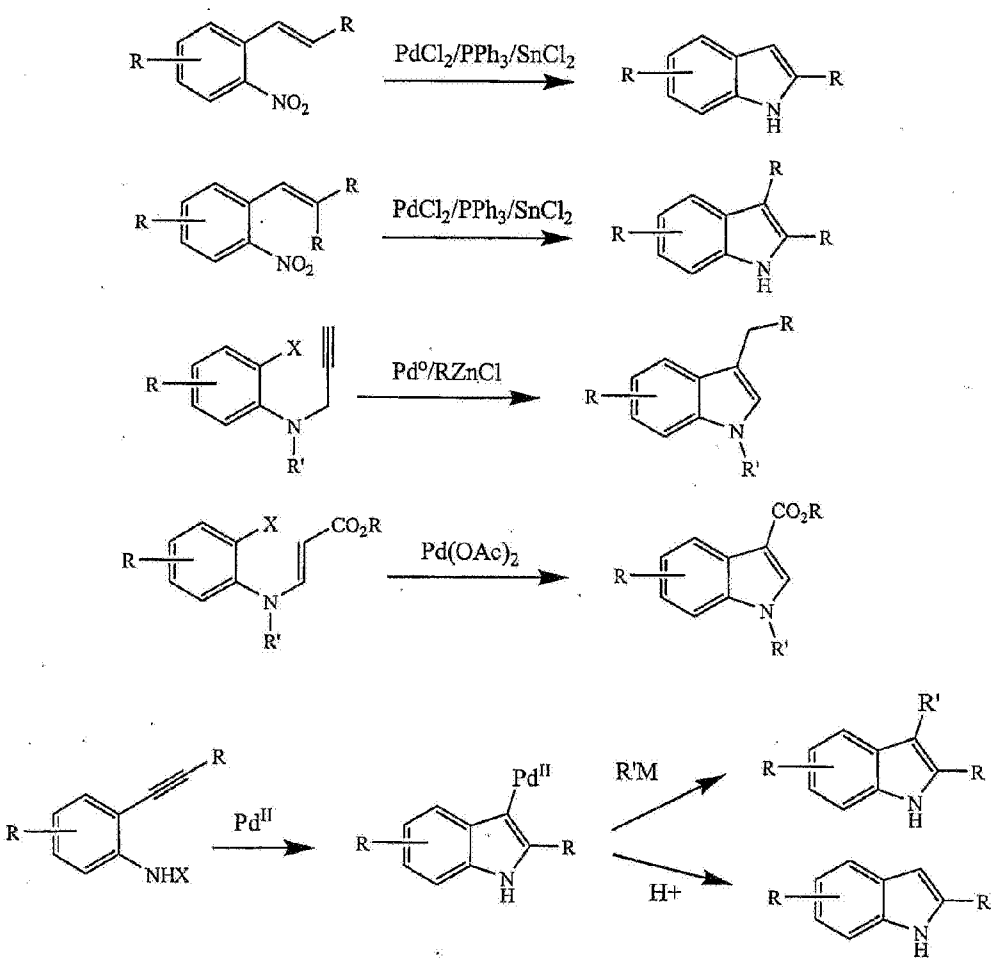




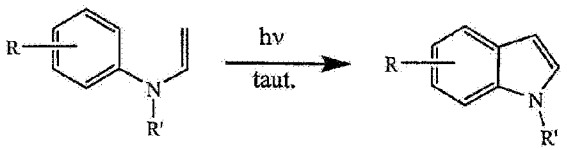
X = TMS, Boc

Figur 6

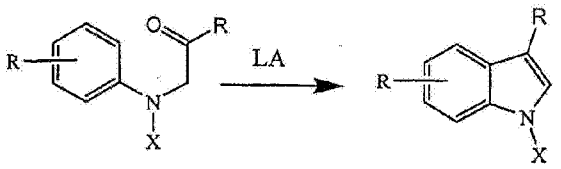
Ved bruk av palladium



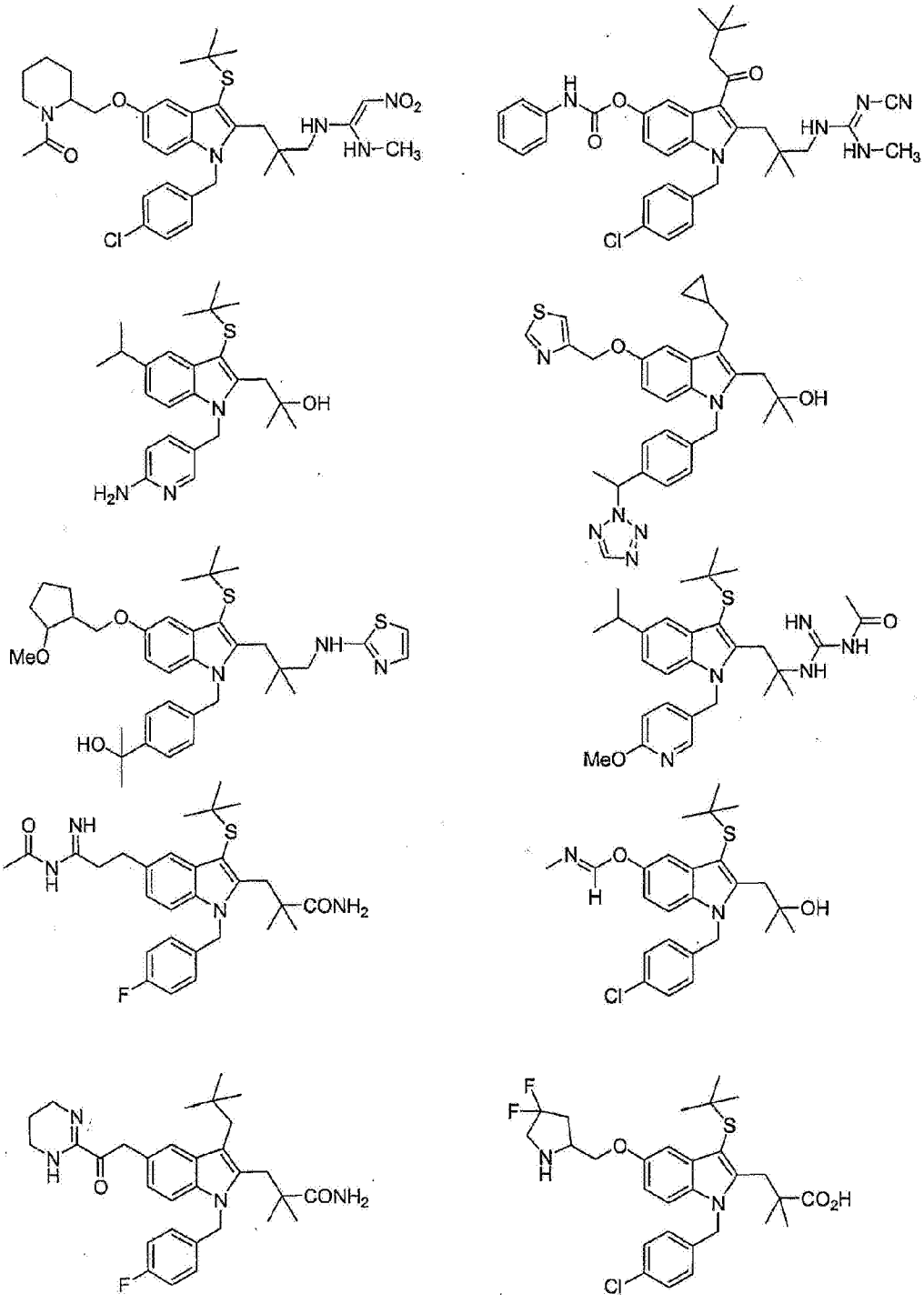
Fotokjemisk



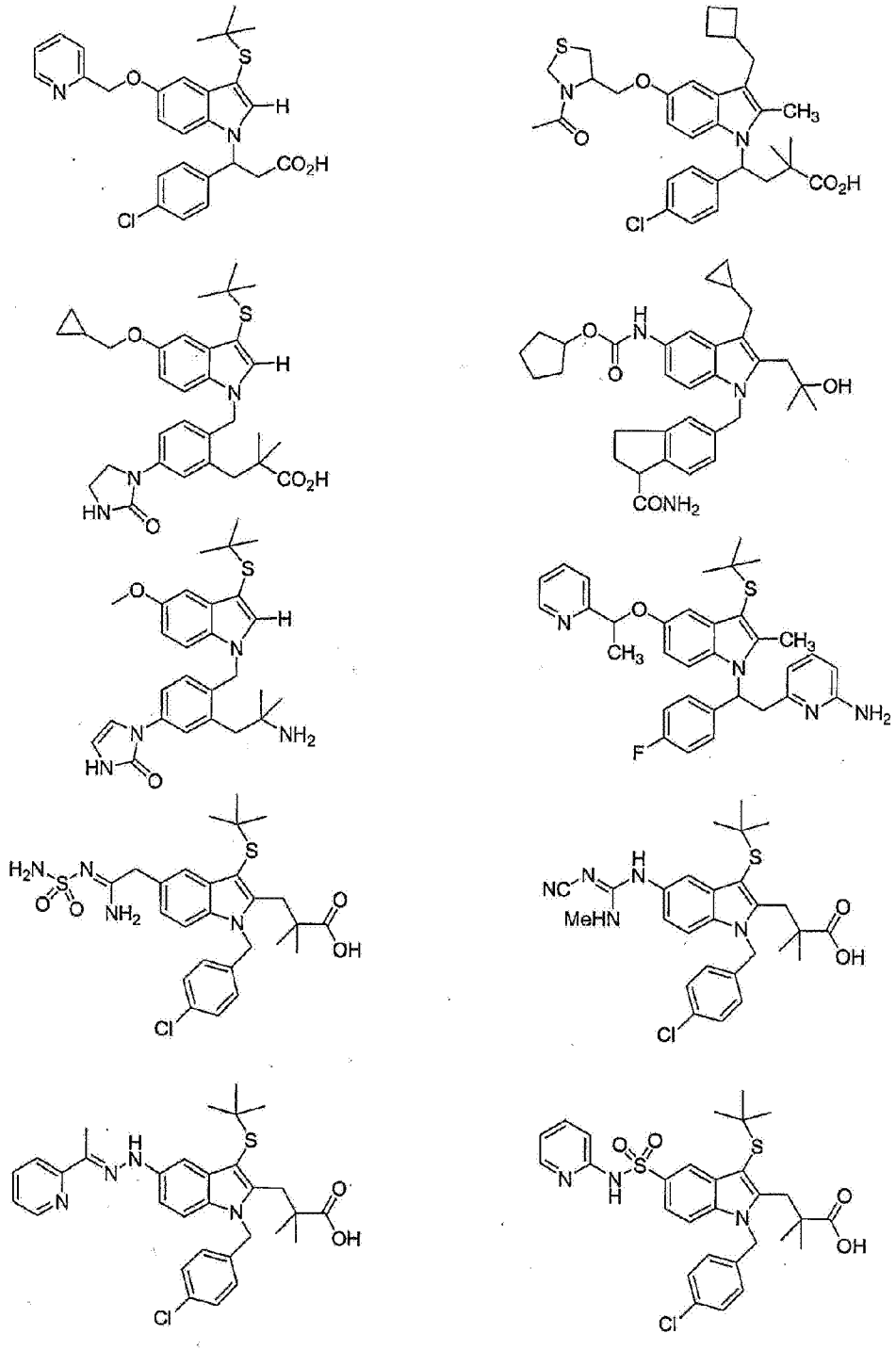
Syre-katalysert cyklisering



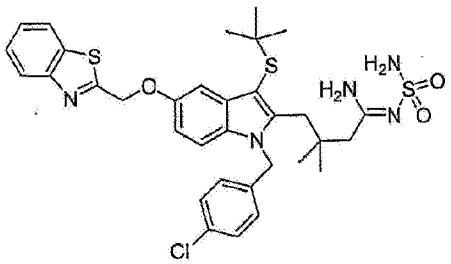
Figur 7

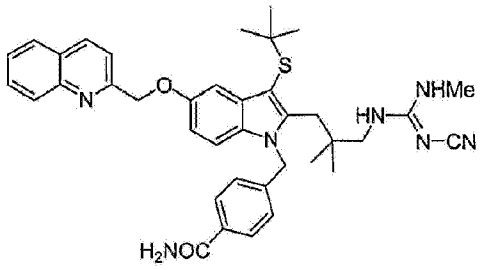


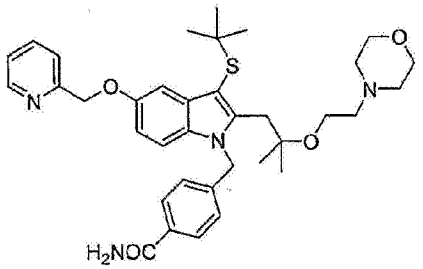
Figur 8

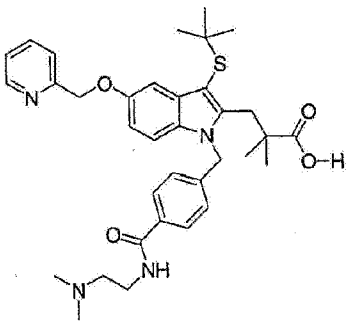


Figur 9

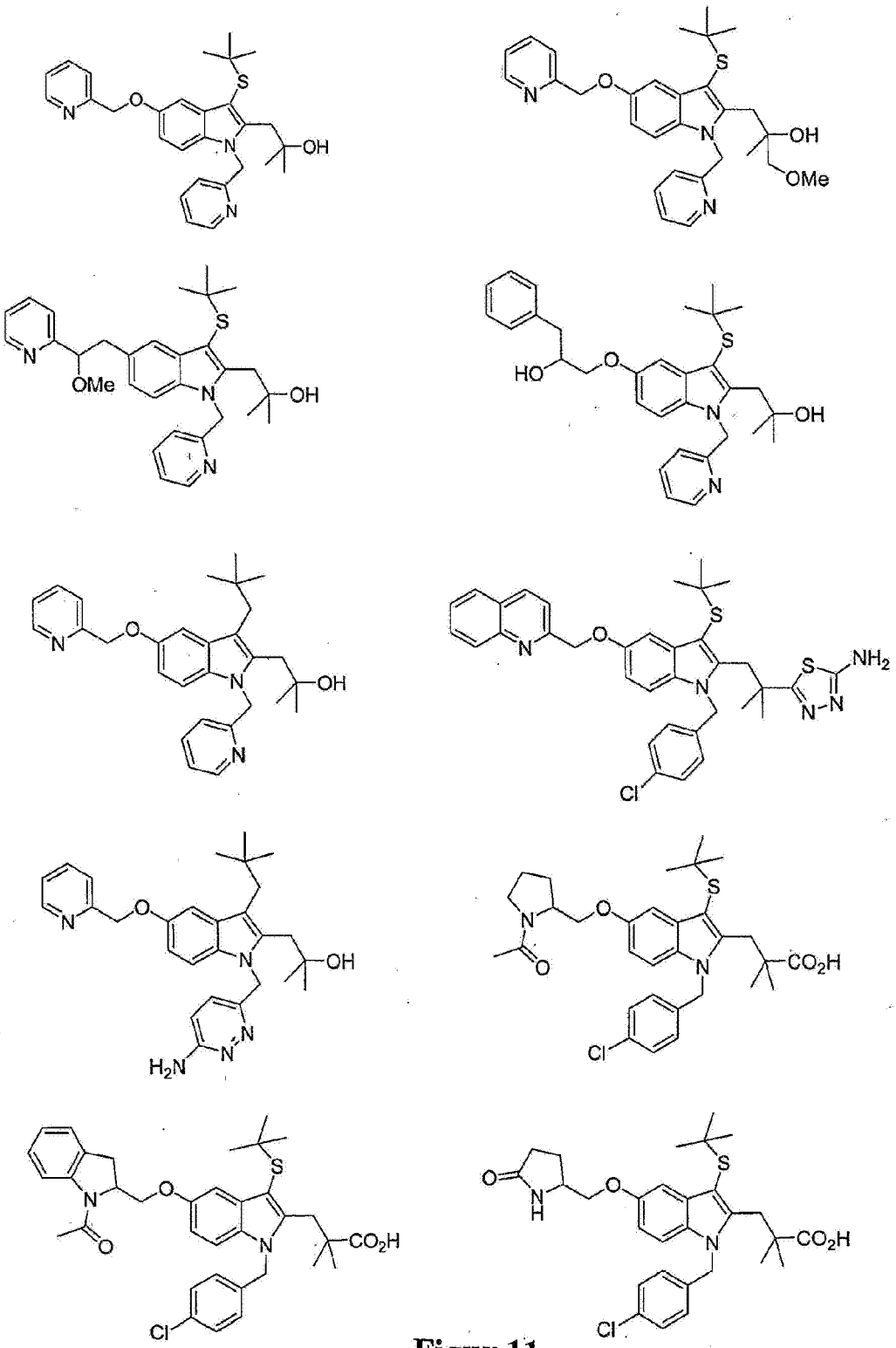




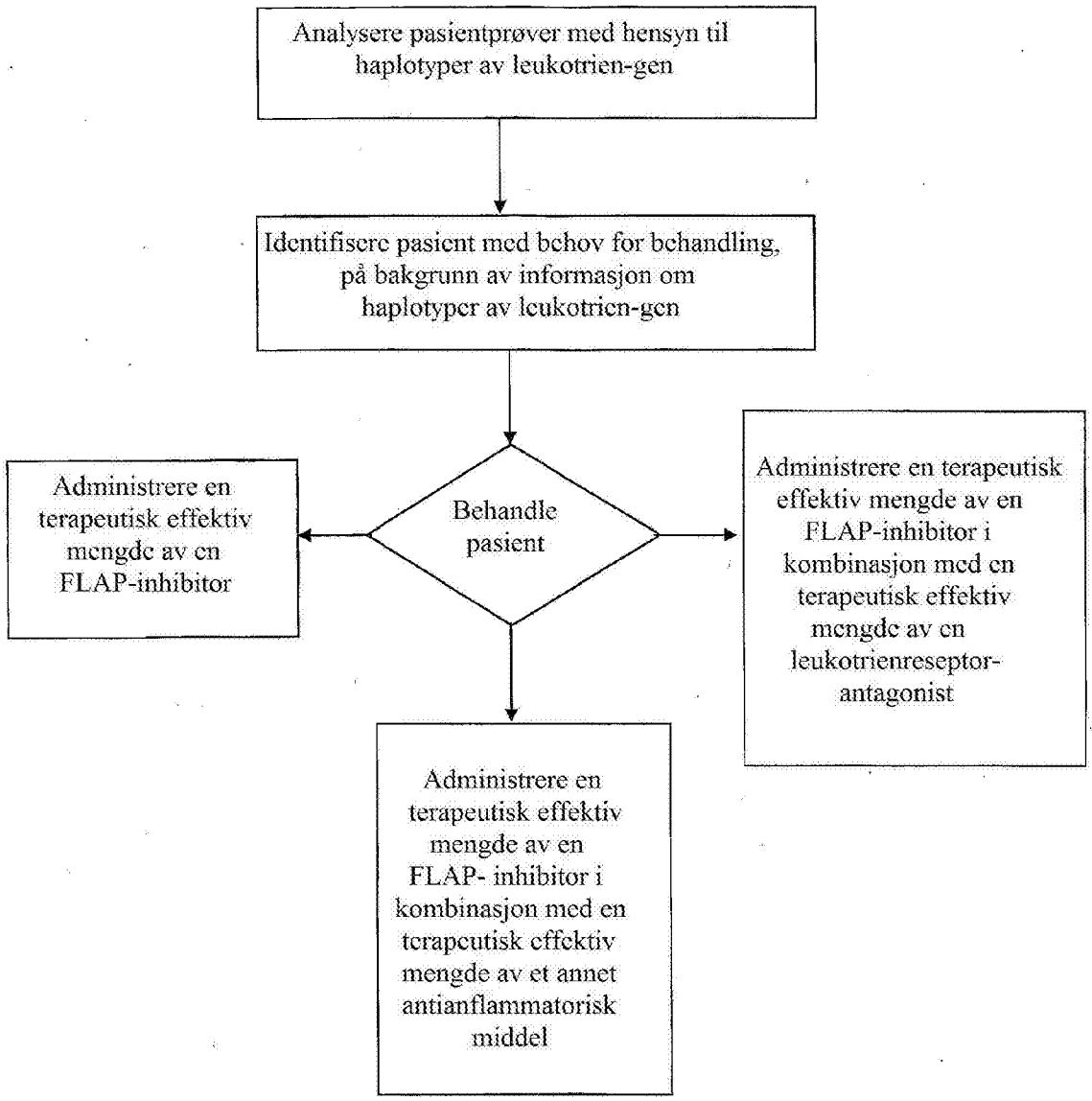




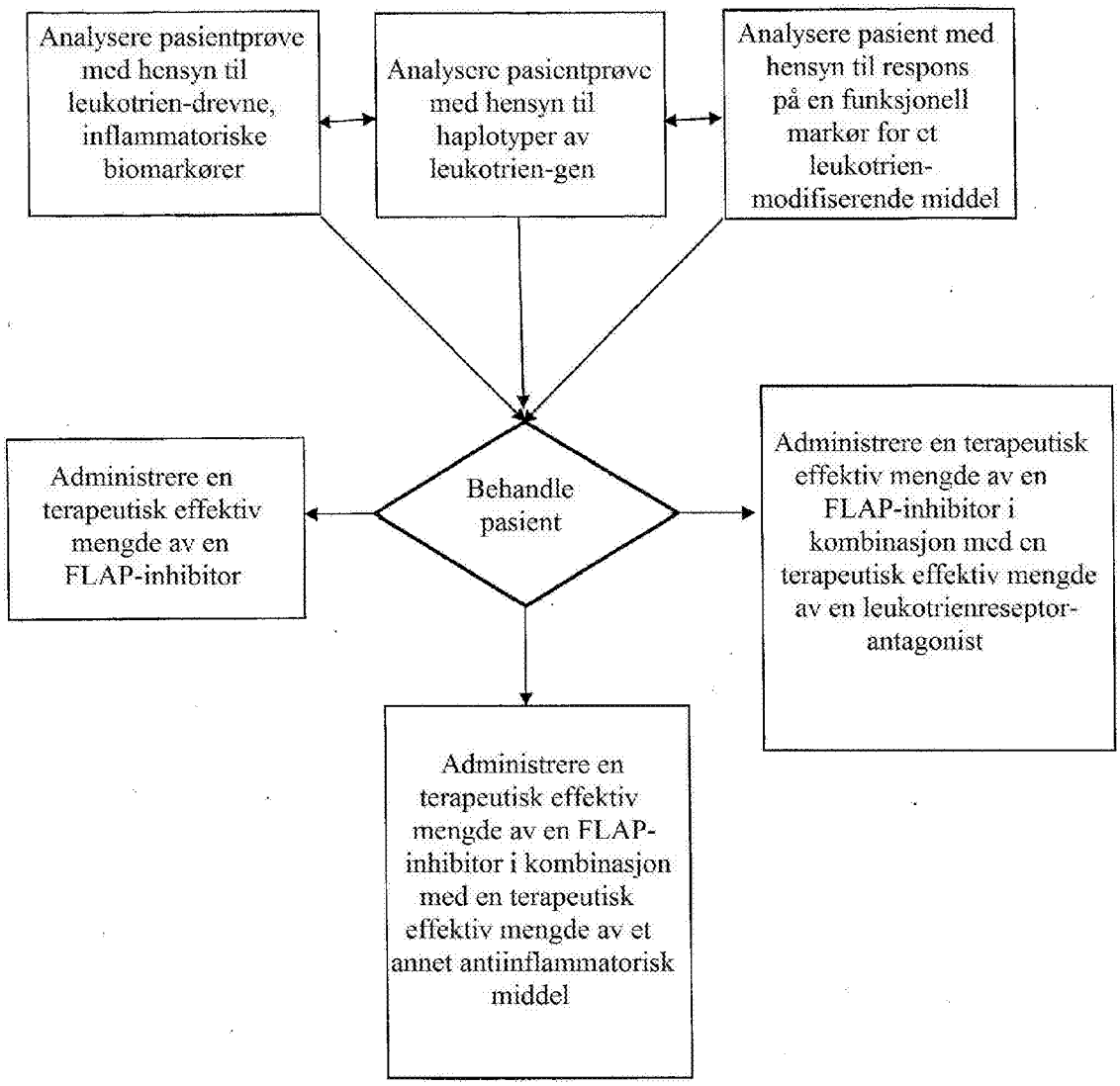
Figur 10



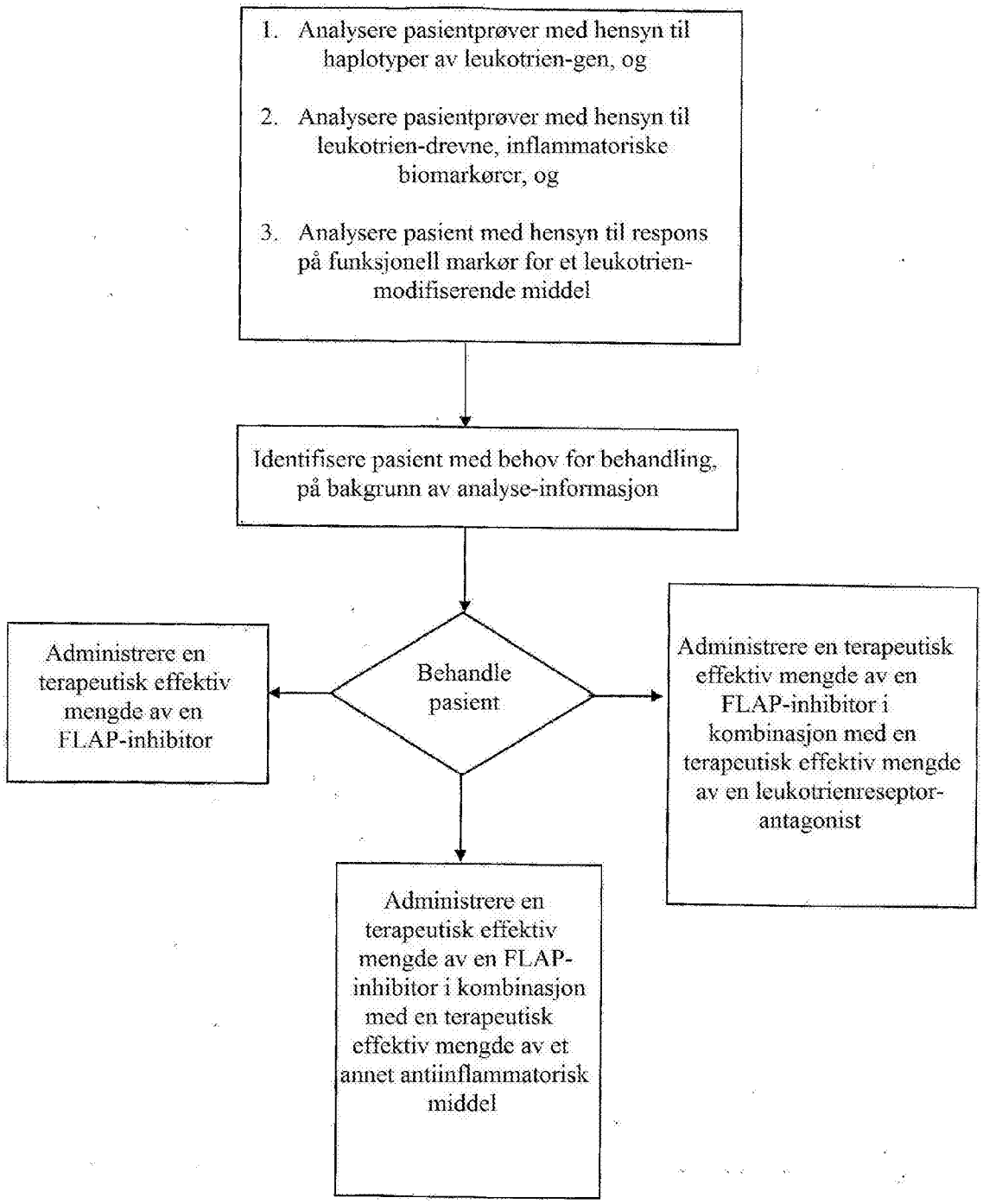
Figur 11


Analysere pasientprøver med hensyn til haplotyper av leukotrien-gen
Identifisere pasient med behov for behandling, på bakgrunn av informasjon om haplotyper av leukotrien-gen
Behandle pasient
Administrere en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-inhibitor
Administrere en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-inhibitor i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av en leukotrienreseptor-antagonist
Administrere en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP- inhibitor i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av et annet antianflammatorisk middel

Figur 12


Analysere pasientprøve med hensyn til leukotrien-drevne, inflammatoriske biomarkører
Analysere pasientprøve med hensyn til haplotyper av leukotrien-gen
Analysere pasient med hensyn til respons på en funksjonell markør for et leukotrien-modifiserende middel
Behandle pasient
Administrere en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-inhibitor
Administrere en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-inhibitor i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av en leukotrienreseptor-antagonist
Administrere en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-inhibitor i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av et annet antiinflammatorisk middel

Figur 13


1. Analysere pasientprøver med hensyn til haplotyper av leukotrien-gen, og
2. Analysere pasientprøver med hensyn til leukotrien-drevne, inflammatoriske biomarkører, og
3. Analysere pasient med hensyn til respons på funksjonell markør for et leukotrien-modifiserende middel
Identifisere pasient med behov for behandling, på bakgrunn av analyse-informasjon
Behandle pasient
Administrere en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-inhibitor
Administrere en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-inhibitor i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av en leukotrienreseptor-antagonist
Administrere en terapeutisk effektiv mengde av en FLAP-inhibitor i kombinasjon med en terapeutisk effektiv mengde av et annet antiinflammatorisk middel

Figur 14