

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0618046-9 A2**

(22) Data de Depósito: 30/10/2006
(43) Data da Publicação: 08/01/2013
(RPI 2192)



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

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 27/10/2006 US 11/553946, 04/11/2005 US 60/734030, 12/05/2006 US 60/747174, 23/08/2006 US 60/823344, 27/10/2006 US 11/553946, 04/11/2005 US 60/734030, 04/11/2005 US 60/734030, 27/10/2006 US 11/553946

(73) **Titular(es):** Amira Pharmaceuticals, Inc.

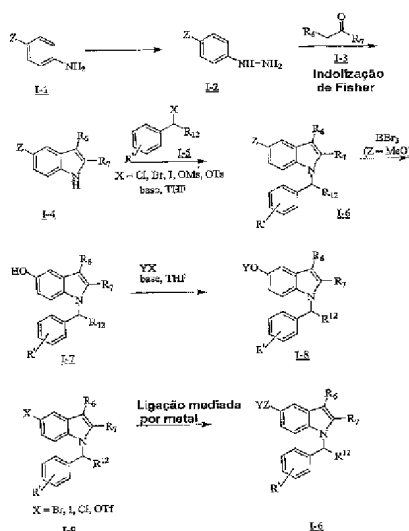
(72) **Inventor(es):** Brian Andrew Stearns, Jasmine Eleanor Zunic, Jeannie M. Arruda, Jeffrey Roger Roppe, Jillian F. Evans, John H. Hutchinson, Mark Moran, Mustapha Haddach, Nicholas Simon Stock, Petpiboon Peppi Prasit, Yiwei Li

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006042690 de 30/10/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/056021 de 18/05/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO Aqui, são descritos compostos e composições farmacêuticas que contêm tais compostos, que modulam a atividade de proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP). Também são descritos aqui métodos de usar tais moduladores de FLAP, sozinhos e em combinação com outros compostos, para o tratamento respiratório, cardiovascular, e outras condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno.



“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício da Pedido Condicional U. S.

- 5 N.º. 60/734.030, intitulada “INIBIDORES DA PROTEÍNA ATIVADORA DA 5-LIPOXIGENASE (FLAP)” depositado em 4 de Novembro, 2005; Pedido Condicional U. S. N.º. 60/747.174, intitulada “INIBIDORES DA PROTEÍNA ATIVADORA DA 5-LIPOXIGENASE (FLAP)”, depositado em 12de Maio, 2006; e o Pedido Condicional U. S. N.º. 60/823.344, intitulada
- 10 “INIBIDORES DA PROTEÍNA ATIVADORA DA 5-LIPOXIGENASE (FLAP)”, depositado em 23 de Agosto, 2006, todos os quais são incorporados aqui por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

- Aqui, são descritos compostos, métodos de fabricar tais
- 15 compostos, composições farmacêuticas e medicamentos que compreendem tais compostos, e métodos de usar tais compostos para tratar ou evitar doenças ou condições associadas com atividade da proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP).

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

- 20 A proteína da proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) é associada com o caminho da síntese de leucotrieno. Em particular, a proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) é responsável pela ligação de ácido araquidônico e sua transferência à 5-lipoxigenase. Ver, por exemplo, Abramovitz, M. et al., Eur. J. Biochem. 215:105-111 (1993). O 5-
- 25 lipoxigenase pode então catalisar a oxigenação de duas etapas e desidratação de ácido araquidônico, convertendo-o no composto intermediário 5-HPETE (ácido 5-hidroperoxieicosatetraenóico) e na presença de FLAP converte o 5-HPETE ao leucotrieno A₄ (LTA₄).

Os leucotrienos são compostos biológicos formados a partir de

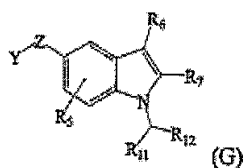
ácido araquidônico no caminho de síntese de leucotrieno (Samuelsson et al, Science, 220, 568-575, 1983; Cooper, The Cell, A Molecular Approach, 2ª Ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland (MA), 2000). Estes são primariamente sintetizados por eosinófilos, neutrófilos, mastócitos, basófilos, células dendríticas, macrófagos e monócitos. Os leucotrienos foram implicados em ações biológicas que incluem, por meio de exemplo apenas, contração do músculo liso, ativação de leucócito, secreção de citocina, secreção mucosa e função vascular.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

São apresentados aqui métodos, compostos, composições farmacêuticas, e medicamentos por (a) diagnosticar, prevenir ou tratar inflamação alérgica e não alérgica, (b) controlar sinais e sintomas que estão associados com inflamação e/ou (c) controlar distúrbios proliferativos ou metabólicos. Estes distúrbios podem originar-se de genético, iatrogénico, imunológico, infeccioso, metabólico, oncológico, etiologia tóxica e/ou traumática. Em um aspecto, os métodos, compostos, composições farmacêuticas e medicamentos descritos neste que compreendem inibidores da proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) descritos neste.

Em um aspecto fornecido neste estão os compostos da Fórmula (G), sais farmacêuticamente aceitáveis, N-óxidos farmacêuticamente aceitáveis, metabólitos farmacêuticamente aceitáveis, pró-drogas farmacêuticas aceitáveis e solvatos farmacêuticamente aceitáveis destes, que antagonizam ou inibem FLAP e podem ser usados para o tratamento de pacientes que sofrem de condições ou doenças dependentes de leucotrieno, que incluem mas não limitam-se a, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, fibrose de pulmão intersticial, rinite, artrite, alergia, psoríase, doença inflamatória do intestino, síndrome da angústia respiratória do adulto, infarto do miocárdio, aneurisma, acidente vascular cerebral, câncer, choque endotóxico, distúrbios proliferativos e condições inflamatórias.

Fórmula (G) é como segue:



em que,

Z é selecionado de $[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_n[C(R_1)_2]_mO$, $O[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_m$ ou $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_m$, em que
 5 cada R_1 é, independentemente, H, CF_3 ou um alquila inferior opcionalmente substituído e dois R_1 no mesmo carbono podem, juntos, formar um carbonila ($=O$) e cada R_2 é, independentemente, H, OH, OMe, CF_3 ou um alquila inferior opcionalmente substituído e dois R_2 no mesmo carbono podem, juntos, formar um carbonila ($=O$); m é 0, 1 ou 2; cada n é,
 10 independentemente, 0, 1, 2 ou 3;

Y é H ou -(arila substituído ou não substituído) ou -(heteroarila substituído ou não substituído); onde cada substituinte em Y ou Z é $(L_sR_s)_j$, em que cada L_s é, independentemente, selecionado de uma ligação, -O-, $-C(=O)-$, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, -
 15 $NHS(=O)_2-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído, alquenila C_2-C_6 , fluoroalquila C_1-C_6 , heteroarila substituído ou não substituído, arila substituído ou não substituído ou heterociclo substituído ou não substituído e cada R_s é, independentemente, selecionado de H, haogênio, $-N(R_4)_2$, -CN, -
 20 NO_2 , N_3 , $-S(=O)_2NH_2$, alquila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, fluoroalquila C_1-C_6 , arila substituído ou não substituído, heteroarila substituído ou não substituído ou heteroalquila substituído ou não substituído; onde j é 0, 1, 2, 3 ou 4;

R_6 é H; L_2 -(alquila substituído ou não substituído), L_2 -(cicloalquila substituído ou não substituído), L_2 -(alquenila substituído ou não substituído), L_2 -(cicloalquenila substituído ou não substituído), L_2 -
 25

(heterociclo substituído ou não substituído), L_2 -(heteroarila substituído ou não substituído) ou L_2 -(arila substituído ou não substituído), onde L_2 é uma ligação, 0, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, C(O), $-CH(OH)$, - (alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído) ou -(alquenila C_2-C_6 substituído ou não substituído);

5 R_7 é $L_3-X-L_4-G_1$, em que,

L_3 é uma alquila substituída ou não substituída;

X é uma ligação, 0, $-C(=O)$, $-CR_9(OR_9)$, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$, $-NR_9C(O)NR_9$,

L_4 é uma ligação ou um alquila substituída ou não substituída;

10 G_1 é H, tetrazolila, $NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(alquila substituída ou não substituída), $-L_5$ -(alquenila substituída ou não substituída), $-L_5$ -(heteroarila substituída ou não substituída) ou $-L_5$ -(arila substituída ou não substituída), em que L_5 é $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O$, $-O(O)CNH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ ou $-OC(O)$;

20 ou G_1 é $W-G_5$, onde W é uma arila substituída ou não substituída, heterociclo substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída e G_5 é H, tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_B$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ ou $-S(=O)_2R_8$,

25 cada R_8 é, independentemente, selecionado de alquila inferior substituída ou não substituída, cicloalquila inferior substituída ou não substituída, fenila substituída ou não substituída ou benzila substituída ou não

substituída;

5 cada R_9 é, independentemente, selecionado de H, alquila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, fenila substituída ou não substituída ou benzila substituída ou não substituída ou dois grupos R_9 podem, juntos, formar um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros ou R_8 e R_9 podem, juntos, formar um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros e

cada R_{10} é, independentemente, selecionado de H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, heteroarila ou heteroalquila;

10 R_5 é H, haogênio, alquila C_1 - C_6 substituída ou não substituída, O-alquila C_1 - C_6 substituída ou não substituída;

R_{11} é L_7 - L_{10} - G_6 , em que L_7 é uma ligação, $-C(O)$, $-C(O)NH$, $-NHC(O)$ ou (alquila C_1 - C_6 substituída ou não substituída);

15 L_{10} é uma ligação, (alquila substituída ou não substituída), (cicloalquila substituída ou não substituída), (heteroarila substituída ou não substituída), (arila substituída ou não substituída) ou (heterociclo substituído ou não substituído);

20 G_6 é OR_9 , $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $N(R_9)_2$, tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2N(R_9)_2$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, $-C(=O)N(R_9)_2$, $N R_9C(O)R_9$,

$C(R_9)_2C(=O)N(R_9)_2$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$,

25 $-L_5$ -(alquila substituída ou não substituída), $-L_5$ -(alquenila substituída ou não substituída), $-L_5$ -(heteroarila substituída ou não substituída) ou $-L_5$ -(arila substituída ou não substituída), em que

L_5 é $-O$, $-C(=O)$, S , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $-NH$, $-NHC(O)O$, $-NHC(O)NH$, $-OC(O)O$, $OC(O)NH$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ ou $-OC(O)$

ou G_6 é W - G_7 , em que W é (heterociclo substituído ou não

substituído), (arila substituída ou não substituída) ou um (heteroarila substituído ou não substituído) e G, é H, haogênio, CN, NO₂, N₃, CF₃, OCF₃, alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₆, fluoroalquila C₁-C₆, tetrazolila, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, OH, -OR₈, -C(=O)CF₃, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -
 5 S(=O)₂NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ ou -S(=O)₂R₈,

10 -L₅-(alquila substituída ou não substituída), -L₅-(alquenila substituída ou não substituída), -L₅-(heteroalquila substituído ou não substituído), -L₅-(heteroarila substituída ou não substituída), -L₅-(heterociclo substituído ou não substituído) ou -L₅-(arila substituída ou não substituída), em que L₅ é uma ligação, -O-, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, NH, -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O ou -
 15 OC(O);

fornecido que o R₁₁ que compreende pelo menos uma porção aromática (substituída ou não substituída) e pelo menos uma porção cíclica (substituída ou não substituída), em que a porção cíclica (substituída ou não substituída) é um grupo heterocíclico (substituído ou não substituído) ou um
 20 grupo heteroarila (substituído ou não substituído) e R₁₁ não é um grupo trietil fenila;

R₁₂ é H, (alquila C₁-C₆ substituída ou não substituída), (cicloalquila C₃-C₆ substituída ou não substituída) ou metabólito ativo ou solvato ou sal farmaceuticamente aceitável ou um pró-droga
 25 farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Para qualquer uma e todas as formas de realização (tal como, por exemplo, Fórmula (G), Fórmula (G-I), e Fórmula (G-II)), os substituintes podem ser selecionados a partir de uma sub-série das alternativas listadas. Por exemplo, em algumas formas de realização, Z é [C(R₂)₂]_n C(R₁)₂O.

Na outra forma de realização ou alternativa, Y é -(heteroarila substituída ou não substituída) ou -(arila substituída ou não substituída) e G_6 é W- G_7 .

5 Na outra forma de realização ou alternativa, Y é -(heteroarila substituída ou não substituída).

10 Na outra forma de realização ou alternativa, Y é selecionado do grupo que consiste de piridinila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizínila, ftalazinila, piridazinila, triazinila, isoindolila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, imidazo[1,2-a]piridinila e fuopiridinila, em que Y é substituído ou não substituído.

15 Na outra forma de realização ou alternativa, Y é selecionado do grupo que consiste de piridinila ou quinolinila, em que Y é substituído ou não substituído.

20 Na outra forma de realização ou alternativa, R_6 é L_2 -(alquila substituída ou não substituída) ou L_2 -(cicloalquila substituída ou não substituída), L_2 -(arila substituída ou não substituída), onde L_2 é uma ligação, 0, S, -S(O)₂, -C(O) ou alquila substituída ou não substituída.

Em outras formas de realização ou alternativas, X é uma ligação, 0, -C(=O), -CR₉(OR₉), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NR₉, -NR₉C(O), -C(O)NR₉.

25 Na outra forma de realização ou alternativa, G_1 é tetrazolila, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, -C(=O)CF₃, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ ou -

$S(=O)_2R_8$.

Na outra forma de realização ou alternativa, L_3 é alquila não substituída; X é uma ligação; L_4 é uma ligação; e G_1 é $-C(O)OR_9$.

Na outra forma de realização ou alternativa, R_9 é H ou alquila
5 não substituída.

Na outra forma de realização ou alternativa, L_{10} é uma arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída e G_6 é W-G, em que W é heteroarila substituída ou não substituída, heterociclo substituído ou não substituído.

10 Na outra forma de realização ou alternativa, L_{10} é uma arila substituído ou não substituído.

Na outra forma de realização ou alternativa, L_3 é alquila não substituída; X é uma ligação; L_4 é uma ligação; e G_1 é $-OR_9$.

Na outra forma de realização ou alternativa, G_1 é W- G_5 , onde
15 W é um heterociclo substituído ou não substituído ou heteroarila substituída ou não substituída.

Qualquer combinação dos grupos descritos acima para as diversas variáveis está abrangida neste. É entendido que substituintes e padrões de substituição dos compostos fornecidos neste podem ser
20 selecionados por uma pessoa de habilidade comum na técnica para fornecer compostos que sejam quimicamente estáveis e que podem ser sintetizados pelas técnicas conhecidas na técnica, bem como aquelas apresentadas neste.

Em um aspecto, é fornecido neste um composto selecionado dentre:

25 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-2-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionamida (Composto 1-1); éster etílico do ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 1-2); éster 6-hidróxi-hexílico do ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-

- piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 1-3); 1-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-2-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol (Composto 1-4); 1-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-3-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol (Composto 1-5); 1-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol (Composto 1-6); 1-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol (Composto 1-7); 3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-2-(2-metil-2-[1,3,4]oxadiazol-2-il-propil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol (Composto 1-8); 5-{2-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-1,1-dimetil-etil}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina (Composto 1-9); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-N-pirazin-2-il-propionamida (Composto 1-10); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-N-tiazol-2-il-propionamida (Composto 1-11); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-N-piridin-3-il-propionamida (Composto 1-12); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-2,2-dimetil-propionamida (Composto 1-13); 5-{4-[3-terc-butilsulfanil-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-indol-1-ilmetil]-fenil}-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina (Composto 1-14); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-2,2-dimetil-propanoilguanidina (Composto 1-15); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-1); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-pirimidin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-2); ácido -[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-3-il-benzil)-5-

- (piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-3); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-pirimidin-5-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-4); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-pirazin-2-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-5); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-6); ácido 3-[1-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-benzil]-3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-7); ácido 3-[3-(3,3-dimetil-butiril)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-8); ácido 2,2-dimetil-3-[5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-propiónico (Composto 2-9); ácido 3-[3-acetil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-10); ácido 3-[1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-11); ácido 3-[3-acetil-1-[4-(6-metoxipiridazin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-12); ácido 3-[3-etil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-13); ácido 3-[3-(3,3-dimetil-butil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-14); ácido 3-[3-ciclopropanocarbonil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-15); ácido 3-[3-ciclobutanocarbonil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-ilbenzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-16); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-hidróxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-17); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-4-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-18); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-

- dimetil-propiónico (Composto 2-19); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metil-piridazin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-20); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metil-tiazol-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- 5 propiónico (Composto 2-21); ácido 3-[3-ciclobutilmetil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-22); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-23); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-
- 10 1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-24); ácido 2,2-dimetil-3-[5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-propiónico (Composto 2-25); ácido 3-[3-(3,3-dimetil butiril)-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-26); ácido 3-[1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-
- 15 5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-27); ácido 3-[3-(3,3-dimetil-butiril)-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-28); ácido 3-[3-etil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-29); ácido 3-{5-
- 20 (benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-30); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-1-(4-pirimidin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-31); ácido 3-[5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-terc-butilsulfanil-1-(4-pirimidin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-
- 25 dimetil-propiónico (Composto 2-32); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metil-3-piridin-2-ilmetil-3H-imidazol-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-33); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-34); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-

- [4-(5-fluoro-tiazol-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-35); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-39); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-41); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-43); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-47); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-55); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-hidroxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-62); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-64); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-65); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metóxi-pirimidin-5-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-67); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metóxi-tiazol-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-68); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-73); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(4-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-76); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-77); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(4-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il]-2,2-

- dimetil-propiónico (Composto 2-78); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-82); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il} -
- 5 2,2-dimetil- propiónico (Composto 2-84); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-85); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-carbamoil-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-87); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-ciano-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- 10 propiónico (Composto 2-88); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metóxi-tiazol-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-89); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metil-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- 15 propiónico (Composto 2-90); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-91); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-etóxi-tiazol-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- 20 propiónico (Composto 2-92); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-93); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- propiónico (Composto 2-94); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- 25 propiónico (Composto 2-95); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-96); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-carbamoil-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- propiónico (Composto 2-97); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metil-

- piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
propiónico (Composto 2-98); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-piridin-
2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-
propiónico (Composto 2-99); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-
5 piridin-3-il)-benzil]-5-(6-metóxi-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-
dimetil-propiónico (Composto 2-100); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-
metóxi-piridin-3-il)benzil]-5-(6-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-
dimetil-propiónico (Composto 2-101); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-
metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-
10 2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-102); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-
5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-
indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-103); ácido 3-{3-terc-
butilsulfanil-5-(6-ciclopropil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-
benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-104); ácido 3-[3-
15 terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metil-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-
ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-105); ácido 3-
[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(5-metilpiridin-2-
ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-106); ácido 3-
[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-
20 ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-107); ácido 3-
{3-terc-butilsulfanil-5-(5-cloropiridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-
il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetilpropiónico (Composto 2-108); ácido 3-
{3-terc-butilsulfanil-5-((S)-1-piridin-2-il-etóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-
2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil- propiónico (Composto 2-109); ácido
25 3-{3-terc-butilsulfanil-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-
piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-110);
ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-((S)-1-
piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-111);
ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-((R)-1-

- piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-112);
ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-((S)-1-
piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-113);
ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-((R)-1-
5 piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-114);
ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-etoxitiazol-4-il)-benzil]-5-((S)-1-piridin-
2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-115); ácido 3-
[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-etóxi-tiazol-4-il)-benzil]-5-((R)-1-piridin-2-il-
etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-116); ácido 3-[3-
10 terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(3-metil-piridin-2-
ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-117); ácido 3-
{3-terc-butilsulfanil-5-(3-metilpiridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-
piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-118);
ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(3,5-dimetil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-
15 metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto
2-119); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(3,5-dimetil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-
(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico
(Composto 2-120); ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-terc-butilsulfanil-1-
[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico
20 (Composto 2-121); ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-terc-butilsulfanil-1-
[4-(5-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico
(Composto 2-122); ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-
ciclobutanocarbonil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-
dimetil-propiónico (Composto 2-123); ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-
25 ciclobutilmetil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-
dimetil-propiónico (Composto 2-124); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-
piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-
dimetil-propiónico (Composto 2-125); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-
etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-

- dimetilpropiónico (Composto 2-126); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-127); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-128); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-etóxi-tiazol-4-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-129); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metóxitiazol-4-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-130); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-131); ácido 3-[3-ciclobutilmetil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-132); ácido 3-[3-ciclobutilmetil-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-133); ácido 3-[3-isobutil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metilpiridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-134); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-135); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-136); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-137); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-138); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-139); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-140); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-

- (6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-141); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-etóxi-tiazol-4-il)-benzil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-142); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-143); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(7-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-144); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(7-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-145); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(7-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-146); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(7-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-147); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3-fluoropiridin-2-il)-benzil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-148); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-149); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-150); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-151); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-156); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(3-metilpiridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-157); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(3-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-158); ácido 3-(3-terc-

- butilsulfanil-5-(3,5-dimetil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-159); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(4-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-160); ácido 3-
- 5 [3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(4-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-161); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(4-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-162);
- 10 ácido 3-{3-ciclobutilmetil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-163); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- 15 propiónico (Composto 2-164); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-165); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(6-metil-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-166); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-metil-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-167);
- 20 ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metil-piridazin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-168); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-169); ácido 3-[3-isobutil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-
- 25 dimetil-propiónico (Composto 2-170); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-171); 3-[1-[4-(6-metóxi-pirimidin-3-il)-benzil]-3-(2-metil-propano-2-sulfonil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-172); ácido 3-[1-[4-(6-metóxi-piridin-

- 3-il)-benzil]-3-(2-metil-propano-2-sulfinil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-173); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(1-óxi-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetilpropiónico (Composto 2-174); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-
- 5 (imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-175); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-176); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-
- 10 trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-177); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetilpropiónico (Composto 2-178); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metil-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-
- 15 propiónico (Composto 2-179); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-isoxazol-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-180); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-isoxazol-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-
- 20 dimetil-propiónico (Composto 2-181); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-metilisoxazol-3-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-182); ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetilpropiónico (Composto 2-183); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-
- 25 piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-184); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-185); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-

- 186); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-187); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(6-fluoroquinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-188); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-189); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-190); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-191); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-192); ácido 3-[3-terc-butisulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-193); 3-{5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi-3-isobutil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-194); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-195); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[3-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-196); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-197); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-198); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-199); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometilpiridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-200); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-

- (5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-201); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-202); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-203); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-204); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-205); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[3-(4-metóxi-tetraidro-piran-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-206); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-207); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-3-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-208); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-3-il-benzil)-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-209); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-3-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-210); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-211); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etilpiridin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-212); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-2-il-benzil)-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-213); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-3-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-214); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-215); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-

- ilmetóxi)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-216); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(3-metoxipirimidin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-217); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(3-metióxipiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-218); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-219); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-220); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-221); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-222); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-223); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-224); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(2-metoxipiridin-5-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-225); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(3-trifluoro-metilpiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-226); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-227); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetilpiridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(3-fluoropiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-228); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-229); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(4-metoxipiridin-

- 2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 2-230); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(piridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionico (Composto 2-231); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(2-metóxi-piridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 2-232); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(2-metóxi-piridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 2-233); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-(2-metóxi-piridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionico (Composto 2-234); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(6-metóxi-[2,3']bipiridinil-5-ilmetil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 3-1); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[6-(4-metóxi-fenil)-piridin-3-ilmetil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 3-2); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridin-3-ilmetil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propionico (Composto 3-3); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[5-(4-metóxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 3-4); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propionico (Composto 3-5); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-isopropil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propionico (Composto 4-1); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-hidróxi-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propionico (Composto 4-2).

Em um aspecto, aqui, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto fornecido neste e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em um outro aspecto, aqui, é fornecido um método para tratar inflamação em um mamífero que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto fornecido neste ao mamífero em

necessidade.

Ainda, em um outro aspecto, aqui, é fornecido um método para tratar asma em um mamífero que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido neste ao mamífero em
5 necessidade. Em uma outra forma de realização ou alternativa, aqui, é fornecido um método para tratar asma em um mamífero que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou fórmula (GII), em que Z é $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$, ao mamífero em necessidade.

10 Em um outro aspecto são apresentados os compostos em qualquer uma das Figuras 8, 9, 10 ou 11 ou sais farmaceuticamente aceitáveis, N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis e solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes, que antagonizam ou inibem FLAP e
15 podem ser usados para o tratamento de pacientes que sofrem de condições ou doenças dependentes de leucotrieno, que incluem mas não limitam-se a, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, fibrose de pulmão intersticial, rinite, artrite, alergia, psoríase, doença inflamatória do intestino, síndrome da angústia respiratória do adulto, infarto do miocárdio, aneurisma,
20 acidente vascular cerebral, câncer, choque endotóxico, distúrbios proliferativos e condições inflamatórias.

Em um outro aspecto são apresentados os compostos em qualquer uma das Tabelas 1, 2, 3 ou 4 ou sais farmaceuticamente aceitáveis, N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente
25 aceitáveis, pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis e solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes, que antagonizam ou inibem FLAP e podem ser usados para o tratamento de pacientes que sofrem de condições ou doenças dependentes de leucotrieno, que incluem mas não limitam-se a, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, fibrose de pulmão

intersticial, rinite, artrite, alergia, psoríase, doença inflamatória do intestino, síndrome da angústia respiratória do adulto, infarto do miocárdio, aneurisma, acidente vascular cerebral, câncer, choque endotóxico, distúrbios proliferativos e condições inflamatórias.

5 Na outra forma de realização ou alternativa, os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou fórmula (GII) podem ser inibidores de proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP), enquanto ainda em outras formas de realização ou alternativas, tais inibidores são seletivos quanto ao FLAP. Ainda em outras formas de realização ou alternativas, tais inibidores tem um IC_{50} abaixo de 50 microM no ensaio de ligação de FLAP.

10 Na outra forma de realização ou alternativa, os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou fórmula (GII) podem estar incluídos em composições farmacêuticas ou medicamentos usados para tratar uma condição ou doença dependente de leucotrieno ou mediada por leucotrieno em um paciente.

15 Em um outro aspecto, as condições inflamatórias incluem, mas não limita-se a, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, fibrose de pulmão intersticial, rinite, aneurisma aórtico, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Em outros aspectos, os distúrbios proliferativos incluem, mas não limita-se a, câncer e distúrbios não cancerosos, que incluem mas não limitam-se àqueles que envolvem a pele ou tecidos linfáticos. Em outros aspectos, os distúrbios metabólicos incluem, mas não limitam-se a, remodelação óssea, perda ou ganho. Em aspectos adicionais, tais condições são iatrogênicas e o aumento ou a localização anormal de, leucotrienos pode ser induzido por outras terapias ou procedimentos médicos ou cirúrgicos.

20 Em outros aspectos, os métodos, compostos, composições farmacêuticas e medicamentos descritos neste podem ser usados para a prevenção da ativação celular de 5-lipoxigenase, enquanto em outros aspectos

os métodos, compostos, composições farmacêuticas e medicamentos descritos neste podem ser usados para limitar a formação de leucotrienos. Em outros aspectos, tais métodos, compostos, composições farmacêuticas e medicamentos podem compreender inibidores de FLAP divulgados neste para o tratamento de asma (a) pela diminuição das concentrações de leucotrienos em certos tecidos do corpo ou no corpo todo do paciente, (b) modulação da atividade de enzimas ou proteínas em um paciente em que tais enzimas ou proteínas estão envolvidas no caminho de leucotrieno tal como, por meio de exemplo, proteína ativadora da 5-lipoxigenase ou 5-lipoxigenase ou (c) combinação dos efeitos de (a) e (b). ainda, em outros aspectos, os métodos, compostos, composições farmacêuticas, e medicamentos descritos neste podem ser usados em combinação com outros tratamentos médicos ou modalidades cirúrgicas.

Em um aspecto são métodos para reduzir/inibir a atividade sintética de leucotrieno de proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) em um mamífero que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em uma outra forma de realização ou alternativa, o grupo "G" (por exemplo, G₁, G₅, G₆, G₇) de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), é qualquer grupo que é usado para formar as propriedades físicas e biológicas da molécula. tais formações/modificações são atingidas usando-se grupos que modulam acidez, basicidade, lipofilicidade, solubilidade e outras propriedades físicas da molécula. As propriedades físicas e biológicas moduladas por tais modificações a "G" incluem, por meio de exemplo, apenas, solubilidade, absorção in vivo e metabolismo in vivo. Além disso, metabolismo in vivo pode incluir, por meio de exemplo, apenas, controlar as atividades PK in vivo, atividades off-target, toxicidades potenciais associadas com interações de cypP450, interações medicamento-

medicamento e outros. Além disso, modificações ao "G" permite o corte da eficácia in vivo do composto através da modulação de, por meio de exemplo, ligação de proteína específica e não específica às proteínas de plasma e distribuição de lipídeos e de tecido in vivo. Adicionalmente, tais

5 realizações/modificações a "G" permitem o projeto de compostos seletivos quanto à proteína ativadora da 5-lipoxigenase sobre outras proteínas. Na outra forma de realização ou alternativa, "G" é L₂₀-Q, em que L₂₀ é um ligador enzimaticamente clivável e Q é um medicamento ou uma porção de afinidade. Na outra forma de realização ou alternativa, o medicamento inclui, por meio

10 de exemplo apenas, antagonistas do receptor de leucotrieno e agentes anti-inflamatórios. Na outra forma de realização ou alternativa, os antagonistas do receptor de leucotrieno incluem, mas não limitam-se a, antagonistas duplos de CysLT1/CysLT2 e antagonistas de CysLT1. Em outras formas de realização ou alternativas, a porção de afinidade permite a ligação de local específico e

15 inclui, mas não limita-se a, anticorpos, fragmentos de anticorpos, DNA, RNA, siRNA e ligandos.

Em um outro aspecto são métodos para a modulação, incluindo a redução e/ou a inibição da atividade de proteína que ativa a 5-lipoxigenase, direta ou indiretamente, em um mamífero que compreende

20 administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em um outro aspecto são métodos para a modulação, incluindo a redução e/ou a inibição da atividade de leucotrienos em um

25 mamífero, direta ou indiretamente, que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em um outro aspecto são métodos para tratar condições ou

doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

5 Em um outro aspecto são métodos para tratar inflamação que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

10 Em um outro aspecto são métodos para o tratamento de doenças respiratórias que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Em uma outra forma de realização deste aspecto, a doença respiratória é asma. Em uma outra forma de realização deste aspecto, a doença respiratória
15 inclui, mas não limita-se a, síndrome da angústia respiratória do adulto e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por exercício, hiperventilação isocápnica, asma de início infantil, asma de início adulto, asma variante da tosse, asma
20 ocupacional, asma resistente a esteróide, asma sazonal.

Em um outro aspecto são métodos para tratar doença pulmonar obstrutiva crônica que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Em uma
25 outra forma de realização deste aspecto, doença pulmonar obstrutiva crônica inclui, mas não limita-se a, bronquite crônica ou enfisema, hipertensão pulmonar, fibrose de pulmão intersticial e/ou inflamação das vias aéreas e fibrose cística.

Em um outro aspecto são métodos para evitar a secreção de

mucosa aumentada e/ou edema em uma doença ou condição que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

5 Em um outro aspecto são métodos para tratar a vasoconstrição, aterosclerose e suas seqüelas de isquemia miocárdica, infarto do miocárdio, aneurisma aórtico, vasculite e acidente vascular cerebral que compreende administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

10 Em um outro aspecto são métodos para tratar dano por reperfusão orgânico seguindo a isquemia orgânica e/ou choque endotóxico que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

15 Em um outro aspecto são métodos para reduzir a constrição de vasos sangüíneos em um mamífero que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

20 Em um outro aspecto são métodos para diminuir ou evitar um aumento na pressão sangüínea de um mamífero que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

25 Em um outro aspecto são métodos para evitar o recrutamento de eosinófilo e/ou basófilo e/ou célula dendrítica e/ou neutrófilo e/ou monócito que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Um outro aspecto são métodos para a prevenção ou tratamento de remodelação óssea anormal, perda ou ganho, incluindo doenças ou condições como, por meio de exemplo, osteopenia, osteoporose, doença de Paget, câncer e outras doenças que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em um outro aspecto são métodos para evitar a inflamação ocular e conjuntivite alérgica, ceratoconjuntivite vernal e conjuntivite papilar que compreende administrar ao mamífero pelo menos uma vez uma quantidade eficaz de pelo menos um tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em um outro aspecto são métodos para tratar distúrbios do CNS que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). distúrbios do CNS incluem, mas não limita-se a, esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, isquemia retinal, disfunção cognitiva pós-cirúrgica, enxaqueca; dor de neuropatia/neuropática periférica, dano da medula espinal, edema cerebral e dano na cabeça.

Um outro aspecto são métodos para o tratamento de câncer que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). O tipo de câncer pode incluir, mas não limita-se a, câncer pancreático e outros tumores sólidos ou hematológicos.

Em um outro aspecto são métodos para tratar choque endotóxico e choque séptico que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a

estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em um outro aspecto são métodos para tratar artrite reumatóide e osteoartrite que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a
5 estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em um outro aspecto são métodos para evitar doenças com GI aumentado que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Tais
10 doenças incluem, por meio de exemplo, apenas, gastrite crônica, gastroenterite eosinofílica e disfunção motora gástrica.

Um outro aspecto são métodos para tratar doenças renais que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das
15 Fórmula (E), Fórmula (E-I) ou Fórmula (E-II). Tais doenças incluem, por meio de exemplo, apenas, glomerulonefrite, reperfusão de isquemia renal por nefrotoxicidade de ciclosporina.

Em um outro aspecto são métodos para evitar ou tratar insuficiência renal aguda ou crônica que compreende administrar ao
20 mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em um outro aspecto são métodos para tratar diabetes do tipo II que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma
25 quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em um outro aspecto são métodos para diminuir os aspectos inflamatórios de infecções agudas dentro de um ou mais órgãos ou tecidos sólidos, tais como o rim com pielonefrite aguda.

Em um outro aspecto são métodos para evitar ou tratar distúrbios agudos ou crônicos que envolvem o recrutamento ou ativação de eosinófilos que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em um outro aspecto são métodos para evitar ou tratar doença erosiva aguda ou crônica ou disfunção motora do trato gastrointestinal causado por medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (incluindo inibidores da ciclooxigenase-1 ou -2 seletiva ou não seletiva) que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Um outro aspecto são métodos para a prevenção ou tratamento de rejeição ou disfunção em um órgão ou tecido transplantado que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Em um outro aspecto são métodos para tratar respostas inflamatórias da pele que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Tais respostas inflamatórias da pele incluem, por meio de exemplo, dermatite, dermatite de contato, eczema, urticária, rosácea e cicatrizes. Em um outro aspecto são métodos para reduzir lesões psoriáticas na pele, juntas ou outros tecidos ou órgãos, que compreendem administrar ao mamífero uma quantidade eficaz de um primeiro composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Um outro aspecto são métodos para o tratamento de cistite, que inclui, por meio de exemplo apenas, cistite intersticial, que compreendem

administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

- 5 Um outro aspecto são métodos para o tratamento de síndromes metabólicas, tal como Febre Mediterrânea Familiar que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

- 10 Em um outro aspecto são métodos para tratar a síndrome hepatorenal que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

- 15 Em um outro aspecto é o uso de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), na fabricação de um medicamento para tratar uma doença inflamatória ou condição em um animal em que a atividade de pelo menos uma proteína de leucotrieno contribui com a patologia e/ou sintomas da doença ou condição. Em uma forma de realização deste aspecto, o caminho da proteína de leucotrieno é a proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP). Em uma outra forma de realização ou
- 20 adicional deste aspecto, a doença ou condições inflamatórias são doenças respiratórias, cardiovasculares ou proliferativas.

- Em qualquer um dos aspectos mencionados acima são as formas de realização adicionais em que a administração é entérica, parenteral ou ambas e em que (a) a quantidade eficaz do composto é sistemicamente
- 25 administrada ao mamífero e/ou (b) a quantidade eficaz do composto é administrada oralmente ao mamífero e/ou (c) a quantidade eficaz do composto é intravenosamente administrada ao mamífero e/ou (d) a quantidade eficaz do composto administrada por inalação e/ou (e) a quantidade eficaz do composto é administrada por administração nasal; ou, e/ou (f) a quantidade

- eficaz do composto é administrada por injeção ao mamífero e/ou (g) a quantidade eficaz do composto é administrada topicamente (dérmica) ao mamífero e/ou (h) a quantidade eficaz do composto é administrada por administração oftálmica e/ou (i) a quantidade eficaz do composto é
- 5 administrada retalmente ao mamífero.

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima são as formas de realização adicionais em que o mamífero é um ser humano, incluindo formas de realização em que (a) o ser humano tem uma condição asmática ou uma ou mais outras condições selecionadas do grupo que consiste

10 de asma alérgica (extrínseca) asma, asma não alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por exercício, hiperventilação isocápnica, asma de início infantil, asma de início adulto, asma variante da tosse, asma ocupacional, asma resistente a esteróide ou asma

15 sazonal ou doença pulmonar obstrutiva crônica ou hipertensão pulmonar ou fibrose pulmonar intersticial. Em qualquer um dos aspectos mencionados acima são as formas de realização adicionais em que o mamífero é um modelo animal para a inflamação pulmonar, cujos exemplos são fornecidos neste.

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima são as formas de realização adicionais que compreende administrações simples de uma quantidade eficaz do composto, incluindo outras formas de realização em

20 que (i) o composto é administrado uma vez; (ii) o composto é administrado ao mamífero múltiplas vezes durante o total de um dia; (iii) continuamente ou

25 (iv) continuamente.

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima estão as formas de realização adicionais que compreendem administrações múltiplas de uma quantidade eficaz do composto, incluindo outras formas de realização em que (i) o composto é administrado em uma dose simples; (ii) o tempo

entre as administrações múltiplas é a cada 6 horas; (iii) o composto é administrado ao mamífero a cada 8 horas. Na outra forma de realização ou alternativa, o método compreende uma pausa no medicamento, em que a administração do composto é temporariamente colocada em suspensão ou a dose do composto sendo administrado é temporariamente reduzido; no final da pausa no medicamento, a dosagem do composto é retomada. O comprimento da pausa no medicamento pode variar de 2 dias a 1 ano.

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que envolve o tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno são as formas de realização adicionais que compreende administrar pelo menos um agente adicional, cada agente pode ser administrado em qualquer ordem, incluindo, por meio de exemplo, um agente anti-inflamatório, um composto diferente tendo a estrutura de qualquer uma das Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), um receptor do antagonista de CysLT₁ ou um antagonista do receptor duplo CysLT₁/CysLT₂. Na outra forma de realização ou alternativa, o antagonista de CysLT₁ é selecionado de montelukast (SingulairTM: ácido [1-[[1-[3-[2-[(7-cloro-2-quinolil)]vinil]fenil]-3-[2-(1-hidróxi-1-metil-etil)fenil]-propil]sulfanilmetil]ciclopropil]acético), zafirlukast (AccolateTM: éster ciclopentílico do ácido 3-[[2-metóxi-4-(o-tolilsulfonilcarbamoil)fenil]metil]-1-metil-1H-indol-5-il]aminofórmico) ou pranlukast (OnonTM: 4-oxo-8-[p-(4-fenilbutilóxi)benzoilamino]-2-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopirano)

Na outra forma de realização ou alternativa, o agente anti-inflamatório inclui, mas não limita-se a, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, tais como um inibidor da ciclooxigenase (COX-1 e/ou COX-2), inibidores da lipoxigenase e esteróides, tais como prednisona ou dexametasona. Na outra forma de realização ou alternativa, o agente anti-inflamatório é selecionado do grupo que consiste de Arthrotec®, Asacol, Auralgan®, Azulfidine, Daypro, etodolac, Ponstan, Salofalk, Solu-Medrol,

aspirina, indometacina (IndocinTM), rofecoxib (VioxxTM), celecoxib (CelebrexTM), valdecoxib (BextraTM), diclofenaco, etodolac, cetoprofeno, Lodine, Mobic, nabumetona, naproxen, piroxicam, Celestona, prednisona, Deltasona ou qualquer genérico equivalente do mesmo.

- 5 Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que envolve o tratamento de distúrbios proliferativos, incluindo câncer, são as formas de realização adicionais que compreendem a administração de pelo menos um agente adicional selecionado do grupo que consiste de alemtuzumab, trióxido arsênico, asparaginase (peguilado ou não), bevacizumab, cetuximab, compostos com base em platina, tais como cisplatina, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecano, fludarabina, 5-fluorouracila, gemtuzumab, metotrexato, PaclitaxelTM, taxol, temozolomida, tioguanida de “classes de medicamentos incluindo hormônio” (um antiestrogênio, um antiandrogênio ou análogos de hormônio que liberam
- 10 gonadotropina, interferon, tal como alfa interferon, nitrogênio mostardas, tais como busulfan ou melfalan ou mecloretamina, retinóides, tais como tretinoína, inibidores da topoisomerase, tais como irinotecan ou topotecan, inibidores da tirosina cinase, tais como gefinitinib ou imatinib ou agentes para tratar sinais ou sintomas induzidos, por tal terapia incluindo alopurinol,
- 15 filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol.
- 20

- Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que envolve a terapia de órgãos ou tecidos ou células transplantadas são as formas de realização adicionais que compreende administrar pelo menos um agente adicional selecionado do grupo que consiste de azatioprina, um
- 25 corticoesteróide, ciclofosfamida, ciclosporina, dacluzimab, micofenolato mofetila, OKT3, rapamicina, tacrolimus ou timoglobulina.

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que envolve a terapia de cistite intersticial são as formas de realização adicionais que compreendem administrar pelo menos um agente adicional selecionado de

sulfóxido de dimetila, omalizumab e polissulfato de pentosano.

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que envolve a terapia de distúrbios ósseos são as formas de realização adicionais que compreendem administrar pelo menos um agente adicional selecionado do grupo que consiste de minerais, vitaminas, bisfosfonatos, esteróides anabólicos, hormônio de paratiróide ou análogos e dromabinol inibidor de catepsina K.

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que envolve a prevenção ou tratamento de inflamação são as formas de realização adicionais que compreendem: (a) monitorar a inflamação em um mamífero; (b) medir a broncoconstrição em um mamífero; (c) medir o recrutamento de eosinófilo e/ou basófilo e/ou célula dendrítica e/ou neutrófilo e/ou monócito e/ou linfócito em um mamífero; (d) monitorar a secreção de mucosa em um mamífero; (e) diminuir o edema de mucosa em um mamífero; (e) medir os níveis de LTB₄ no sangue desafiado por ionoforo de cálcio de um mamífero; (f) medir níveis de LTE₄ na excreção urinária de um mamífero; ou (g) identificar um paciente pela medição de biomarcadores inflamatórios conduzidos por leucotrieno, tais como LTB₄, LTC₄, Il-6, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAMs, Il-4, Il-13.

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que envolvem a prevenção ou tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno são as formas de realização adicionais que compreende identificar pacientes pela avaliação quanto a um haplotipo do gene de leucotrieno. Na outra forma de realização ou alternativa o haplotipo do gene de leucotrieno é um caminho do gene de leucotrieno, enquanto ainda em outras formas de realização ou alternativas, o haplotipo do gene de leucotrieno é uma proteína ativadora do haplotipo de 5-lipoxigenase (FLAP).

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que

envolvem a prevenção ou tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno são as formas de realização adicionais que compreende identificar pacientes monitorando-se o paciente por:

5 i) pelo menos um biomarcador inflamatório relacionado com leucotrieno ou

ii) pelo menos um resposta de marcador funcional a um agente modificador de leucotrieno ou

10 iii) pelo menos um biomarcador inflamatório relacionado com leucotrieno e pelo menos um resposta de marcador funcional a um agente modificador de leucotrieno.

Na outra forma de realização ou alternativa, os biomarcadores inflamatórios relacionados com leucotrieno são selecionados do grupo que consiste de LTB₄, cisteinil leucotrienos, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, 15 M1P-a, sICAM, IL-6, IL-4 e IL-13, enquanto ainda em outras formas de realização ou alternativas, a resposta do marcador funcional é o volume do pulmão significante (FEV1).

20 Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que envolve a prevenção ou tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno são as formas de realização adicionais que compreende identificar pacientes por:

i) avaliação do paciente por pelo menos um SNP de gene de leucotrieno e/ou SNP's incluindo haplotipo em locais introgênicos ou exogênicos ou

25 ii) monitorar o paciente por pelo menos um biomarcador inflamatório relacionado com leucotrieno ou ii) monitorar o paciente por pelo menos um resposta de marcador funcional a um agente modificador de leucotrieno

iii) Na outra forma de realização ou alternativa, o SNP ou

haplotipo de gene de leucotrieno é um caminho de gene de leucotrieno. Ainda, em outras formas de realização ou alternativas, o SNP ou haplotipo de gene de leucotrieno é um SNP ou haplotipo de proteína ativadora de 5-lipoxigenase (FLAP). Na outra forma de realização ou alternativa, os biomarcadores inflamatórios relacionados com leucotrieno são selecionados do grupo que consiste de LTB₄, cisteinil leucotrienos, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 e IL-13, enquanto ainda em outras formas de realização ou alternativas, a resposta de marcador funcional é o volume do pulmão significativo (FEV1).

10 Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que envolve a prevenção ou tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno são as formas de realização adicionais que compreende identificar pacientes por pelo menos dois dos seguintes:

15 i) avaliação do paciente por pelo menos um SNP ou haplotipo de gene de leucotrieno;

ii) monitorar o paciente por pelo menos um biomarcador inflamatório relacionado com leucotrieno;

20 iii) monitorar o paciente por pelo menos um resposta de marcador funcional a um agente modificador de leucotrieno.

Na outra forma de realização ou alternativa, o SNP ou haplotipo de gene de leucotrieno é um caminho do gene de leucotrieno. Ainda, em outras formas de realização ou alternativas, o SNP ou haplotipo de gene de leucotrieno é uma proteína ativadora do SNP ou haplotipo de 5-lipoxigenase (FLAP). Na outra forma de realização ou alternativa, os biomarcadores inflamatórios relacionados com leucotrieno são selecionados do grupo que consiste de LTB₄, cisteinil leucotrienos, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, 1, 4, and IL-13, enquanto ainda em outras formas de realização ou alternativas, a resposta de marcador funcional é o

volume do pulmão significante (FEV1).

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima que envolve a prevenção ou tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno são as formas de realização
5 adicionais que compreende identificar pacientes por:

i) avaliação do paciente por pelo menos um SNP ou haplotipo de gene de leucotrieno e

ii) monitorar o paciente por pelo menos um biomarcador inflamatório relacionado com leucotrieno e

10 iii) monitorar o paciente por pelo menos um resposta de marcador funcional a um agente modificador de leucotrieno.

Na outra forma de realização ou alternativa, o SNP ou haplotipo de gene de leucotrieno é um caminho de gene de leucotrieno. Ainda, em outras formas de realização ou alternativas; o SNP ou haplotipo de
15 gene de leucotrieno é uma proteína ativadora do SNP ou haplotipo de 5-lipoxigenase (FLAP). Na outra forma de realização ou alternativa, os biomarcadores inflamatórios relacionados com leucotrieno são selecionados do grupo que consiste de LTB₄, cisteinil leucotrienos, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 e IL-13, enquanto ainda em outras
20 formas de realização ou alternativas, a resposta de marcador funcional é o volume do pulmão significante (FEV1).

Em um outro aspecto é a prevenção ou tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno que compreende administrar a um paciente uma quantidade eficaz de um
25 modulador de FLAP, em que em que os pacientes foram identificados usando-se a informação obtida por:

i) avaliação do paciente por pelo menos um SNP ou haplotipo de gene de leucotrieno e

ii) monitorar o paciente por pelo menos um biomarcador

inflamatório relacionado com leucotrieno e

iii) monitorar o paciente por pelo menos um resposta de marcador funcional a um agente modificador de leucotrieno.

Na outra forma de realização ou alternativa, o modulador de FLAP é um inibidor de FLAP. Na outra forma de realização ou alternativa, o SNP ou haplotipo de gene de leucotrieno é um caminho do gene de leucotrieno. Ainda, em outras formas de realização ou alternativas, o SNP ou haplotipo de gene de leucotrieno é uma proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) SNP ou haplotipo. Na outra forma de realização ou alternativa, os biomarcadores inflamatórios relacionados com leucotrieno são selecionados do grupo que consiste de LTB₄, cisteinil leucotrienos, CRP, SAA, MPO, EPO, MCP-1, MIP- α , sICAM, IL-6, IL-4 e IL-13, enquanto ainda em outras formas de realização ou alternativas, a resposta de marcador funcional é o volume do pulmão significante (FEV1). Na outra forma de realização ou alternativa, a informação obtida a partir dos três métodos de diagnóstico em um algoritmo em que a informação é analisada para a identificação de pacientes em necessidade de tratamento com um modulador de FLAP, o regime de tratamento e o tipo de modulador de FLAP usado.

Em qualquer um dos aspectos mencionados acima, as doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno incluem, mas não limita-se a, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão pulmonar, fibrose de pulmão intersticial, rinite, artrite, alergia, doença inflamatória do intestino, síndrome da angústia respiratória do adulto, infarto do miocárdio, aneurisma, acidente vascular cerebral, câncer e choque endotóxico.

Certas Terminologias Químicas

A não ser que estabelecido de outra maneira, os seguintes termos usados neste pedido, incluindo o relatório descritivo e as reivindicações, têm as definições dadas abaixo. Deve ser observado que,

- como usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares “um” e “o” incluem plurais referentes a não ser que o contexto dite claramente o contrário. A definição de termos e química padrão pode ser observada em trabalhos de referência, incluindo Carey and Sundberg
- 5 “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4° ED.” Vols. A (2000) e B (2001), Plenum Press, Nova Iorque. A não ser que indicado de outra maneira, métodos convencionais de espectroscopia de massa, RMN, HPLC, química de proteína, bioquímica, técnicas de DNA recombinante e farmacologia, dentro da habilidade da técnica são utilizados. Neste pedido, o uso de “ou” significa
- 10 “e/ou” a não ser que estabelecido de outra maneira. Além disso, o uso do termo “incluindo” bem como outras formas, tais como “inclui” e “incluído”, não é limitante.

Um grupo “alcóxi” refere-se a um grupo (alquila)O-, onde alquila é como definido neste.

- 15 Um grupo “alquila” refere-se a um grupo de hidrocarboneto alifático. A porção alquila pode ser um grupo “alquila saturado”, significando que este não contém quaisquer porções de alqueno ou de alquina. A porção alquila também pode ser uma porção “alquila insaturada”, significando que esta contém, pelo menos uma porção alqueno ou alquina. Uma porção
- 20 “alqueno” refere-se a um grupo que consiste de pelo menos dois átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono e uma porção “alquina” refere-se a um grupo que consiste de pelo menos dois átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. A porção alquila, saturada ou insaturada, pode ser de cadeia reta ou ramificada ou cíclica.

- 25 A porção “alquila” pode ter de 1 a 10 átomos de carbono (quando isto aparece aqui, uma faixa numérica tal como “1 a 10” refere-se a cada número inteiro na dada faixa; por exemplo, “1 a 10 átomos de carbono” significa que o grupo alquila pode consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., até e incluindo 10 átomos de carbono,

embora a presente definição cubra a ocorrência do termo “alquila” onde nenhuma faixa numérica é designada). O grupo alquila também pode ser um “alquila inferior” tendo de 1 a 5 átomos de carbono. O grupo alquila dos compostos descritos neste podem ser denominados como “alquila C₁-C₄” ou 5 denominações similares. Por meio de exemplo apenas, “alquila C₁-C₄” indicam que existe de um a quatro átomos de carbono na cadeia de alquila, isto é, a cadeia de alquila é selecionado do grupo que consiste de metila, etila, propila, isopropila, n-butila, iso-butila, sec-butila e t-butila. Os grupos alquila típicos incluem, mas, de maneira alguma, são limitados, metila, etila, propila, 10 isopropila, butila, isobutila, butila terciária, pentila, hexila, etenila, propenila, butenila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e outros.

O termo “alquilamina” refere-se ao grupo N(alquila)_xH_y, onde x e y são selecionados do grupo x = 1, y = 1 e x = 2, y = 0. Quando x = 2, os grupos alquila, quando juntos, podem formar, opcionalmente, um sistema de 15 anel cíclico.

O termo “alquenila” refere-se a um tipo de grupo alquila em que os primeiro dois átomos do grupo alquila forma uma ligação dupla que não é parte de um grupo aromático. Isto é, um grupo alquenila começa com os átomos -C(R)=C-R, em que R refere-se às porções remanescentes do grupo 20 alquenila, que podem ser os mesmos ou diferentes. Os exemplos não limitantes de um grupo alquenila incluem -CH=CH, -C(CH₃)=CH, -CH=CCH₃ e -C(CH₃)=CCH₃. A porção alquenila pode ser de cadeia reta, ramificada ou cíclico (em cujo caso, este deve ser conhecido como um grupo “cicloalquenila”).

O termo “alquinila” refere-se a um tipo de grupo alquila em que os primeiro dois átomos do grupo alquila formam uma ligação tripla. Isto é, um grupo alquinila começa com os átomos -C≡C-R, em que R refere-se às porções remanescentes do grupo alquinila, que podem ser os mesmos ou diferentes. Os exemplos não limitantes de um grupo alquinila incluem -C≡H, 25

$-C\equiv CH_3$ e $-C\equiv CH_2CH_3$. A porção "R" da porção alquinila pode ser de cadeia reta, ramificada ou cíclico.

Uma "amida" é uma porção química com a fórmula $C(O)NHR$ ou $NHC(O)R$, onde R é selecionado do grupo que consiste de alquila, cicloalquila, arila, heteroarila (ligado através de um carbono do anel) e heteroalíclico (ligado através de um anel de carbono). Uma amida pode ser uma molécula de aminoácido ou peptídeo ligado a um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), desse modo, seguindo um pró-droga. Qualquer amina ou cadeia secundária de amina ou carboxila nos compostos descritos neste podem ser amidificada. Os procedimentos e os grupos específicos para a fabricação de tais amidas são conhecidos por aqueles de habilidade na técnica e podem ser facilmente observados em fontes de referência, tais como Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, 1999, que é incorporado neste por referência em sua totalidade.

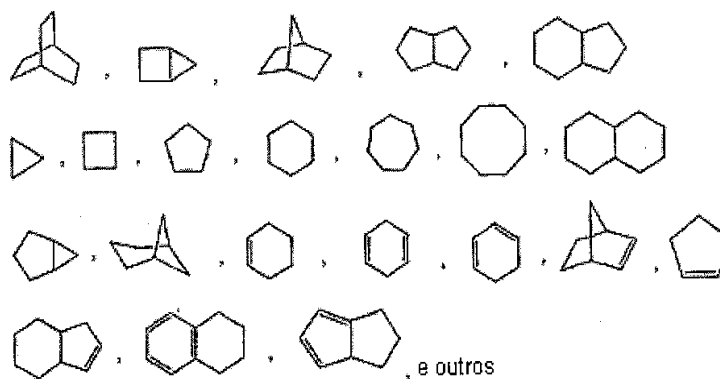
O termo "aromático" ou "arila" refere-se a um grupo aromático que tem pelo menos um anel tendo um sistema de um sistema de pi elétron conjugado e inclui tanto grupos de arila carbocíclica (por exemplo, fenila) quanto de arila heterocíclica (ou "heteroarila" ou "heteroaromático") (por exemplo, piridina). O termo inclui grupos monocíclicos ou policíclicos de anel fundido (isto é, anéis que dividem pares adjacentes de átomos de carbono). O termo "carbocíclico" refere-se a um composto que contém um ou mais estruturas de anel covalentemente fechadas e que os átomos que formam a cadeia principal do anel são todos os átomos de carbono. O termo, desta maneira, distingue anéis carbocíclicos de heterocíclicos em que a cadeia principal do anel contém pelo menos um átomo que é diferente do carbono.

O termo "ligação" ou "ligação simples" refere-se a uma ligação química entre os dois átomos ou duas porções quando os átomos unidos pela ligação são considerados serem parte da sub-estrutura grande.

Um grupo “ciano” refere-se a um grupo -CN.

O termo “cicloalquila” refere-se a um radical monocíclico ou policíclico que contém apenas carbono e hidrogênio e pode ser saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado. Os grupos cicloalquila incluem grupos tendo de 3 a 10 átomos do anel. Os exemplos ilustrativos de

5 grupos cicloalquila incluem as seguintes porções:



O termo “éster” refere-se a uma porção química com a fórmula -COOR, onde R é selecionado do grupo que consiste de alquila, cicloalquila, arila, heteroarila (ligado através de um anel de carbono) e heteroalíclico

10 (ligado através de um carbono do anel). Qualquer cadeia secundária de hidróxi ou carboxila nos compostos descritos neste podem ser esterificados. Os procedimentos e os grupos específicos para a fabricação de tais ésteres são conhecidos por aqueles habilitados na técnica e podem ser facilmente observados nas fontes de referência, tal como Greene and Wuts, Protective

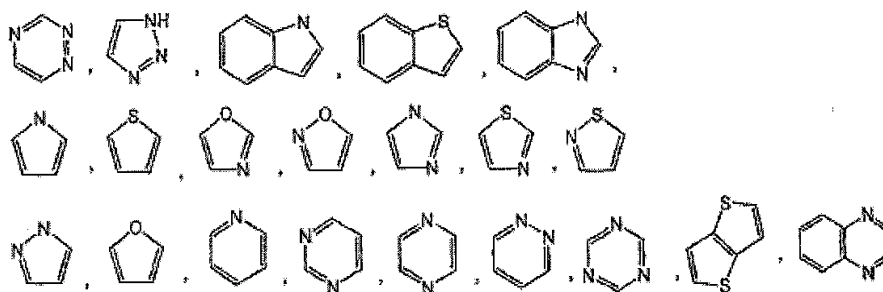
15 Groups in Organic Synthesis, Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, 1999, que é incorporado neste por referência em sua totalidade. O termo “halo” ou, alternativamente, “haogênio” significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os termos “haloalquila,” “haloalquenila,” “haloalquinila” e “haloalcóxi” incluem estruturas de alquila, alquenila, alquinila e alcóxi que

20 são substituídas por um ou mais grupos halo ou com combinações dos mesmos. Os termos “fluoroalquila” e “fluoroalcóxi” incluem grupos haloalquila e haloalcóxi, respectivamente, em que o halo é flúor.

Os termos “heteroalquila” “heteroalquenila” e “heteroalquinila” incluem radicais alquila, alquenila e alquinila opcionalmente substituídos e que tem um ou mais átomos de cadeia principal selecionado de um outro átomo que não carbono, por exemplo, oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo ou combinações dos mesmos.

Os termos “heteroarila” ou, alternativamente, “heteroaromático” refere-se a um grupo arila que inclui um ou mais heteroátomos do anel selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Uma porção “heteroaromática” ou de “heteroarila” contendo N refere-se a um grupo aromático em que pelo menos um dos átomos esqueléticos do anel é um átomo de nitrogênio. O grupo heteroarila policíclico pode ser fundido ou não fundido. Os exemplos ilustrativos de grupos heteroarila incluem as seguintes porções:



e outros

O termo “heterociclo” refere-se a grupos heteroaromáticos e heteroalíclicos que contém de um a quatro heteroátomos, cada um selecionado de O, S e N, em que cada grupo heterocíclico tem de 4 a 10 átomos em seu sistema de anel e com a condição de que o anel do dito grupo não contém dois átomos de O ou S adjacentes. Os grupos heterocíclicos não aromáticos incluem grupos tendo apenas 4 átomos em seu sistema de anel, mas os grupos heterocíclicos aromáticos devem ter pelo menos 5 átomos em seu sistema de anel. Os grupos heterocíclicos incluem sistemas de anel fundidos por benzo. Um exemplo de um grupo heterocíclico de 4 membros é

azetidinila (derivado de azetidina). Um exemplo de um grupo heterocíclico de 5 membros é tiazolila. Um exemplo de um grupo heterocíclico de 6 membros é piridila e um exemplo de um grupo heterocíclico de 10 membros é quinolinila. Os exemplos de grupos heterocíclicos não aromáticos são

5 pirrolidinila, tetraidrofurânila, diidrofuranila, tetraidrotienila, tetraidropiranila, diidropiranila, tetraidrotiopiranila, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanila, piperazinila, azetidinila, oxetanila, tietanila, homopiperidinila, oxepanila, tiepanila, oxazepinila, diazepinila, tiazepinila, 1,2,3,6-tetraidropiridinila, 2-pirrolinila, 3-pirrolinila, indolinila, 2H-piranila, 4H-piranila, dioxanila, 1,3-dioxolanila, pirazolinila, ditianila, ditiolanila,

10 diidropiranila, diidrotienila, diidrofuranila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanila, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanila, 3H-indolila e quinolizinila. Os exemplos de grupos heterocíclicos aromáticos são

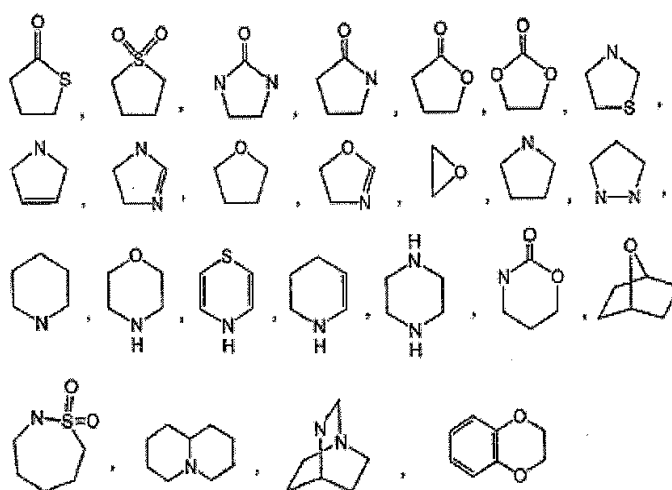
15 piridinila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, piridazinila, triazinila, isoindolila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila,

20 naftiridinila e furopiridinila. Os grupos precedentes, como derivado a partir dos grupos listados acima podem ser ligados por C ou ligados por N, onde tal é possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrol pode ser pirrol-1-ila (ligado por N) ou pirrol-3-ila (ligado por C). Além disso, um grupo derivado de imidazol pode ser imidazol-1-ila ou imidazol-3-ila (ambos ligados por N)

25 ou imidazol-2-ila, imidazol-4-ila ou imidazol-5-ila (todos ligados por C). Os grupos heterocíclicos incluem sistemas de anel fundidos por benzo e sistemas de anel substituídos por uma ou duas porções oxo (=O), tais como pirrolidin-2-ona.

Um grupo "heteroalíclico" refere-se a um grupo cicloalquila

que inclui pelo menos um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, isto é, grupos heterociclo não aromáticos. Os radicais podem ser fundidos com um arila ou heteroarila. Os exemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquila, também referido grupos heteroalíclico, incluem:



5 e outros. O termo heteroalíclico também inclui todas as formas de anel dos carboidratos, que incluem, mas não limitam-se aos monossacarídeos, aos dissacarídeos e os oligossacarídeos.

O termo “anel com membros” pode abranger qualquer estrutura cíclica. O termo “com membros” é entendido indicar o número de átomos esqueléticos que constituem o anel. Esta maneira, por exemplo, 10 cicloexila, piridina, pirano e tiopirano são anéis de 6 membros e ciclopentila, pirrol, furano e tiofeno são anéis de 5 membros.

Um grupo de “isocianato” refere-se a um grupo -NCO.

Um grupo de “isotiocianato” refere-se a um grupo -NCS.

15 Um grupo “mercaptila” refere-se a um grupo (alquila)S-.

O termo “porção” refere-se a um segmento específico ou grupo funcional de uma molécula. As porções químicas são freqüentemente entidades químicas reconhecidas incluídas em ou anexas a uma molécula.

Um grupo “sulfinila” refere-se a um -S(=O)-R, onde R é 20 selecionado do grupo que consiste de alquila, cicloalquila, arila, heteroarila (ligado através de um carbono do anel) e heteroalíclico (ligado através de

um carbono do anel)

Um grupo “sulfonila” refere-se a um $-S(=O)_2-R$, onde R é selecionado do grupo que consiste de alquila, cicloalquila, arila, heteroarila (ligado através de um carbono do anel) e heteroalíclico (ligado através de um carbono do anel)

Um grupo “tiocianato” refere-se a um grupo $-CNS$.

O termo “opcionalmente substituído” ou “substituído” significa que o grupo referido pode ser substituído por um ou mais grupos adicionais individual e independentemente selecionado de alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, heteroalíclico, hidróxi, alcóxi, arilóxi, mercapto, alquiltio, ariltio, sulfóxido de alquila, sulfóxido de arila, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, carbonila, tiocarbonila, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, peraloalquila, perfluoroalquila, silila e amino, incluindo grupos amino mono- e di-substituídos e os derivados protegidos destes. Por meio de exemplo, um substituinte adicional pode ser $L_S R_S$, em que cada L_S é, independentemente, selecionado de uma ligação, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-$ (alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído) ou $-$ (alquenila C_2-C_6 substituído ou não substituído) e cada R_S é, independentemente, selecionado de H, (alquila inferior substituído ou não substituído), (cicloalquila inferior substituído ou não substituído), heteroarila ou heteroalquila. Os grupos de proteção que formam os derivados de proteção dos substituintes acima são conhecidos por aqueles habilitados na técnica e podem ser observados nas referências, tais como Greene and Wuts, acima.

Os compostos apresentados neste podem possuir um ou mais estereocentros e cada centro pode existir na configuração R ou S. Os compostos apresentados neste incluem todas as formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas bem como as suas misturas apropriadas. Os estereoisômeros pode ser obtido, se desejado, pelos métodos conhecidos na

técnica, por exemplo, a separação de estereoisômeros por colunas cromatográficas quirais.

Os métodos e as formulações descritas neste incluem o uso de N-óxidos, formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos) ou sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), bem como metabólitos ativos destes compostos tendo o mesmo tipo de atividade. Em algumas situações, os compostos podem existir como tautômeros. Todos os tautômeros estão incluídos dentro do escopo dos compostos apresentados neste. Além disso, os compostos descritos neste podem existir na forma não solvatada bem como na forma solvatada com solventes farmaceuticamente aceitáveis, tais como água, etanol e outros. As formas solvatadas dos compostos que são apresentadas aqui também devem ser consideradas divulgadas neste.

Certas Terminologias Farmacêuticas

O termo “aceitável” com respeito à formulação, composição ou ingrediente, como usado neste, significa não ter nenhum efeito nocivo persistente na saúde geral do paciente sendo tratado.

O termo “agonista”, como usado neste, refere-se a uma molécula, tal como um composto, um medicamento, um ativador de enzima ou um modulador hormonal que intensifica a atividade de uma outra molécula ou a atividade de um local receptor.

O termo “antagonista”, como usado neste, refere-se a uma molécula, tal como um composto, um medicamento, um inibidor de enzima ou um modulador hormonal, que diminui ou evita a ação de uma outra molécula ou a atividade de um local receptor.

O termo “asma” como usado neste refere-se a qualquer distúrbio dos pulmões caracterizado por variações no fluxo de gás pulmonar associado com a constrição das vias aéreas de qualquer causa (intrínseca, extrínseca ou ambos; alérgica ou não-alérgica): O termo asma pode ser usado

com um ou mais adjetivos para indicar a causa.

O termo “doença óssea”, como usado neste, refere-se a uma doença ou condição do osso, que inclui mas não limita-se a, remodelação óssea não apropriada, perda ou ganho, osteopenia, osteomalacia, osteofibrose e doença de Paget [Garcia, “leukotriene B4 stimulates osteoclastic bone resorption both in vitro and in vivo”, J Bone Miner Res. 1996; 11:1619-27].

O termo “doença cardiovascular,” como usado neste refere-se a doenças que afetam o coração ou os vasos sanguíneos ou ambos, que inclui, mas não limita-se a: arritmia; aterosclerose e suas seqüelas; angina; isquemia do miocárdio; infarto do miocárdio; aneurisma cardíaco ou vascular; vasculite, acidente vascular cerebral; arteriopatia obstrutiva periférica de um membro de um órgão ou de um tecido; dano por reperfusão seguindo a isquemia cerebral, coração ou de outro órgão ou tecido; choque endotóxico, cirúrgico ou traumático; hipertensão, doença cardíaca valvular, insuficiência cardíaca, pressão sanguínea anormal; choque; vasoconstrição (incluindo aquelas associadas com enxaquecas); anormalidade vascular, inflamação, insuficiência limitada a um órgão ou tecido único. [Lotzer K et al., “The 5-lipoxygenase pathway in arterial wall biology and atherosclerosis”, Biochim Biophys Acta 2005;1736:30-7; Helgadottir A et al., “The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke, Nat Genet. 2004 Mar; 36(3): 233-9. Epub 2004 Feb 8; [Heise CE, Evans JF et al., “Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor”, J Biol Chem. 2000 Sep 29;275(39):30531-6].

O termo “câncer”, como usado neste refere-se a um desenvolvimento anormal de células que tendem a se proliferar de uma maneira descontrolada e, em alguns casos, entram em metástase (dispersam). Os tipos de câncer incluem, mas não limitam-se a, tumores sólidos (tais como aqueles da bexiga, intestino, cérebro, mama, endométrio, coração, rim, pulmão, tecido linfático (linfoma), ovário, pâncreas ou outros órgãos

endócrinos (tíróide), próstata, pele (melanoma) ou tumores hematológicos (tais como as leucemias) [Ding XZ et al., "A novel anti-pancreatic cancer agent, LY293111", *Anticancer Drugs*. 2005 Jun; 16(5):467-73. Review; Chen X et al., "Overexpression of 5-lipoxygenase in rat and human esophageal adenocarcinoma and inhibitory effects of zileuton and celecoxib on carcinogenesis", *Clin Cancer Res*. 2004 Oct 1; 10(19):6703-9].

O termo "carregador," como usado neste, refere-se a compostos químicos relativamente não tóxicos ou agentes que facilitam a incorporação de um composto em células ou tecidos.

10 Os termos "co-administração" ou semelhante, como usado neste, são entendidos abranger a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um paciente único e são pretendidos incluir os regimes de tratamento em que os agentes são administrados pela mesma via ou diferente de administração ao mesmo tempo ou diferente.

15 O termo "distúrbio dermatológico," como usado neste refere-se a um distúrbio da pele. Tais distúrbios dermatológicos incluem, mas não limita-se a, distúrbios proliferativos ou inflamatórios da pele, tais como, dermatite atópica, distúrbios bolhosos, colagenoses, dermatite de contato eczema, doença de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, urticária [Wedi B et al., "Pathophysiological role of leukotrienes in doenças dermatológicas: potential therapeutic implications", *BioDrugs*. 2001;15(11):729-43].

20 O termo "diluyente" refere-se a compostos químicos que são usados para a diluição do composto de interesse antes da liberação. os diluentes também podem ser usados para estabilizar os compostos porque estes podem fornecer um ambiente mais estável. Os sais dissolvidos em soluções tamponadas (que também podem fornecer um controle ou manutenção do pH) são utilizados como diluentes na técnica, que incluem mas não limitam-se a uma solução salina tamponada por fosfato.

Os termos “quantidade eficaz” ou “quantidade terapeuticamente eficaz,” como usado neste, refere-se a uma quantidade suficiente de um agente ou de um composto sendo administrado que aliviará, até certo ponto um ou mais dos sintomas da doença ou condição sendo
5 tratada. o resultado pode ser a redução e/ou o alívio dos sinais, sintomas ou causas de uma doença ou qualquer outra alteração desejada de um sistema biológico. Por exemplo, uma “quantidade eficaz” para usos terapêuticos é a quantidade da composição que compreende um composto como divulgado neste requerido para fornecer uma diminuição clinicamente significativa em
10 sintomas da doença. Uma quantidade “eficaz” apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada usando-se técnicas, tal como um estudo de escalamento de dose.

Os termos “intensificam” ou “intensificação” como usado neste, significa aumento ou prolongamento na potência ou duração de um
15 efeito desejado. Desta maneira, com respeito à intensificação do efeito dos agentes terapêuticos, o termo “intensificar” refere-se à capacidade de aumento ou prolongamento, na potencia ou duração do efeito de outros agentes terapêuticos em um sistema. Uma “quantidade eficaz intensificadora”, como usada neste, refere-se a uma quantidade adequada para intensificar o efeito de
20 um outro agente terapêutico em um sistema desejado.

O termo “ligador enzimaticamente clivável” como usado neste refere-se a ligações instáveis ou degradáveis que podem ser degradadas por uma ou mais enzimas.

Os termos “fibrose” ou “distúrbio de fibrose”, como usado
25 neste, refere-se à condições que seguem a inflamação aguda ou crônica e são associadas com o acúmulo anormal de células e/ou colágeno e inclui, mas não limita-se à fibrose de órgão ou tecidos individuais, tais como coração, rim, juntas, pulmão ou pele e inclui tais distúrbios como fibrose pulmonar idiopática e alveolite fibrosante criptogênica [Charbeneau RP et al.,

“Eicosanoids: mediators and therapeutic targets in fibrotic lung disease”, Clin Sci (Lond). 2005 Jun; 108(6): 479-91].

O termo “iatrogênico” significa uma condição, distúrbio ou doença dependentes de leucotrienos mediados por leucotrieno, criados ou
5 piorados por terapia médica ou cirúrgica.

O termo “distúrbios anti-inflamatórios” refere-se àquelas doenças ou condições que são caracterizadas por um dos sinais de dor (dolor, da geração de substâncias nocivas e do estímulo dos nervos), calor (calor, da vasodilatação), vermelhidão (rubor, da vasodilatação e fluxo sanguíneo
10 aumentado), inchaço (tumor, do influxo excessivo ou fluxo restrito de fluido) e perda de função (functio laesa, que pode ser parcial ou completa, temporária ou permanente). A inflamação toma muitas formas e inclui, mas não limita-se
15 à inflamação que é uma ou mais das seguintes: aguda, adesiva, atrófica, catarral, crônica, cirrótica, difusa, disseminada, exsudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplástica, hipertrófica, intersticial, metastática, necrótica, obliterativa, parenquimatosa, plástica, produtiva, prolífera, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplástica, serosa, simples, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática e/ou ulcerativa.
20 Os distúrbios anti-inflamatórios ainda incluem, sem limitar-se àquelas que afetam os vasos sanguíneos (poliarterite, arterite temporária); juntas (artrite: cristalina, osteo-, psoriática, reática, reumatóide, de Reiter); trato gastrointestinal (doença); pele (dermatite); ou órgãos ou tecidos múltiplos (lúpus eritematoso sistêmico) [Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, Kasper DL, et al, Editors; McGraw-Hill, publishers].

25 O termo “cistite intersticial” refere-se a um distúrbio caracterizado pelo desconforto abdominal inferior, urinação freqüente e algumas vezes doloras que não é causado por anormalidades anatômicas, infecção, toxinas, trauma ou tumores [Bouchelouche K et al., “The cysteinil leukotriene D4 receptor antagonist montelukast for the treatment of interstitial

cystitis”, J Urol 2001;166:1734].

O termo “mediadores conduzidos por leucotrieno”, como usado neste, refere-se à moléculas capazes de serem produzidas em um paciente que pode resultar da produção excessiva de estímulo por leucotrieno de células, tais como, por meio de exemplo apenas, LTB₄, LTC₄, LTE₄, cisteinil leucotrienos, proteína inflamatória de monócito MP-1 α), interleucina-8 (IL-8), interleucina-4 (IL-4), interleucina-13 (IL-13), proteína quimioatraente de monócito (MCP-1), molécula de adesão intracelular solúvel (sICAM; ICAM solúvel), mieloperoxidase (MPO), eosinofil peroxidase (EPO) e moléculas de inflamação gerais, tais como interleucina-6 (IL-6), proteína reativa C (CRP) e proteína amilóide A de soro (SAA).

O termo “mediadores relacionados com leucotrienos”, como usado neste, refere-se à moléculas capazes de serem produzidas em um paciente que pode resultar da produção excessiva da produção de estímulo de leucotrieno, tais como, por meio de exemplo apenas, LTB₄, LTC₄, LTE₄, cisteinil leucotrienos, proteína inflamatória de monócito (MT-1 α), interleucina-8 (IL-8), interleucina-4 (IL-4), interleucina-13 (IL-13), proteína quimioatraente de monócito (MCP-1), molécula de adesão intracelular solúvel (sICAM; ICAM solúvel), mieloperoxidase (MPO), eosinófilo peroxidase (EPO) e moléculas de inflamação geral, tais como moléculas de inflamação geral, tais como interleucina-6 (IL-6), proteína reativa C (CRP) e proteína A amilóide de soro (SAA).

O termo “dependente de leucotrieno”, como usado neste, refere-se a condições ou distúrbios que não ocorrem ou deveriam ocorrer até certo ponto, na ausência de um ou mais leucotrienos.

O termo “mediado por leucotrieno”, como usado neste, refere-se a condições ou distúrbios que devem ocorrer na ausência de leucotrienos mas pode ocorrer na presença de um ou mais leucotrienos.

O termo “paciente responsivo ao leucotrieno,” como usado

neste, refere-se a um paciente que foi identificado pela realização da genotipagem de haplotipos de FLAP ou genotipagem de um ou mais outros genes no caminho de leucotrieno e/ou pela fenotipagem de pacientes pela resposta clínica positiva prévia a um outro modulador de leucotrieno, que incluem, por meio de exemplo apenas, zileuton (ZyfloTM), montelukast (SingulairTM), pranlukast (OnonTM), zafirlukast (AccolateTM), e/ou por seu perfil de mediadores conduzidos por leucotrieno que indicam o estímulo de leucotrieno excessivo de células inflamatórias, provavelmente para responder favoravelmente à terapia moduladora de leucotrieno.

10 Os termos “conjunto” e “artigo de fabricação” são usados como sinônimos.

Um “metabólito” de um composto divulgado neste é um derivado daquele composto que é formado quando o composto é metabolizado. O termo “metabólito ativo” refere-se a um derivado biologicamente ativo de um composto que é formado quando o composto é metabolizado. O termo “metabolizado” como usado neste, refere-se à soma dos processos (que incluem mas não limitam-se à, reações de hidrólise e reações catalisadas por enzimas) pelos quais uma substância particular é mudada por um organismo. Desta maneira, as enzimas podem produzir alterações estruturais específicas a um composto. Por exemplo, o citocromo P450 catalisa uma variedade de reações oxidativas e redutivas enquanto as difosfato de uridina glucuroniltransferases catalisam a transferência de uma molécula de ácido glucurônico ativado a alcoóis aromáticos, alcoóis alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas e grupos sulfidrilas livres. Além disso, a informação no metabolismo pode ser obtida do The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9^o Edição, McGraw-Hill (1996). Os metabólitos dos compostos divulgados neste podem ser identificados pela administração de compostos a um hospedeiro e a análise de amostras de tecido do hospedeiro ou pela incubação de compostos com células hepáticas in vitro e análise dos

compostos resultantes. Ambos os métodos são bem conhecidos na técnica.

O termo “modular”, como usado neste, significa interagir com um alvo direta ou indiretamente a fim de alterar a atividade do alvo, que inclui, por meio de exemplo apenas, para intensificar a atividade do alvo, para
5 inibir a atividade do alvo, para limitar a atividade do alvo ou para estender a atividade do alvo.

O termo “modulador,” como usado neste, refere-se a uma molécula que interage com o alvo direta ou indiretamente. As interações incluem, mas não limita-se às interações de um agonista e de um antagonista.

10 Os termos “doença neurodegenerativa” ou “distúrbio do sistema nervoso”, como usado neste, refere-se à condições que alteram a estrutura ou a função cerebral, da medula espinal ou do sistema nervoso periférico, que inclui, mas não limita-se a Doença de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerose múltipla, neuropatias, Doença de
15 Parkinson, aquelas observadas após trauma repentino ou cirúrgico (incluindo disfunção cognitiva pós-cirúrgica e dano da medula espinal ou dano da base cerebral), bem como os aspectos neurológicos de distúrbios, tais como doença degenerativa de disco e do nervo ciático. O acronimo “CNS” refere-se a distúrbios do sistema nervoso central, isto é, cérebro e medula espinal
20 [Sugaya K, et al., “New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer disease”, Jpn J Pharmacol. 2000 Feb;82(2):85-94; Yu GL, et al., “Montelukast, a cysteinil leukotriene receptor-1 antagonist, dose- and time-dependently protects against focal ischemia cerebral in mice”, Pharmacology. 2005 Jan;73(1):31-40. Epub 2004 Sep 27; [Zhang WP, et al., “Neuroprotective
25 effect of ONO-1078, a leukotriene receptor antagonist, on focal ischemia cerebral in rats”, Acta Pharmacol Sin. 2002 Oct;23(10):871-7].

Os termos “doença ocular” ou “doença oftálmica” como usado neste, refere-se à doenças que afetam o olho ou olhos e, potencialmente, os tecidos circundantes também. As doenças oculares ou oftálmicas incluem,

mas não limitam-se à, conjuntivite, retinite, esclerite, uveíte, conjuntivite alérgica, conjuntivite vernal, conjuntivite papilar [Toriyama S., "Effects of leukotriene B4 receptor antagonist on experimental autoimmune uveoretinitis in rats", *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2000 Jun;104(6):396-40; [Chen F, et al., "Treatment of S antigen uveoretinitis with lipoxigenase and ciclo-oxygenase inhibitors", *Oftalmic Res*. 1991;23(2): 84-91].

Por "farmaceuticamente aceitável", como usado neste, refere-se a um material, tal como um carregador ou diluente que não anula a atividade biológica ou as propriedades dos compostos e é relativamente não tóxico, isto é, o material pode ser administrado a um indivíduo sem causar efeitos biológicos indesejáveis ou interagir de maneira nociva com qualquer um dos componentes da composição em que este está contido.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a uma formulação de um composto que não causa irritação significativa a um organismo ao qual é administrado e não anula a atividade biológica e as propriedades do composto. Os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser obtidos pela reação de um composto tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), com ácidos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e outros. Os sais farmaceuticamente aceitáveis também podem ser obtidos pela reação de um composto tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), com uma base para a formação de um sal, tal como sal de amônio, um sal de metal alcalino, tal como um sal de sódio ou de potássio, um sal de metal alcalino terroso, tal como um sal de cálcio ou um sal de magnésio, um sal de bases orgânicas, tais como dicicloexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, e sais com aminoácidos, tais como arginina, lisina e outros ou por outros métodos conhecidos na técnica.

O termo “combinação farmacêutica” como usado neste, significa um produto que resulta da mistura ou da combinação de mais do que um ingrediente ativo e inclui combinações tanto fixas quanto não fixas dos ingredientes ativos. O termo “combinação fixa” significa que os ingredientes
5 ativos, por exemplo, um composto tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) e um co-agente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma entidade ou dosagem simples. O termo “combinação não fixa” significa que o
10 ingredientes ativos, por exemplo, um composto tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) e um co-agente, são administrados a um paciente como entidades separadas de maneira simultânea, concorrente ou seqüencial com nenhum limite de tempo de intervenção específica, em que tal administração fornece níveis eficazes dos
15 dois compostos no corpo do paciente. O último também aplica-se à terapia de coquetel, por exemplo, a administração de três ou mais ingredientes ativos ingredientes ativos.

O termo “composição farmacêutica” refere-se a uma mistura de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).com outros componentes químicos, tais como carregadores,
20 estabilizantes, diluentes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes e/ou excipientes. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um organismo. As técnicas múltiplas de administrar um composto existe na técnica, que inclui, mas não limita-se à administração intravenosa, oral, aerossol, parenteral, oftálmica, pulmonar e
25 tópica.

Um “pró-droga” refere-se a um agente que é convertido no medicamento precursor in vivo. Os pró-drogas são freqüentemente úteis porque, em alguma situações, estes podem ser mais fáceis de se administrar do que o medicamento precursor. Estes, por exemplo, podem ser

biodisponíveis pela administração oral visto que o precursor não é. O pró-
droga também pode ter solubilidade melhorada nas composições
farmacêuticas sobre o medicamento precursor. Um exemplo, sem limitação,
de um pró-droga, pode ser um composto de qualquer um da Fórmula (G),
5 Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), que é administrado como um éster (o “pró-
droga”) para facilitar a transmissão através de uma membrana celular onde a
solubilidade em água é nociva para a mobilidade mas que então é
metabolicamente hidrolisado ao ácido carboxílico, a entidade ativa, uma vez,
dentro da célula onde a solubilidade em água é benéfica. Um outro exemplo
10 de um pró-droga deve ser um peptídeo curto (poliaminoácido) ligado a um
grupo ácido onde o peptídeo é metabolizado para revelar a porção ativa.

O termo “doença respiratória”, como usado neste, refere-se à
doenças que afetam os órgãos que estão envolvidos na respiração, tais como o
nariz, garganta, laringe, traquéia, brônquios e pulmões. As doenças
15 respiratórias incluem, mas não limita-se a, asma, síndrome da angústia
respiratória do adulto e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica
(intrínseca), asma grave aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna,
asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por
exercício, hiperventilação isocápnica, asma de início infantil, asma de início
20 adulto, asma variante da tosse, asma ocupacional, asma resistente a esteróide,
asma sazonal, rinite sazonal alérgica, rinite alérgica perene, doença pulmonar
obstrutiva crônica, incluindo bronquite crônica ou enfisema, hipertensão
pulmonar, fibrose de pulmão intersticial e/ou inflamação das vias aéreas e
fibrose cística, e hipoxia [Evans JF, “The Cysteinyl leukotriene (CysLT)
25 Pathway in Allergic Rhinitis”, *Allergology International* 2005;54:187-90);
Kemp JP., “leukotriene receptor antagonists for the treatment of asthma”,
IDrugs. 2000 Apr;3(4):430-41; Riccioni G, et al., “Effect of the two different
leukotriene receptor antagonists, montelukast e zafirlukast, on quality of life:
a 12-week randomized study”, *Allergy Asthma Proc*. 2004 Nov-Dec;25(6):

445-8].

O termo “objeto” ou “paciente” abrange mamíferos e não mamíferos. Os exemplos de mamíferos incluem, mas não limita-se a qualquer membro da classe dos mamíferos: humanos, primatas não humanos, tais como chimpanzés e outras espécies de símios e macacos; animais de fazenda, tais como gado, cavalos, ovelhas, cabras, suínos; animais domésticos, tais como coelhos, cães e gatos; animais de laboratório, incluindo, roedores, tais como ratos, camundongos e porquinhos da índia e outros. Os exemplos de não mamíferos incluem, mas não limitam-se a, pássaros, peixe e outros. Em uma forma de realização dos métodos e composições fornecidas neste, o mamífero é um ser humano.

Os termos “tratar”, “tratando” ou “tratamento”, como usado neste, inclui aliviar, abater ou melhorar uma doença ou sintomas da condição, evitando sintomas adicionais, melhorando ou evitando as causas metabólicas subjacentes de sintomas, inibindo a doença ou a condição, por exemplo, impedindo o desenvolvimento da doença ou condição, aliviando a doença ou condição, causando a regressão da doença ou condição, aliviando uma condição causada pela doença ou condição ou interrompendo os sintomas da doença ou condição de maneira profilática e/ou terapêutica.

Outros objetivos, características e vantagens dos métodos e composições descritos neste tornar-se-ão evidente a partir da seguinte descrição detalhada. Deve ser entendido, entretanto, que a descrição detalhada e os exemplos específicos, enquanto as formas de realização específicas são dadas por meio de ilustração apenas, visto que várias mudanças e modificações dentro do espírito e do escopo da invenção tornar-se-ão evidentes para aqueles habilitados na técnica a partir de sua descrição detalhada. Todas as referências citadas neste, incluindo patentes, pedidos de patente e publicações, são incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A FIG. 1 apresenta esquemas ilustrativos para a síntese de compostos descritos neste.

A FIG. 2 apresenta esquemas ilustrativos para a síntese de compostos descritos neste.

5 A FIG. 3 apresenta esquemas ilustrativos para a síntese de compostos descritos neste.

A FIG. 4 apresenta esquemas ilustrativos para a síntese de compostos descritos neste.

10 A FIG. 5 apresenta esquemas ilustrativos para a síntese de compostos descritos neste.

A FIG. 6 apresenta esquemas ilustrativos para a síntese de compostos descritos neste.

A FIG. 7 apresenta esquemas ilustrativos para a síntese de compostos descritos neste.

15 A FIG. 8 apresenta exemplos ilustrativos de compostos descritos neste.

A FIG. 9 apresenta exemplos ilustrativos de compostos descritos neste.

20 A FIG. 10 apresenta exemplos ilustrativos de compostos descritos neste.

A FIG. 11 apresenta exemplos ilustrativos de compostos descritos neste.

A FIG. 12 apresenta um esquema ilustrativo para o tratamento de pacientes usando-se os compostos e métodos descritos neste.

25 A FIG. 13 apresenta um esquema ilustrativo para o tratamento de pacientes usando-se os compostos e métodos descritos neste.

A FIG. 14 apresenta um esquema ilustrativo para o tratamento de pacientes usando-se os compostos e métodos descritos neste.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Atividade biológica ilustrativa

Os leucotrienos (LTs) são mediadores contrácteis e inflamatórios potentes produzidos pela liberação de ácido araquidônico a partir das membranas celulares e conversão a leucotrienos pela ação de 5-lipoxigenase, proteína ativadora da 5-lipoxigenase, LTA₄ hidrolase e LTC₄ sintase. A síntese do caminho de leucotrieno ou caminho da 5-lipoxigenase, envolve uma série de reações enzimáticas em que o ácido araquidônico é convertidos ao leucotrieno LTB₄ ou aos cisteinil leucotrienos, LTC₄, LTD₄ e LTE₄. O caminho ocorre principalmente no envelope nuclear e foi descrito. Ver, por exemplo, Wood, JW et al, J. Exp. Med., 178: 1935-1946, 1993; Pethers-Golden, Atn. J. Respir. Crit. Care Med. 157:S227-S232,1998; Drazen, et al., ed. Five-Lipoxygenase Products in Asthma, Lung Biology in Health and Disease Series, Vol. 120, Chs. 1, 2, and 7, Marcel Dekker, Inc. NY, 1998. Os componentes de proteína dedicados ao caminho de síntese de leucotrieno inclui uma 5-lipoxigenase (5-LO), a proteína ativadora da 5-lipoxigenase, a LTA₄ hidrolase e uma LTC₄ sintase. A síntese de leucotrienos foi descrita na literatura, por exemplo, por Samuelsson et al, Science, 220, 568-575, 1983; Pethers-Golden, "Cell Biology of the 5-Lipoxygenase Pathway" Am J Respir Crit Care Med 157:S227-S232 (1998). Os leucotrienos são sintetizados diretamente a partir do ácido araquidônico por células diferentes incluindo eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfócitos, macrófagos, monócitos e mastócitos. O excesso de LTA₄, por exemplo a partir de um neutrófilo ativado, pode entrar na célula por um caminho transcelular. A maioria das células no corpo tem LTA₄ hidrolase a fim de produzir LTB₄. As plaquetas e as células endoteliais têm LTC₄ sintase, a fim de poder fazer LTC₄ quando presente com LTA₄ por um caminho transcelular.

O ácido araquidônico é um ácido graxo poliinsaturado e está presente principalmente nas membranas das células do corpo. Na apresentação de estímulos inflamatórios a partir do exterior da célula, o cálcio

é liberado e liga-se à fosfolipase A₂ (PLA₂) e ao 5-LO. A ativação celular resulta na translocação de of PLA₂ e 5-LO a partir do citoplasma para o retículo endoplásmico e/ou membranas nucleares, onde, na presença de FLAP, o ácido araquidônico liberado é convertido por intermédio de um intermediário de 5-HPETE ao epóxido LTA₄. Dependendo do tipo celular, o LTA₄ pode ser imediatamente convertido ao LTC₄ pela LTC₄ sintase de ligação nuclear ou o LTB₄ pela ação de LTA₄ hidrolase citosólica. O LTB₄ é exposto a partir das células ainda por um transportados não caracterizado e pode ativar outras células ou a célula foi feita por intermédio da ligação de afinidade alta a um de dois receptores ligados pela proteína G (GPCRs), isto é BLT₁R ou BLT₂R. O LTC₄ é exportado ao sangue por intermédio da bomba de ânion MRP-1 e rapidamente convertido ao LTD₄ pela ação de γ -glutamil transpeptidase e LTD₄ é então convertido ao LTE₄ pela ação de dipeptidases. LTC₄, LTD₄ e LTE₄ são coletivamente referidos como os cisteinil leucotrienos (ou previamente como a substância de reação lenta de anafilaxia, SRS-A). Os cisteinil leucotrienos ativam outras células ou as células são feitas por intermédio da ligação de alta afinidade a um de dois GPCRs, isto é CysLT₁R ou CysLT₂R. Os receptores de CysLT₁ são encontrados nos eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, mastócitos, B-linfócitos e músculo liso das vias aéreas humanas e induzem a broncoconstrição. Zhu et al, Am J Respir Cell Mol Biol Epub Aug 25 (2005). Os receptores de CysLT₂ estão localizados nos eosinófilos, macrófagos, mastócitos das vias aéreas humanas da vasculatura pulmonar humana Figueroa et al, Clin Exp Allergy 33:1380-1388 (2003).

25 Envolvimento de Leucotrienos em Doenças ou Condições

O envolvimento de leucotrienos na doença é descrito em detalhes na literatura. Ver, por exemplo, por 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. Os leucotrienos produzem respostas inflamatórias marcadas na pele humana. Evidência do envolvimento de leucotrienos em uma doença humana é encontrada na psoríase, em que os leucotrienos foram detectados em lesões psoriáticas (Kragballe et al., *Arch. Dermatol.*, 119:548-552, 1983).

Por exemplo, as respostas inflamatórias foram sugeridas afetar três tipos de mudanças nos vasos sanguíneos locais. A mudança primária é um aumento no diâmetro vascular, que resulta em um aumento no fluxo sanguíneo local e leva a uma temperatura aumentada, vermelhidão e uma redução na velocidade do fluxo sanguíneo, especialmente junto com as superfícies de vasos sanguíneos pequenos. A segunda mudança é a ativação de células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos para expressar as moléculas de adesão que promovem a ligação de leucócitos circulantes. A combinação de fluxo sanguíneo diminuído e de moléculas de adesão induzidas permite que os leucócitos ataquem ao endotélio e migrem nos tecidos, um processo conhecido como extravasamento. Estas mudanças são iniciadas ou as citocinas e os leucotrienos produzidos pelos macrófagos ativados. Uma vez que a inflamação começou, as primeiras células atraídas ao local da infecção são, no geral, neutrófilos. Estes são seguidos por monócitos, que diferenciam em mais macrófagos de tecido. Nos últimos estágios de inflamação, outros leucócitos, tais como, tais como eosinófilos e linfócitos também entram no local infectado. A terceira maior mudança nos vasos sanguíneos locais é um aumento na permeabilidade vascular. Em vez de ser firmemente unido junto, as células endoteliais que revestem as paredes dos vasos sanguíneos tornam-se separados, permitindo a saída de fluido e de proteínas do sangue e seu local de acúmulo no tecido. (Ver Janeway, et al., *Immunobiology: the immune system in health and disease*, 5º ed., Garland Publishing, Nova Iorque, 2001)

O LTB_4 produz contrações relativamente fracas da parênquima

da traquéia e do pulmão isoladas e estas contrações são bloqueadas, em parte, pelos inibidores da ciclooxigenase, sugerindo que a contração é secundária para a liberação de prostaglandinas. Entretanto, o LTB₄ mostrou ser um agente quimiotático potente para eosinófilos e progenitores de mastócitos e o

5 receptor de LTB₄ de camundogo de nocaute BLT1^{-/-} é protegido a partir da inflamação eosinofílica e hiper-reatividade de vias aéreas mediadas por célula T. Miyahara et al. *J Immunol* 174:4979-4784; (Weller et al. *J Exp Med* 201:1961-1971(2005).

Os leucotrienos C₄ e D₄ são agentes contráteis do músculo liso

10 potentes, que promovem a broncoconstrição em uma variedade de espécies, incluindo seres humanos (Dahlen et al., *Nature*, 288:484-486, 1980). Estes compostos têm efeitos hemodinâmicos profundos, que realizam a constrição dos vasos sanguíneos coronários e que resulta em uma redução da eficácia da saída cardíaca (Marone et al., em *Biology of leukotrienes*, ed. By R. Levi e

15 R.D. Krell, *Ann. Nova Iorque Acad. Sci.* 524:321-333, 1988). Os leucotrienos também atuam como vasoconstritores, entretanto, diferenças marcadas existem quanto aos leitos vasculares diferentes. Existem relatos sugerindo que os leucotrienos contribuem para o dano de reperfusão cardíaca seguindo a isquemia do miocárdio (Barst and Mullane, *Eur. J Pharmacol.*, 114: 383-387,

20 1985; Sasaki et al., *Cardiovasc. Res.*, 22: 142-148, 1988). LTC₄ e LTD₄ aumentam diretamente a permeabilidade vascular provavelmente promovendo a retração de células de ativação capilar por intermédio da ativação do receptor de CysLT₂ e, possivelmente, outros como os receptores de CysLT ainda não definidos [Lotter et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: e32-

25 36.(2003)]. O LTB₄ intensifica a progressão aterosclerótica em dois modelos de camundongos ateroscleróticos, isto é receptor de lipoproteína do receptor de baixa densidade (LDLr^{-/-}) e camundongo deficiente de apolipoproteína 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). O LTB₄ também mostrou aumentar a proteína quimioatraente de monócito humana (MCP-1) um intensificador conhecido de progressão aterosclerótica (Huang et al. Atheroscler Thromb Vase Biol 24:1783-1788 (2004).

- 5 O papel do FLAP no caminho de síntese de leucotrieno é significativo por causa do FLAP de acordo com a 5-lipoxigenase realiza a primeira etapa no caminho para uma síntese de leucotrienos. Portanto, a síntese de caminho de leucotrieno fornece diversos alvos para os compostos úteis no tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou
- 10 mediadas por leucotrieno, incluindo, por meio de exemplo, distúrbios vasculares e anti-inflamatórios, doenças proliferativas e distúrbios não cancerosos.

As condições dependentes de leucotrieno ou mediados por leucotrieno tratadas usando-se os métodos, compostos, composições

15 farmacêuticas e medicamentos descritos neste, incluem, mas não limita-se a, doenças e distúrbios ósseos, doenças e distúrbios cardiovasculares, doenças e distúrbios inflamatórios, doenças e distúrbios dermatológicos, doença e distúrbios oculares, câncer e outras doenças ou distúrbios proliferativos, doenças e distúrbios respiratórios e distúrbios não cancerosos.

20 Opções de Tratamento

Os leucotrienos são conhecidos contribuir para a inflamação das vias aéreas de pacientes com asma. Os antagonistas do receptor de CysLT, tais como montelukast (SingulairTM) mostrou ser eficaz em asma e na rinite alérgica [Reiss et al. Arch Intern Med 158:1213-1220 (1998); Phillip et

25 al. Clin Exp Allergy 32:1020-1028 (2002)]. Antagonistas de CysLT₁R pranlukast (OnonTM) e zafirlukast (AccolateTM) também mostraram ser eficazes em asma.

Diversos medicamentos foram projetados para inibir a formação de leucotrieno, incluindo o inibidor de 5-lipoxigenase zileuton

(ZyfloTM) que mostrou eficácia em asma, Israel et al. *Ann Intern Med* 119:1059-1066 (1993). O inibidor de 5-lipoxigenase ZD2138 apresentou eficácia na inibição da queda de FEV1 que resulta da asma induzida por aspirina, Nasser et al, *Thorax*, 49; 749-756 (1994). A seguinte síntese de

5 inibidores de leucotrieno apresentou eficácia na asma: MK-0591, um inibidor específico de proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP), Brideau, et al., *Ca. J. Physiol. Pharmacol.* 70:799-807 (1992), MK-886, um inibidor específico de proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP), Friedman et al. *Am Rev Respir Dis.*, 147: 839-844 (1993) e BAY X1005, um inibidor

10 específico de proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP), Fructmann et al, *Agents Actions* 38: 188-195 (1993).

A inibição de FLAP diminuirá a o LTB₄ dos monócitos, neutrófilos e outras células envolvidas na inflamação vascular e, desse modo diminui a progressão aterosclerótica. O inibidor de FLAP MK-886 mostrou

15 diminuir a resposta de vasoconstrição pós-angioplastia em um modelo de dano da carótida porcino Provosto et al. *Brit J Pharmacol* 123: 251-258 (1998). O MK-886 também mostrou suprimir a hiperplasia íntima femoral em um modelo fotoquímico de rato de dano endotelial Kondo et al. *Thromb Haemost* 79:635-639 (1998). O inibidor de 5-lipoxigenase zileuton mostrou

20 reduzir a isquemia renal em um modelo de camundongo, Nimesh et al. *Mol Pharm* 66:220-227 (2004).

Os moduladores de FLAP foram usados para o tratamento de uma variedade de doenças ou condições, que incluem, por meio de exemplo apenas, (i) inflamação (ver, por exemplo, Leff AR et al., “Discovery of

25 leucotrienos 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) doenças respiratórias incluindo asma, síndrome da angústia respiratória do adulto e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), asma grave

- aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por exercício, hiperventilação isocápica, asma de início infantil, asma de início adulto, asma variante da tosse, asma ocupacional, asma resistente a esteróide, asma sazonal (ver, por exemplo, Riccioni et al, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, v34, 379-387 (2004)); (iii) doença pulmonar obstrutiva crônica, incluindo bronquite crônica ou enfisema, hipertensão pulmonar, fibrose de pulmão intersticial e/ou inflamação das vias aéreas e fibrose cística (ver, por exemplo, 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) secreção de mucosa aumentada e/ou edema em uma doença ou condição (ver por exemplo, Shahab R et al., “Prostaglandins, leukotrienes, and perennial rinite”, *J Laryngol Otol.*, 2004;118:500-7); (v) vasoconstrição, aterosclerose e suas seqüelas de isquemia miocárdica, infarto do miocárdio, aneurisma aórtico, vasculite e acidente vascular cerebral (ver, por exemplo, Jala et al, *Trends in Immunol.*, v25, 315-322 (2004) e Mehrabian et al, *Curr. Opin. Lipidol.*, v14, 447-457 (2003)); (vi) redução do dano por reperfusão orgânico seguindo a isquemia orgânica e/ou choque endotóxico (ver, por exemplo, Matsui N, et al., “Protective effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ardisiaquinone A on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats”, *Planta Med.* 2005 Aug; 71(8):717-20); (vii) reduzir a constrição de vasos sanguíneos (ver por exemplo, Stanke-Labesque F et al., “Inhibition of synthesis of leukotriene with MK-886 prevents a rise in blood pressure and reduces noradrenaline-evoked contraction in L-NAME-treated rats”, *Br J Pharmacol.* 2003 Sep; 140(1):186-94); (viii) diminuir ou evitar um aumento na pressão sanguínea (see por exemplo, Stanke-Labesque F et al., “Inhibition of synthesis of leukotriene with MK-886 prevents a rise in blood pressure and reduces noradrenaline-evoked contraction in L-NAME-treated rats”, *Br J Pharmacol.* 2003 Sep; 140(1):186-94, and Walch L, et al., “Pharmacological evidence for a novel

- cysteinil-leukotriene receptor subtype in human pulmonary artery smooth muscle", *Br J Pharmacol.* 2002 Dec; 137(8):1339-45); (ix) evitar o recrutamento de eosinófilo e/ou basófilo e/ou célula dendrítica e/ou neutrófilo e/ou monócito (ver por exemplo, Miyahara N, et al., "leukotriene B4 receptor-
- 5 1 is essential for allergen-mediated recruitment of CD8+ T cells and airway hyperresponsiveness", *Imunol.* 2005 Apr 15;174(8):4979-84); (x) remodelação óssea anormal, perda ou ganho, incluindo osteopenia, osteoporose, doença de Paget, câncer e outras doenças (ver, por exemplo, Anderson GI, et al., "Inhibition of leukotriene function can modulate
- 10 particulate-induced changes in bone cell differentiation and activity", *Biomed Mater Res.* 2001;58(4):406-140; (xi) inflamação ocular e conjuntivite alérgica, ceratoconjuntivite vernal e conjuntivite papilar (ver por exemplo,ambiase et al, *Arch. Ophthalmol.*, v121, 615-620 (2003)); (xii) distúrbios do CNS, incluindo, mas não limita-se a, esclerose múltipla, doença de Parkinson,
- 15 doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, isquemia retinal, disfunção cognitiva pós-cirúrgica, enxaqueca (ver, por exemplo, 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
- 20 the prophylaxis of migraine: a potential role for leukotriene modifiers", *Headache.* 2000 Feb;40(2):158-63); (xiii) dor de neuropatia/neuropática periférica, dano da medula espinal (ver, por exemplo, Akpek EA, et al., "A study of adenosine treatment in experimental acute, spinal cord injury. Effect on arachidonic acid metabolites", *Spine.* 1999 Jan 15;24(2):128-32), edema cerebral e dano na cabeça; (xiv) câncer, incluindo, mas não limita-se a, câncer pancreático e outros tumores sólidos ou hematológicos, (ver por exemplo, Poff and Balazy, *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, v3, 19-33 (2004) e Steele et al, *Cancer Epidemiology & Prevention*, v8, 467-483 (1999); (xv) choque endotóxico e choque séptico (ver, por exemplo, Leite MS, et al.,
- 25

- "Mechanisms of increased survival after lipopolysaccharide-induced endotoxic shock in mice consuming olive oil-enriched diet", Shock. 2005 Feb;23(2):173-8); (xvi) artrite reumatóide e osteoartrite (ver, por exemplo, Alten R, et al., "Inhibition of leukotriene B₄-induced CD11B/CD18 (Mac-1) expression by BIIL 284, a new long acting LTB₄ receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis", Ann Rheum Dis. 2004 Feb;63(2):170-6); (xvii) prevenção de doenças com GI aumentado, incluindo por meio de exemplo apenas, gastrite crônica, gastroenterite eosinofílica, e disfunção motora gástrica, (see por exemplo, 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. 2005 Jun;85(6):808-22); (xviii) doenças renais, que incluem, por meio de exemplo apenas, glomerulonefrite, reperfusão de isquemia renal por nefrotoxicidade de ciclosporina. (ver, por exemplo, 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 cyclosporine nephrotoxicity", Kidney Int. 2000;57:2586-93); (xix) evitar ou tratar insuficiência renal aguda ou crônica (ver, por exemplo, Maccarrone M, et al., "Activation of 5-lipoxygenase and related cell membrane lipoperoxidation in hemodialysis patients", T Ain Soc Nephrol. 1999;10:1991-6); (xx) diabetes do tipo II (ver, por exemplo, Valdivielso et al, v16, 85-94 (2003); (xxi) diminuir os aspectos inflamatórios de infecções agudas dentro de um ou mais órgãos ou tecidos sólidos, tais como o rim com pielonefrite aguda (ver por exemplo, Tardif M, et al., L-651,392, "A potent leukotriene inhibitor, controls inflammatory process in Escherichia coli pyelonephritis", Antimicrob Agents Chemother. 1994 Jul; 38(7):1555-60); (xxii) evitar ou tratar distúrbios agudos ou crônicos que envolvem o

- recrutamento ou ativação de eosinófilos (ver, por exemplo, Quack I, et al. "Eosinophilic gastroenteritis in a young girl - long term remission under montelukast", BMC Gastroenterol., 2005;5:24; (xxiii) evitar ou tratar doença erosiva aguda ou crônica ou disfunção motora do trato gastrointestinal
- 5 causado por medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (incluindo inibidores da ciclooxigenase-1 ou -2 seletiva ou não seletiva) (ver por exemplo, Marusova IB, et al., "Potential gastroprotective effect of a CysLT1 receptor blocker sodium montelukast in aspirin-induced lesions of the rat stomach mucosa", Eksp Klin Farmakol, 2002;65:16-8 and Gyomber E, et al.,
- 10 "Effect of lipoxygenase inhibitors and leukotriene antagonists on acute and chronic gastric haemorrhagic mucosal lesions in ulcer models in the rat", J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, 11, 922-7) and Martin St et al., "Gastric motor dysfunction: is eosinophilic mural gastritis a causative factor?", Eur J Gastroenterol. Hepatol., 2005, 17:983-6; (xxiv) tratamento do diabetes do tipo
- 15 II (ver, por exemplo, Valdivielso JM, et al., "Inhibition of 5-lipoxygenase activating protein decreases proteinuria in diabetic rats", J Nephrol. 2003 Jan-Feb;16(1):85-94; Parlapiano C, et al., "The relationship between glycated hemoglobin and polymorphonuclear leukocyte leukotriene B4 release in people with diabetes mellitus", Diabetes Res Clin Pract. 1999 Oct;46(1):43-5;
- 20 (xxv) tratamento de síndromes metabólicas, que incluem, por meio de exemplo apenas, Febre Mediterrânea Familiar (ver, por exemplo, Bentancur AG, et al., "Urine leukotriene B4 in familial Mediterranean fever", Clin Exp Rheumatol. 2004 Jul-Aug;22 (4 Suppl 34):S56-8; e (xxvi) tratar síndrome hepatorrenal (ver, por exemplo, g. Capella GL., "Anti-leukotriene drugs in the
- 25 prevention and treatment of hepatorenal syndrome", Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2003 Apr;68(4):263-5].

Diversos inibidores de FLAP foram descritos (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).

Identificação dos Inibidores do Caminho da Síntese de Leucotrieno

O desenvolvimento e o teste de novos inibidores de FLAP que são eficazes sozinhos ou em combinação com outros medicamentos e que resulta em efeitos colaterais negativos mínimos devem ser benéficos para tratar doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno. Os inibidores do caminho de síntese de leucotrieno descritos neste podem alvejar qualquer etapa do caminho para evitar ou reduzir a formação de leucotrienos. Tal síntese de inibidores de leucotrieno pode, por meio de exemplo, inibir no nível de FLAP ou 5-LO, Desta maneira minimizando a formação de vários produtos no caminho de leucotrieno, desse modo diminuindo as quantidades de tais compostos disponíveis na célula. Os inibidores da síntese de leucotrieno podem ser identificados com base em sua capacidade de ligar-se à proteínas no caminho de síntese de leucotrieno. Por exemplo, os inibidores de FLAP podem ser identificados com base em sua ligação ao FLAP.

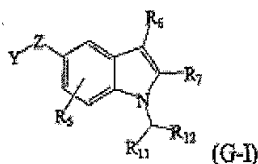
Compostos

Compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II):

Os compostos da Fórmula (E), Fórmula (E-I) e Fórmula (E-II), sais farmaceuticamente aceitáveis, N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, metabólitos farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis e solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes, antagonizam ou inibem FLAP e podem ser usados para o tratamento de pacientes que sofrem de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por

leucotrieno, que incluem mas não limitam-se a, asma, infarto do miocárdio, câncer e condições inflamatórias.

A Fórmula (G-I) é como segue:



em que,

- 5 Z é selecionado de $N(R_1)$, $S(O)_m$, $CR_1=CR_1$, $-C\equiv C-$, $C(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2O$, $OC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2S(O)_m$, $S(O)_mC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2NR_1$, $NR_1C(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_n$, $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$, $-C(O)NR_2-$, $-NR_2C(O)-$, $-NR_2C(O)O-$, $-OC(O)NR_2-$, $-S(O)_2NR_2-$, $-CR_1=N-N-$, $NR_2C(O)NR_2-$, $-OC(O)O-$, $S(O)_2NR_2$, ou $-NR_2S(O)_2-$, em que cada R_1 é independentemente H, CF_3 ou um alquila opcionalmente substituído inferior e dois R_1 no mesmo carbono podem unir-se para formar um carbonila ($=O$) e cada R_2 é independentemente H, OH, OMe, CF_3 ou um alquila opcionalmente substituído inferior e dois R_2 no mesmo carbono podem unir-se para formar um carbonila ($=O$); m é 0, 1 ou 2; cada n é independentemente 0, 1, 2 ou 3;

- Y é $-L_1$ -(arila opcionalmente substituído); $-L_1$ -(heteroarila opcionalmente substituído); $-L_1$ -(heterociclo não aromático substituído ou não substituído), contanto que quando o heteroátomo é ligado diretamente ao Z, o heterociclo não aromático é substituído; onde L_1 é uma ligação, um alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, um heterociclo substituído ou não substituído, um heteroarila opcionalmente substituído, um cicloalquila substituído ou não substituído ou arila opcionalmente substituído, $-C(O)$, $C(R_8)(OH)$, $C(R_8)(OMe)$, $C(=NOH)$, $C(=NOR_{4b})$, $C(-O)NH$, $C(=O)N_{4b}$, $-NHC(=O)$, $NR_{4b}C(=O)$, S, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $-NHC(=O)NH$ ou $NR_{4b}C(=O)NR_{4b}$;

quando cada substituinte em Y ou Z é $(L_s R_s)_j$, em que cada L_s é independentemente selecionado de uma ligação, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquila C1-C6, alquenila C2-C6, fluoroalquila C1-C6, heteroarila, arila, ou heterociclo e cada R_s é independentemente selecionado de H, halogênio, -N(R₄)₂, -CN, -NO₂, N₃, -S(=O)₂NH₂, alquila inferior, cicloalquila inferior, -fluoroalquila C1-C6, heteroarila ou heteroalquila; onde j é 0, 1, 2, 3 ou 4;

10 cada R_3 é independentemente selecionado de H, -S(=O)₂R₈-, S(=O)₂NH₂ -C(O)R₈, -CN, NO₂, heteroarila, ou heteroalquila;

cada R_{3b} é independentemente selecionado de substituído ou não substituído alquila inferior, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, substituído ou não substituído fenila ou benzila;

15 cada R_4 é independentemente selecionado de H, substituído ou não substituído alquila inferior, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, fenila ou benzila ou dois grupos R_4 podem formar juntos um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros ou R_{3b} e R_4 podem formar juntos um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros;

20 cada R_{4b} é independentemente selecionado de H, substituído ou não substituído alquila inferior, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, arila opcionalmente substituído ou benzila substituído ou não substituído; heteroarila opcionalmente substituído, heterociclo substituído ou não substituído;

25 R_6 é H, L₂-(alquila substituído ou não substituído), L₂-(cicloalquila substituído ou não substituído), L₂-(alquenila substituído ou não substituído), L₂-(cicloalquenila substituído ou não substituído), L₂-(heterociclo substituído ou não substituído), L₂-(heteroarila opcionalmente substituído) ou L₂-(arila opcionalmente substituído), onde L₂ é uma ligação, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(O), -CH(OH), -(alquila C1-C6 substituído ou não

substituído) ou -(alquenila C2-C6 substituído ou não substituído);

R_7 é L_3 -X- L_4 - G_1 , em que,

L_3 é uma ligação ou alquila substituído ou não substituído;

X é uma ligação, O, -C(=O), -CR₉(OR₉), S, -S(=O), -S(=O)₂, -

5 NR₉, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, -NR₉C(O)NR₉- ou arila;

L_4 é uma ligação ou alquila substituído ou não substituído;

G_1 é H, tetrazolila, NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, -

C(=O)CF₃, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -

N(R₉)C(O)R₉, -C(NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂,

10 -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -

CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -L₅-(alquila substituído ou não

substituído), -L₅-(alquenila substituído ou não substituído), -L₅-(heteroarila

opcionalmente substituído) ou -L₅-(arila opcionalmente substituído), em que

L_5 é -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O, -O(O)CNH-, -NHC(O), -

15 C(O)NH, -C(O)O ou -OC(O);

ou G_1 é W- G_5 , onde W é um arila opcionalmente substituído,

heterociclo substituído ou não substituído ou heteroarila opcionalmente

substituído e G_5 é H, tetrazolila, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, OH, -OR₈, -

C(=O)CF₃, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -

20 N(R₉)C(O)R₉, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂,

-C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -

CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ ou -S(=O)₂R₈,

cada R_8 é independentemente selecionado de substituído ou

não substituído alquila inferior, cicloalquila inferior substituído ou não

25 substituído, fenila ou benzila;

cada R_9 é independentemente selecionado de H, substituído ou

não substituído alquila inferior, cicloalquila inferior substituído ou não

substituído, fenila ou benzila ou dois grupos R_9 podem, formar juntos um anel

heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros ou R_8 e R_9 podem formar juntos um

anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros e cada R_{10} é independentemente selecionado de H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, heteroarila ou heteroalquila;

5 R_5 é H, halogênio, $-N_3$, $-CN$, $-ON_2$, $-L_6$ -(alquila C1-C6 substituído ou não substituído), $-L_6$ -(alquenila C2-C6 substituído ou não substituído), $-L_6$ -(heteroarila opcionalmente substituído) ou $-L_6$ -(arila opcionalmente substituído), em que L_6 é uma ligação, O, S, $-S(=O)$, $S(=O)_2$, NH, C(O), $-NHC(O)O$, $-OC(O)NH$, $-NHC(O)$, $-NHC(O)NH$ - ou $-C(O)NH$;

10 R_{11} é $L_7-L_{10}-G_6$, em que L_7 é uma ligação, $-O$, $-S$, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $-NH$, $-C(O)$, $-C(O)NH$, $-NHC(O)$, (alquila C1-C6 substituído ou não substituído), ou (alquenila C2-C6 substituído ou não substituído);

15 L_{10} é uma ligação, (alquila substituído ou não substituído), (cicloalquila substituído ou não substituído), (cicloalquenila substituído ou não substituído), (heteroarila opcionalmente substituído), (arila opcionalmente substituído) ou (heterociclo substituído ou não substituído);

20 G_6 é H, CN, SCN, N_3 , NO_2 , halogênio, OR_9 , $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $N(R_9)_2$, tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2N(R_9)_2$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, $-C(=O)N(R_9)_2$, $NR_9C(O)R_9$, $C(R_9)_2C(=O)N(R_9)_2$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-L_5$ -(alquila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(alquenila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(heteroarila opcionalmente substituído) ou $-L_5$ -(arila opcionalmente substituído), em que L_5 é $-NHC(O)O$, $-NHC(O)NH$ -, $-OC(O)O$ -, $-OC(O)NH$ -, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ ou $-OC(O)$;

25 ou G_6 é $W-G_7$, em que W é (heterociclo substituído ou não substituído) ou um (heteroarila opcionalmente substituído) e G_7 é H, halogênio, CN, NO_2 , N_3 , CF_3 , OCF_3 , alquila C1-C6, cicloalquila C_3-C_6 , fluoroalquila C1-C6, tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$,

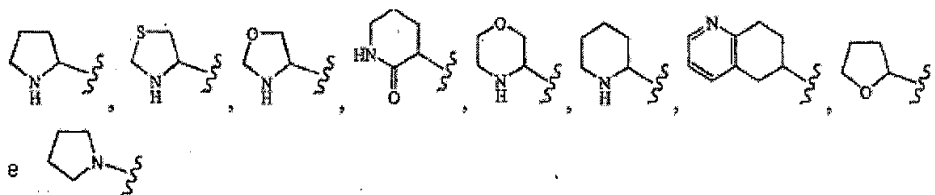
$N(R_9)C(O)R_9$, $-C(-NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$,
 $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-$
 $CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ ou $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(alquila substituído ou não
 5 substituído), $-L_5$ -(alquenila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(heteroalquila
 substituído ou não substituídos), $-L_5$ -(heteroarila opcionalmente substituído), $-$
 L_5 -(heterociclo substituído ou não substituído) ou $-L_5$ -(arila opcionalmente
 substituído), em que L_5 é uma ligação, $-O-$, $C(=O)$, S , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $-NH-$, $-$
 $NHC(O)O$, $NHC(O)NH-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-$
 $C(O)O$ ou $-OC(O)$;

10 contanto que quando L_{10} é fenila ou tiofenila, Y é -(heteroarila
 opcionalmente substituído), -(arila opcionalmente substituído) e Z é
 $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$, então G_6 é $W-G_7$ e

R_{12} é H , (alquila C1-C6 substituído ou não substituído),
 (cicloalquila C3-C6 substituído ou não substituído).

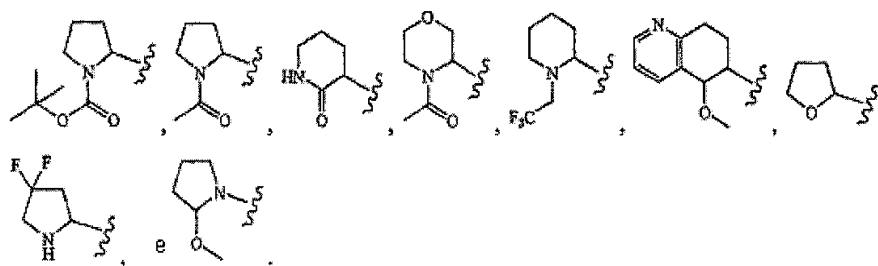
15 Para qualquer uma e todas as formas de realização (tais como,
 por exemplo, Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II)), os substituintes
 são selecionados dentre uma lista de alternativas. Por exemplo, em uma forma
 de realização, o grupo heteroaricíclico de Y é selecionado de quinolizinas,
 dioxinas, piperidinas, morfollinas, tiazinas, tetraidropiridinas, piperazinas,
 20 oxazinanonas, diidropirróis, diidroimidazóis, tetraidrofuranos, diidrooxazóis,
 oxiranos, pirrolidinas, pirazolidinas, diidrotiofenonas, imidazolidinonas,
 pirrolidinonas, diidrofuranonas, dioxolanonas, tiazolidinas, piperidinonas,
 tetraidronafridinas, tetraidroquinolinas, tetraidrotiofenos e tiazepanos.

25 Em outras formas de realização, o grupo heteroaricíclico de Y
 é selecionado do grupo que consiste das seguintes estruturas:



Por meio de exemplo apenas, o grupo heterocíclico de Y é

selecionado de

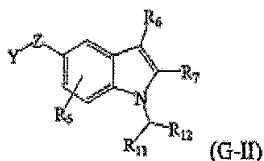


Em uma outra forma de realização ou alternativa, o grupo “G” (por exemplo, G₁, G₅, G₆, G₇) é qualquer grupo que é usado para realizar as propriedades físicas e biológicas da molécula. tais formações/modificações são atingidas usando-se grupos que modulam acidez, basicidade, lipofilicidade, solubilidade e outras propriedades físicas da molécula. tais propriedades físicas e biológicas moduladas por tais modificações a “G” incluem, por meio de exemplo, apenas, solubilidade, absorção in vivo e metabolismo in vivo. Além disso, metabolismo in vivo pode incluir, por meio de exemplo, apenas, controlar as atividades PK in vivo, atividades off-target, toxicidades potenciais associadas com interações de cypP450, interações medicamento-medimento, e outros. Além disso, as modificações a “G” permite a seguinte realização da eficácia in vivo do composto através da modulação, por meio de exemplo, da ligação de proteína específica e não específica às proteínas de plasma e distribuição de lipídeos e tecido in vivo. Adicionalmente, tais realizações/modificações a “G” permitem o projeto de compostos seletivos quanto à proteína ativadora da 5-lipoxigenase sobre outras proteínas.

Em uma outra forma de realização ou alternativa, “G” é L₂₀-Q, em que L₂₀ é um ligador enzimaticamente clivável e Q é um medicamento ou uma porção de afinidade. Na outra forma de realização ou alternativa, o medicamento inclui, por meio de exemplo apenas, antagonistas do receptor de leucotrieno e agentes anti-inflamatórios. Na outra forma de realização ou alternativa, os antagonistas do receptor de leucotrieno incluem, mas não

limita-se a, antagonista duplo de CysLT1/CysLT2 e antagonistas de CysLT1. Na outra forma de realização ou alternativa, a porção de afinidade permite a ligação específica de local e inclui, mas não limita-se a, anticorpos, fragmentos de anticorpos, DNA, RNA, siRNA e ligandos.

5 A Fórmula (G-II) é como segue:



em que,

Z é selecionado de $N(R_1)$, $S(O)_m$, $CR_1=CR_1$, $-C\equiv C-$, $C(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)]C(R_1)_2O$, $OC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_4)_2S(O)_m$, $S(O)_mC(R_1)_2[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nC(R_1)_2NR_1$, $NR_1C(R_1)_2[C(R_2)_2]_m$,
 10 $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_n$, $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_n$, $-C(O)NR_2-$, $-NR_2C(O)-$, $-NR_2C(O)O-$, $-OC(O)NR_2-$, $-S(O)_2NR_2-$, $-CR_1=N-N-$, $NR_2C(O)NR_2-$, $-OC(O)O-$, $S(O)_2NR_2$ ou $-NR_2S(O)_2-$, em que

cada R_1 é independentemente H, CF_3 , ou um alquila opcionalmente substituído inferior e dois R_1 no mesmo carbono podem unir-se para formar um carbonila ($=O$) e cada R_2 é independentemente H, OH, OMe, CF_3 , ou um alquila opcionalmente substituído inferior e dois R_2 no mesmo carbono podem unir-se para formar um carbonila ($=O$); m é 0, 1 ou 2; cada n é independentemente 0, 1, 2 ou 3;

Y é $-L_1$ -(arila opcionalmente substituído); $-L_1$ -(heteroarila opcionalmente substituído); $-L_1$ -(heterociclo não aromático substituído ou não substituído), contanto que quando o heteroátomo é ligado diretamente ao Z, o heterociclo não aromático é substituído; onde L_1 é uma ligação, um alquila substituído ou não substituído, alquenila substituído ou não substituído, alquinila substituído ou não substituído, um heterociclo substituído ou não substituído, um heteroarila opcionalmente substituído, um
 25 cicloalquila substituído ou não substituído ou arila opcionalmente substituído,

-C(O), C(R₈)(OH), C(R₈)(OMe), C(=NOH), C(=NOR_{4b}), C(=O)NH, C(=O)NR_{4b}, NHC(=O), NR_{4b}C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, - NHC(=O)NH ou NR_{4b}C(=O)NR_{4b};

quando cada substituinte em Y ou Z for (L_sR_s)_j, em que cada

- 5 L_s é independentemente selecionado de uma ligação, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)₂NH-, NHS(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)O-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquila C1-C6, alquenila C2-C6, fluoroalquila C1-C6, heteroarila, arila, ou heterociclo e cada R_s é independentemente selecionado de H, halogênio, -N(R₄)₂, -CN, -NO₂, N₃, -S(=O)₂NH₂, alquila inferior, cicloalquila inferior, -
10 fluoroalquila C1-C6, heteroarila ou heteroalquila; onde j é 0, 1, 2, 3 ou 4;

cada R₃ é independentemente selecionado de H, -S(=O)₂R₈-, S(=O)₂NH₂-C(O)R₈-, -CN, -NO₂, heteroarila ou heteroalquila;

- cada R_{3b} é independentemente selecionado de substituído ou
15 não substituído alquila inferior, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, substituído ou não substituído fenila ou benzila;

- cada R₄ é independentemente selecionado de H, substituído ou não substituído alquila inferior, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, fenila ou benzila ou dois grupos R₄ podem formar juntos um anel
20 heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros ou R_{3b} e R₄ podem formar juntos um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros;

- cada R_{4b} é independentemente selecionado de H, alquila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, arila opcionalmente substituído ou benzila substituído ou não
25 substituído; heteroarila opcionalmente substituído, heterociclo substituído ou não substituído;

R₆ é H, L₂-(alquila substituído ou não substituído), L₂-(cicloalquila substituído ou não substituído), L₂-(alquenila substituído ou não substituído), L₂-(cicloalquenila substituído ou não substituído), L₂-

(heterociclo substituído ou não substituído), L_2 -(heteroarila opcionalmente substituído) ou L_2 -(arila opcionalmente substituído), onde L_2 é uma ligação, O, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, C(O), $-CH(OH)$, -(alquila C1-C6 substituído ou não substituído) ou -(alquenila C2-C6 substituído ou não substituído);

5

R_7 é $L_3-X-L_4-G_1$, em que,

L_3 é uma ligação ou alquila substituído ou não substituído; ,

X é uma ligação, O, $-C(=O)$, $-CR_9(OR_9)$, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$, $-NR_9C(O)NR_9$ - ou arila;

L_4 é uma ligação ou alquila substituído ou não substituído;

10

G_1 é H, tetrazolila, $NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(alquila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(alquenila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(heteroarila opcionalmente substituído) ou $-L_5$ -(arila opcionalmente substituído), em que L_5 é $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O$, $-O(O)CNH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ ou $-OC(O)$;

15

ou G_1 é $W-G_5$, onde W é um arila opcionalmente substituído,

20

heterociclo substituído ou não substituído ou heteroarila opcionalmente substituído e G_5 é H, tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH, OR_8 , $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ ou $-S(=O)_2R_8$,

25

cada R_8 é independentemente selecionado de alquila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, fenila ou benzila;

cada R_9 é independentemente selecionado de H, alquila

inferior substituído ou não substituído, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, fenila ou benzila ou dois grupos R_9 podem formar juntos um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros ou R_8 e R_9 podem formar juntos um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros e

5 cada R_{10} é independentemente selecionado de H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, heteroarila ou heteroalquila;

R_5 é H, halogênio, $-N_3$, $-CN$, $-ONO_2$, $-L_6$ -(alquila C1-C6 substituído ou não substituído), $-L_6$ -(alquenila C2-C6 substituído ou não substituído), $-L_6$ -(heteroarila opcionalmente substituído) ou $-L_6$ -(arila opcionalmente substituído), em que L_6 é uma ligação, O, S, $-S(=O)$, $S(=O)_2$, NH, C(O), $-NHC(O)O$, $-OC(O)NH$, $-NHC(O)$, $-NHC(O)NH-$ ou $-C(O)NH$;

R_{11} é $L_7-L_{10}-G_6$, em que L_7 é uma ligação $-O$, $-S$, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, NH $-C(O)$, $-C(O)NH$, NHC O (alquila C1-C6 substituído ou não substituído) ou (alquenila C2-C6 substituído ou não substituído); L_{10} é uma
15 ligação, (alquila substituído ou não substituído), (cicloalquila substituído ou não substituído), (cicloalquenila substituído ou não substituído), (heteroarila opcionalmente substituído), (arila substituído ou não substituído) ou (heterociclo substituído ou não substituído);

G_6 é H, CN, SCN, N_3 , NO_2 , halogênio, OR_9 , $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $N(R_9)_2$, tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2N(R_9)_2$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, $-$
20

$C(=O)N(R_9)_2$, $NR_9C(O)R_9$, $C(R_9)_2C(=O)N(R_9)_2$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-L_5$ -(alquila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(alquenila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(heteroarila opcionalmente substituído) ou $-L_5$ -(arila opcionalmente substituído), em que L_5 é $-NHC(O)O$, $-NHC(O)NH-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ ou $-OC(O)$;

ou G_6 é $W-G_7$, em que W é (heterociclo substituído ou não substituído) ou um (heteroarila opcionalmente substituído) e G_7 é H,

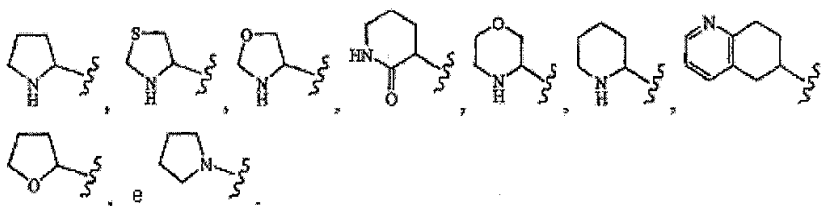
- halogênio, CN, NO₂, N₃, CF₃, OCF₃, alquila C1-C6, cicloalquila C₃-C₆, -fluoroalquila C1-C6, tetrazolila, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, OH, -OR₈, -C(=O)CF₃, - C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂,
 5 -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ ou -S(=O)₂R₈, -L₅-(alquila substituído ou não substituído), -L₅-(alquenila substituído ou não substituído), -L₅-(heteroalquila substituído ou não substituídos), -L₅-(heteroarila opcionalmente substituído), -L₅-(heterociclo substituído ou não substituído) ou -L₆-(arila opcionalmente substituído), em que L₅ é uma ligação, -O-, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, NH, -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O ou -OC(O); contanto que quando L₁₀ é fenila ou tiofenila, Y é - (heteroarila opcionalmente substituído), - (arila opcionalmente substituído) e Z é [C(R₂)₂]_nC(R₁)₂O, então G₆ é W-G₇ e
 10
 15 R₁₂ é H, (alquila C1-C6 substituído ou não substituído), (cicloalquila C3-C6 substituído ou não substituído).

Para qualquer uma e todas as formas de realização (tais como, por exemplo, Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II)), os substituintes podem ser selecionados dentre uma sub-série das alternativas listadas. Por
 20 exemplo, em algumas formas de realização, Z é [C(R₂)₂]_nC(R₁)₂O. Em outras formas de realização ou alternativas, Y é -(heteroarila opcionalmente substituído), -(arila opcionalmente substituído) e G₆ é W-G₇. Em outras formas de realização ou alternativas, Y é -L₁-(alquila substituído ou não substituído), -L₁-(cicloalquila substituído ou não substituído), -L₁-(heterociclo substituído ou não substituído), -L₁-(heteroarila opcionalmente substituído), -L₁-(heterociclo não aromático substituído ou não substituído) contanto que
 25 quando o heteroátomo é ligado diretamente ao Z, o heterociclo não aromático é substituído; -L₁-(arila opcionalmente substituído). Em outras formas de realização ou adicionais, Y é um heteroarila selecionado do grupo que

consiste de piridinila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, tetrazolila, furila, thienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, piridazinila, triazinila, isoindolila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila e fuopiridinila.

Em outras formas de realização ou adicionais, R_6 é L_2 -(alquila substituído ou não substituído) ou L_2 -(cicloalquila substituído ou não substituído), L_2 -(arila opcionalmente substituído), onde L_2 é uma ligação, O, S, $-S(O)_2$, $-C(O)$, $-CH(OH)$ ou alquila substituído ou não substituído. Em outras formas de realização ou alternativas, R_6 é $L_3-X-L_4-G_1$; em que, L_3 é uma ligação e X é uma ligação, O, $-CR_9(OR_9)$, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$. Em outras formas de realização ou adicionais, GI é tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$.

Em outras formas de realização ou alternativas, o grupo heteroaricíclico do grupo Y pode ser selecionado de um quinolizina, uma dioxina, uma piperadina, uma morfolina, uma tiazina, uma tetraidropiridina, uma piperazina, uma oxazinanona, um diidropirrol, um diidroimidazol, um tetraidrofurano, um diidrooxazol, um oxirano, uma pirrolidina, uma pirazolidina, um diidrotiofenona, uma imidazolidinona, uma pirrolidinona, uma diidrofuranona, uma dioxolanona, uma tiazolidina, uma piperidinona, uma tetraidronafiridina, uma tetraidroquinolina, uma tetraidrotiofeno e um tiazepano. Na outra forma de realização ou alternativa, o grupo heteroaricíclico do grupo Y pode ser selecionado do grupo que consiste de:



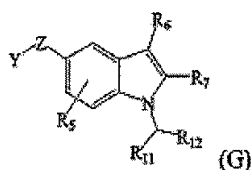
Em outras formas de realização ou alternativas, “G” (por exemplo, G₁, G₅, G₆, G₇) é L₂₀-Q, em que L₂₀ é um ligador enzimaticamente clivável e Q é um medicamento ou uma porção de afinidade. Na outra forma de realização ou alternativa, o medicamento inclui, por meio de exemplo apenas, antagonistas do receptor de leucotrieno e agentes anti-inflamatórios. Em outras formas de realização ou alternativas, os antagonistas do receptor de leucotrieno incluem, mas não limita-se a, antagonistas duplos de CysLT1/CysLT2 e antagonistas de CysLT1. Na outra forma de realização ou alternativa, a porção de afinidade permite a ligação de local específico e inclui, mas não limita-se a, anticorpos, fragmentos de anticorpos, DNA, RNA, siRNA e ligandos.

Em uma outra forma de realização ou alternativa, o grupo “G” (por exemplo, G₁, G₅, G₆, G₇) de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), é qualquer grupo que é usado para realizar as propriedades físicas e biológicas da molécula. Tais formações/modificações são atingidas usando-se grupos que modulam acidez, basifidade, lipofilicidade, solubilidade e outras propriedades físicas da molécula. As propriedades físicas e biológicas moduladas por tais modificações a “G” incluem, por meio de exemplo, apenas, solubilidade, absorção in vivo e metabolismo in vivo. Além disso, metabolismo in vivo pode incluir, por meio de exemplo, apenas, controlar as atividades PK in vivo, atividades off-target, toxicidades potenciais associadas com interações de cypP450, interações medicamento-medimento e outros. Além disso, modificações a “G” permitem a seguinte realização da eficácia in vivo do composto através da modulação, por meio de exemplo, de ligação de proteína específica e não específica às proteínas de plasma e distribuição de lipídeos e de tecido in vivo. Adicionalmente, tais

realizações/modificações a “G” permitem o projeto de compostos seletivos quanto à proteína ativadora da 5-lipoxigenase sobre outras proteínas. Na outra forma de realização ou alternativa, “G” é L_{20} -Q, em que L_{20} é um ligador enzimaticamente clivável and Q é um medicamento ou uma porção de afinidade. Em outras formas de realização ou relativas; o medicamento inclui por meio de exemplo apenas, antagonistas do receptor de leucotrieno e agentes anti-inflamatórios. Na outra forma de realização ou alternativa, os antagonistas do receptor de leucotrieno incluem, mas não limita-se a, antagonistas duplos de CysLT1/CysLT2 e antagonistas de CysLT1. Na outra forma de realização ou alternativa, a porção de afinidade permite a ligação de local específico e inclui, mas não limita-se a, anticorpos, fragmentos de anticorpos, DNA, RNA, siRNA e ligandos.

Qualquer combinação dos grupos descritos acima para as diversas variáveis está abrangida neste. É entendido que substituintes e padrões de substituição dos compostos fornecidos neste podem ser selecionados por uma pessoa de habilidade comum na técnica fornecer compostos que sejam quimicamente estáveis e que podem ser sintetizados pelas técnicas conhecidas na técnica, bem como aquelas apresentadas neste.

A Fórmula (G) é como segue:



em que,

Z é selecionado de $[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_n[C(R_1)_2]_mO$, $O[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_m$ ou $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_m$, em que cada R_1 é independentemente H, CF_3 ou um alquila opcionalmente substituído inferior e dois R_1 no mesmo carbono podem unir-se para formar um carbonila ($=O$) e cada R_2 é independentemente H, OH, OMe, CF_3 , ou um alquila opcionalmente substituído inferior e dois R_2 no mesmo carbono podem unir-

se para formar um carbonila ($=O$); m é 0, 1 ou 2; cada n é independentemente 0, 1, 2 ou 3;

Y é H ou -(arila opcionalmente substituído) ou -(heteroarila opcionalmente substituído);

- 5 quando cada substituinte em Y ou Z é $(L_s R_s)_j$, em que cada L_s é independentemente selecionado de uma ligação, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, substituído ou não substituído alquila C_1-C_6 , alquenila C_2-C_6 , fluoroalquila C_1-C_6 , heteroarila
- 10 opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído ou heterociclo substituído ou não substituído e cada R_s é independentemente selecionado de H, halogênio, $-N(R_4)_2$, $-CN$, $-NO_2$, N_3 , $-S(=O)_2NH_2$, alquila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, fluoroalquila C_1-C_6 , arila opcionalmente substituído, heteroarila
- 15 opcionalmente substituído ou heteroarila substituído ou não substituído; onde ϵ é 0, 1, 2, 3 ou 4;

R_6 é H, L_2 -(alquila substituído ou não substituído), L_2 -(cicloalquila substituído ou não substituído), L_2 -(alquenila substituído ou não substituído), L_2 -(cicloalquenila substituído ou não substituído),

20 L_2 -(heterociclo substituído ou não substituído), L_2 -(heteroarila opcionalmente substituído) ou L_2 -(arila opcionalmente substituído), onde L_2 é uma ligação, O, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, C(O), $-CH(OH)$, - (alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído) ou -(alquenila C_2-C_6 substituído ou não substituído); R_7 é $L_3-X-L_4-G_1$, em que,

- 25 L_3 é um alquila substituído ou não substituído;

X é uma ligação, O, $-C(=O)$, $-CR_9(OR_9)$, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, $-NR_9$, $-NR_9C(O)$, $-C(O)NR_9$, $-NR_9C(O)NR_9-$;

L_4 é uma ligação, ou um alquila substituído ou não substituído;

GI é H, tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, -

5 $C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN , $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_3$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(alquila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(alquenila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(heteroarila opcionalmente substituído) ou $-L_5$ -(arila opcionalmente substituído), em que L_5 é $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O$, $-O(O)CNH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$, ou $-OC(O)$;

10 ou GI é $W-G_5$, onde W é um arila opcionalmente substituído, heterociclo substituído ou não substituído

ou heteroarila opcionalmente substituído e G_5 é H , tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH , $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN , $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ ou $-S(=O)_2R_8$;

20 cada R_8 é independentemente selecionado de alquila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, fenila substituído ou não substituído ou benzila substituído ou não substituído;

25 cada R_9 é independentemente selecionado de H , alquila inferior substituído ou não substituído, cicloalquila inferior substituído ou não substituído, fenila substituído ou não substituído ou benzila substituído ou não substituído ou dois grupos R_9 podem formar juntos um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros ou R_8 e R_9 podem formar juntos um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros e

cada R_{10} é independentemente selecionado de H , $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, heteroarila ou heteroalquila;

R_5 é H , halogênio, substituído ou não substituído alquila $C1-$

C6, O-alquila C₁-C₆ substituído ou não substituído;

R₁₁ é L₇-L₁₀-G₆, em que L₇ é uma ligação, -C(O), -C(O)NH, -NHC(O) ou (alquila C₁-C₆ substituído ou não substituído); L₁₀ é uma ligação, (alquila substituído ou não substituído), (cicloalquila substituído ou não substituído), (heteroarila opcionalmente substituído), (arila opcionalmente substituído) ou (heterociclo substituído ou não substituído);

G₆ é OR₉, -C(=O)R₉, -C(=O)OR₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, N(R₉)₂, tetrazolila, -NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂N(R₉)₂, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂NHC(O)R₉, -C(=O)N(R₉)₂, N R₉C(O)R₉, C(R₉)₂C(=O)N(R₉)₂, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -L₅-(alquila substituído ou não substituído), -L₅-(alquenila substituído ou não substituído), -L₅-(heteroarila opcionalmente substituído) ou -L₅-(arila opcionalmente substituído), em que L₅ é -O-, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, -NH, -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, -NHC(O), -C(O)NH, -C(O)O ou -OC(O)

ou G₆ é W-G₇, em que W é (heterociclo substituído ou não substituído), (arila substituído ou não substituído) ou um (heteroarila opcionalmente substituído) e G₇ é H, halogênio, CN, NO₂, N₃, CF₃, OCF₃, alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₆, fluoroalquila C₁-C₆, tetrazolila, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, OH, -OR₈, -C(=O)CF₃, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ ou -S(=O)₂R₈, -L₅-(alquila substituído ou não substituído), -L₅-(alquenila substituído ou não substituído), -L₅-(heteroalquila substituído ou não substituídos), -L₅-(heteroalquila substituído ou não substituídos), -L₅-(heterociclo substituído ou não substituído) ou -L₅-(arila substituído ou não substituídos), em que L₅ é uma ligação, -O-, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, -NH, -NHC(O)O, -NHC(O)NH-, -OC(O)O-, -OC(O)NH-, NHC(O), -C(O)NH, -

C(O)O ou -OC(O); contanto que R_{11} compreende pelo menos uma porção aromática (não substituído ou substituído) e pelo menos uma porção cíclica (não substituído ou substituído), em que a porção cíclica (não substituído ou substituído) é um grupo heterocíclico (não substituído ou substituído) ou um grupo heteroarila (não substituído ou substituído) e R_{11} não é um grupo tienil-fenila;

R_{12} é H, (alquila C1-C6 substituído ou não substituído), (cicloalquila C3-C6 substituído ou não substituído);

ou metabólito ativo ou solvato ou sal farmacêuticamente aceitável ou um pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Para qualquer uma e todas as formas de realização (tais como, por exemplo, Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II)), os substituintes podem ser selecionados dentre uma sub-série das alternativas listadas. Por exemplo, em algumas formas de realização, Z é $[C(R_2)_2]_n C(R_1)_2 O$.

Em outras formas de realização ou adicionais, Y é -(heteroarila opcionalmente substituído) ou -(arila opcionalmente substituído) e G_6 é $W-G_7$.

Em outras formas de realização ou adicionais, Y é -(heteroarila opcionalmente substituído).

Em outras formas de realização ou adicionais, Y é selecionado do grupo que consiste de piridinila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, tetrazolila, furila, thienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizinila, ftalazinila, piridazinila, triazinila, isoindolila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, imidazo[1,2-a]piridinila e fuopiridinila, em que Y é substituído ou não substituído.

Em outras formas de realização ou adicionais, Y é selecionado

do grupo que consiste de piridinila ou quinolinila, em que Y é substituído ou não substituído.

Em outras formas de realização ou alternativas, R_6 é L_2 - (alquila substituído ou não substituído) ou L_2 -(cicloalquila substituído ou não substituído), L_2 -(arila opcionalmente substituído), onde L_2 é uma ligação, O, S, -S(O)₂, -C(O) ou alquila substituído ou não substituído.

Em outras formas de realização ou adicionais, X é uma ligação, O, -C(=O), -CR₉(OR₉), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NR₉, -NR₉C(O), -C(O)NR₉.

Em outras formas de realização ou adicionais, G_1 é tetrazolila, -NHS(=O)₂R₈, S(=O)₂N(R₉)₂, -OR₉, -C(=O)CF₃, -C(O)NHS(=O)₂R₈, -S(=O)₂NHC(O)R₉, CN, N(R₉)₂, -N(R₉)C(O)R₉, -C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=NR₁₀)N(R₉)₂, -C(O)NR₉C(=CR₁₀)N(R₉)₂, -CO₂R₉, -C(O)R₉, -CON(R₉)₂, -SR₈, -S(=O)R₈ ou -S(=O)₂R₈.

Em outras formas de realização ou adicionais, L_3 é alquila não substituído; X é uma ligação; L_4 é uma ligação e G_1 é -C(O)OR₉.

Em outras formas de realização ou adicionais, R_9 é H ou alquila não substituído.

Em outras formas de realização ou adicionais, L_{10} é um arila opcionalmente substituído heteroarila opcionalmente substituído e G_6 é W-G₇ em que W é heteroarila opcionalmente substituído, heterociclo substituído ou não substituído.

Em outras formas de realização ou adicionais, L_{10} é um arila opcionalmente substituído.

Em outras formas de realização ou adicionais, L_3 é alquila não substituído; X é uma ligação; L_4 é uma ligação e G_1 é -OR₉.

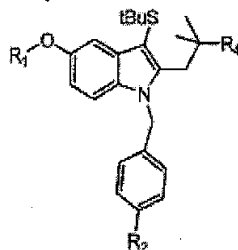
Em outras formas de realização ou adicionais, G_1 é W-G₅, onde W é um heterociclo substituído ou não substituído ou heteroarila

opcionalmente substituído.

Qualquer combinação dos grupos descritos acima para as várias variáveis está abrangida neste. É entendido que os substituintes e os padrões de substituinte nos compostos fornecidos neste podem ser selecionados por uma pessoa de habilidade comum na técnica para fornecer os compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser sintetizados pelas técnicas conhecidas na técnica, bem como aqueles apresentados neste.

As formas de realização adicionais da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), incluem, mas não limitam-se aos compostos mostrados nas Figuras 8 a 11 e nas Tabelas 1 a 4.

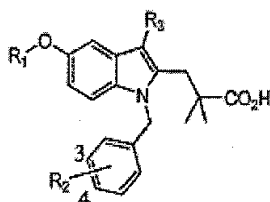
Tabela 1. Substituições de ácido de N-(aril-heteroaril)indóis



Composto #	R ₁	R ₂	R ₄	M+H
1-1	Piridino-2-ilmetila	piridino-2-ila	C(O)NH ₂	579
1-2	Piridino-2-ilmetila	2-metoxipiridin-5-ila	CO ₂ Et	638
1-3	Piridino-2-ilmetila	2-metoxipiridin-5-ila	C(O)(CH ₂) ₆ OH	Ver Exp.
1-4	Piridino-2-ilmetila	piridin-2-ila	OH	552
1-5	Piridino-2-ilmetila	piridin-3-ila	OH	552
1-6	Piridino-2-ilmetila	tiazol-2-ila	OH	558
1-7	Piridino-2-ilmetila	1,3,4-oxadiazol-2-ila	OH	543
1-8	Piridino-2-ilmetila	2-metoxipiridin-5-ila	1,3,4-oxa-diazol-2-ila	634
1-9	Piridino-2-ilmetila	2-metoxipiridin-5-ila	1,3,4-oxa-diazol-2-ilamina	649
1-10	Piridino-2-ilmetila	2-metoxipiridin-5-ila	N-pirazin-2-il-propionamida	687
1-11	Piridino-2-ilmetila	2-metoxipiridin-5-ila	N-tiazol-2-il-propionamida	692
1-12	Piridino-2-ilmetila	2-metoxipiridin-5-ila	N-piridin-3-il-propionamida	686

1-13	Piridino-2-ilmetila	2-metoxipiridin-5-ila	$C(O)NH(CH_2CH_2NMe_2)$	680
1-14	Piridino-2-ilmetila	1,3,4-oxadiazol-2-ilamina	CH_3	556
1-15	Quinolin-2-ilmetila	5-fluoro-piridin-2-ila	$C(O)NHC(=NH)NH_2$	689

Tabela 2. N-(aril-heteroaril)indóis e N-(aril-heterociclo)indóis



Composto	R ₁	posição	R ₂	R ₃	M+H
2-1	Piridin-2-ilmetila	4	2-tiazolila	2-metil-2-propiltio	586
2-2	Piridin-2-ilmetila	4	2-pirimidinila	2-metil-2-propiltio	581
2-3	Piridin-2-ilmetila	4	3-piridila	2-metil-2-propiltio	580
2-4	Piridin-2-ilmetila	4	4-pirimidinila	2-metil-2-propiltio	581
2-5	Piridin-2-ilmetila	4	2-pirazinila	2-metil-2-propiltio	581
2-6	Piridin-2-ilmetila	4	6-metóxi-3-piridazinila	2-metil-2-propiltio	611
2-7	Piridin-2-ilmetila	4	2-amino-4-piridazinila	2-metil-2-propiltio	596
2-8	Piridin-2-ilmetila	4	2-tiazolila	3,3-dimetilbutanoil	596
2-9	Piridin-2-ilmetila	4	2-tiazolila	H	498
2-10	Piridin-2-ilmetila	4	2-tiazolila	acetila	501
2-11	Piridin-2-ilmetila	4	3-metóxi-6-piridazinila	H	523
2-12	Piridin-2-ilmetila	4	3-metóxi-6-piridazinila	acetila	565
2-13	Piridin-2-ilmetila	4	3-metóxi-6-piridazinila	etila	551
2-14	Piridin-2-ilmetila	4	2-tiazolila	3,3-dimetilbut-1-ila	582
2-15	Piridin-2-ilmetila	4	2-tiazolila	ciclopropilcarbonila	566
2-16	Piridin-2-ilmetila	4	2-tiazolila	ciclobutilcarbonila	580
2-17	Piridin-2-ilmetila	4	3-hidróxi-6-piridazinila	2-metil-2-propiltio	597
2-18	Piridin-2-ilmetila	4	4-piridila	2-metil-2-propiltio	580
2-19	Piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	610
2-20	Piridin-2-ilmetila	4	2-metil-4-piridazinila	2-metil-2-propiltio	595

2-21	Piridin-2-ilmetila	4	5-metil-tiazol-2-ila	2-metil-2-propiltio	600
2-22	Piridin-2-ilmetila	4	2-tiazolila	ciclobutilmetila	566
2-23	2-Metiltiazol-4-ila	4	2-metóxi-4-piridazinila	2-metil-2-propiltio	631
2-24	2-Metiltiazol-4-ila	4	2-tiazolila	2-metil-2-propiltio	606
2-25	2-Metiltiazol-4-ila	4	2-tiazolila	H	518
2-26	2-Metiltiazol-4-ila	4	2-tiazolila	3,3-dimetilbutanoila	616
2-27	2-Metiltiazol-4-ila	4	2-metóxi-4-piridazinil	H	543
2-28	2-Metiltiazol-4-ila	4	2-metóxi-4-piridazinila	3,3-dimetilbutanoila	641
2-29	Piridin-2-ilmetila	4	2-tiazolila	etila	526
2-30	Benzotiazol-2-ila	4	2-tiazolila	2-metil-2-propiltio	667
2-31	2-Metiltiazol-4-ila	4	2-pirimidinila	2-metil-2-propiltio	601
2-32	Benzotiazol-2-ila	4	2-pirimidinila	2-metil-2-propiltio	637
2-33	Piridin-2-ilmetila	4	1-(piridin-2-ilmetil)-2-metil-imidazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	674
2-34	Piridin-2-ilmetila	4	2,4-dimetiltiazol-5-ila	2-metil-2-propiltio	614
2-35	Piridin-2-ilmetila	4	5-fluorotiazol-2-ila	2-metil-2-propiltio	604
2-36	Piridin-2-ilmetila	4	5-trifluorometil-tiazol-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-37	Piridin-2-ilmetila	4	2-metil-tiazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	
2-38	Piridin-2-ilmetila	4	2-metil-tiazol-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-39	Piridin-2-ilmetila	4	4-metil-tiazol-2-ila	2-metil-2-propiltio	600
2-40	Piridin-2-ilmetila	4	isoxazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	
2-41	Piridin-2-ilmetila	4	3,5-dimetil-isoxazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	600
2-42	Piridin-2-ilmetila	4	2-metil-imidazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	
2-43	Piridin-2-ilmetila	4	1-metil-imidazol-5-ila	2-metil-2-propiltio	583
2-44	Piridin-2-ilmetila	4	1-metil-imidazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	
2-45	Piridin-2-ilmetila	4	Imidazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	
2-46	Piridin-2-ilmetila	4	4-metil-imidazol-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-47	Piridin-2-ilmetila	4	5-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	610
2-48	Piridin-2-ilmetila	4	piridino-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-49	Piridin-2-ilmetila	4	pirazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	

2-50	Piridin-2-ilmetila	4	1-metil-pirazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	
2-51	Piridin-2-ilmetila	4	3-metil-pirazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	
2-52	Piridin-2-ilmetila	4	5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ila	2-metil-2-propiltio	
2-53	Piridin-2-ilmetila	4	2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-54	Piridin-2-ilmetila	4	1,3,4-oxadiazol-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-55	Piridin-2-ilmetila	4	1,3,4-tiadiazol-2-ila	2-metil-2-propiltio	587
2-56	Piridin-2-ilmetila	4	3-metil-pirazol-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-57	Piridin-2-ilmetila	4	1,2,3-tiadiazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	
2-58	Piridin-2-ilmetila	4	1-tetrazolila	2-metil-2-propiltio	
2-59	Piridin-2-ilmetila	4	2-tetrazolila	2-metil-2-propiltio	
2-60	Piridin-2-ilmetila	4	1-metil-tetrazol-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-61	Piridin-2-ilmetila	4	2-metil-tetrazol-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-62	Piridin-2-ilmetila	4	2-piridona-5-ila	2-metil-2-propiltio	596
2-63	Piridin-2-ilmetila	4	piridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	
2-64	Piridin-2-ilmetila	4	2-cianopiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	606
2-65	Piridin-2-ilmetila	4	2-trifluorometilpiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	648
2-66	Piridin-2-ilmetila	4	2-acetilaminopiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-67	Piridin-2-ilmetila	4	2-metóxi-pirimidin-5-ila	2-metil-2-propiltio	611
2-68	Piridin-2-ilmetila	4	2-metóxitiazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	616
2-69	3-fluoro-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-70	3-fluoro-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-71	4-fluoro-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-72	5-fluoro-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-73	5-metil-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	625
2-74	5-ciano-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-75	5-metóxi-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	

2-76	5-etil-piridin-2-ilmetila	4	4-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	638
2-77	Quinolin-2-ilmetila	4	4-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	660
2-78	6-fluoroquinolin-2-	4	4-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	678
2-79	Quinolin-2-ilmetila	3	5-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-80	Quinolin-2-ilmetila	3	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-81	Quinolin-2-ilmetila	3	trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-82	5-metil-piridin-2-ilmetila	4	3-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	612
2-83	Quinolin-2-ilmetila	3	trifluorometilpiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-84	5-etil-piridin-2-ilmetila	4	3-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	627
2-85	Quinolin-2-ilmetila	4	3-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	648
2-86	Quinolin-2-metil-2-ilmetila	3	2-etóxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-87	Piridin-2-ilmetila		5-carboxamido-piridin-	2-metil-2-propiltio	623
2-88	Piridin-2-ilmetila	4	5-cianopiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	605
2-89	Piridin-2-ilmetila	4	5-metóxitiazol-2-ila	2-metil-2-propiltio	616
2-90	Piridin-2-ilmetila	4	2-metil-piridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	594
2-91	Piridin-2-ilmetila	4	5-trifluorometil-piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	670
2-92	Piridin-2-ilmetila	4	2-etoxitiazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	631
2-93	Piridin-2-ilmetila	4	4-metil-imidazol-2-ila	2-metil-2-propiltio	583
2-94	Piridin 2-ilmetila	4	2-etoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	624
2-95	Piridin-2-ilmetila	4	6-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	610
2-96	Piridin-2-ilmetila	4	5-metoxipiridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	610
2-97	Piridin 2-ilmetila	4	2-carboxamido-piridin-	2-metil-2-propiltio	624
2-98	Piridin-2-ilmetila	4	5-metil-piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	594
2-99	6-Fluoropiridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	628
2-100	6-Metóxi-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil 2-propiltio	640
2-101	6-Metil-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	624
2-102	5-Metil-piridin-2-ilmetila	4	2-trifluorometil-piridi-5-ila	2-metil-2-propiltio	662

2-103	5-Metil-piridin-2-ilmetila	4	5-trifluorometil-piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	662
2-104	6-ciclopropil-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	650
2-105	5-Metil-piridin-2-ilmetila	4	5-metil-piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	608
2-106	5-Metil-piridin-2-ilmetila	4	6-metóxi-piridazin-3-ila	2-metil-2-propiltio	625
2-107	5-Metil-piridin-2-ilmetila	4	2-etoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	639
2-108	5-Cloropiridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	644
2-109	S-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	5-trifluorometil-piridin 2-ila	2-metil-2-propiltio	68Na
2-110	R-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	5-trifluorometil-piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	663
2-111	S-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	624
2-112	R-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	624
2-113	S-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	6-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	625
2-114	R-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	6-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	624
2-115	S-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	2-etoxitiazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	644
2-116	R-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	2-etoxitiazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	644
2-117	3-Metil-piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	624
2-118	3-Metil-piridin-2-ilmetila	4	5-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	662
2-119	3,5-dimetilpiridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	638
2-120	3,5-dimetilpiridin-2-ilmetila	4	5-trifluorometil-piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	676
2-121	Benzotiazol-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	666
2-122	Benzotiazol-2-ilmetila	4	5-trifluorometil-piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	666
2-123	Benzotiazol-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	ciclobutilcarbonil	660
2-124	Benzotiazol-2-ilmetila	4	5-trifluorometil-piridin-	ciclobutilmetil	646
2-125	5-Etilpiridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	638
2-126	5-Etilpiridin-2-ilmetila	4	2-etoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	652
2-127	5-Etilpiridin-2-ilmetila	4	2-trifluorometil-piridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	676
2-128	5-Etilpiridin-2-ilmetila	4	5-trifluorometil-piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	677

2-129	5-Metilpiridin-2-ilmetila	4	2-etóxitiazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	644
2-130	5-Metilpiridin-2-ilmetila	4	2-metóxitiazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	630
2-131	5-Metilpiridin-2-ilmetila	4	6-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	624
2-132	Piridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	ciclobutilmetila	590
2-133	5-Metilpiridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	ciclobutilmetila	604
2-134	5-Metilpiridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-prop-1-ila	592
2-135	Quinolin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ilai	2-metil-2-propiltio	660
2-136	Quinolin-2-ilmetila	4	2-trifluorometilpiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	936
2-137	Quinolin-2-ilmetila	4	5-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	698
2-138	Quinolin-2-ilmetila	4	6-metóxi-piridazin-3-ila	2-metil-2-propiltio	661
2-139	Quinolin-2-ilmetila	4	2-etóxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	674
2-140	6-fluoroquinolin-2-	4	6-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	678
2-141	6-fluoroquinolin-2-	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	678
2-142	6-fluoroquinolin-2-	4	2-etóxitiazol-4-ila	2-metil-2-propiltio	698
2-143	6-fluoroquinolin-2-	4	5-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	716
2-144	7-fluoroquinolin-2-	4	2-trifluorometilpiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	716
2-145	7-fluoroquinolin-2-	4	5-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	716
2-146	7-fluoroquinolin-2-	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	678
2-147	7-fluoroquinolin-2-	4	2-etóxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	692
2-148	6-fluoroquinolin-2-	4	3-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	666
2-149	5-metil-piridin-2-ilmetila	4	3-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	662
2-150	5-etil-piridin-2-ilmetila	4	trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	676
2-151	Quinolin-2-ilmetila	4	trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	698
2-152	Quinolin-2-ilmetila	3	5-metóxitiazol-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-153	Quinolin-2-ilmetila	3	3-metóxi-6-piridazinila	2-metil-2-propiltio	
2-154	Quinolin-2-ilmetila	3	5-fluoro-tiazol-2-ila	2-metil-2-propiltio	

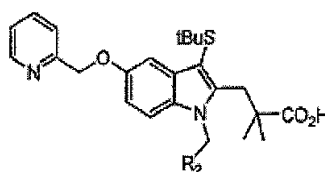
2-155	Quinolin-2-ilmetila	3	piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-156	6-fluoroquinolin-2-ilmetila	4	trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	716
2-157	3-metilpiridin-2-ilmetila	4	2-etoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	638
2-158	3-metilpiridin-2-ilmetila	4	2-trifluorometilpiridin-ila	2-metil-2-propiltio	662
2-159	3,5-dimetilpiridin-2-ilmetila	4	2-etóxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	652
2-160	4-metilpiridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	624
2-161	4-metilpiridin-2-ilmetila	4	2-etoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	638
2-162	4-metilpiridin-2-ilmetila	4	trifluorometilpiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	662
2-163	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	5-trifluorometilpiridin-2-ila	ciclobutilmetila	642
2-164	6-fluoroquinolin-2-ilmetila	4	2-etóxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	692
2-165	6-fluoroquinolin-2-ilmetila	4	2-trifluorometilpiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	716
2-166	6-metilquinolin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	674
2-167	6-metilquinolin-2-ilmetila	4	5-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	712
2-168	quinolin-2-ilmetila	4	3-metilpiridazin-6-ila	2-metil-2-propiltio	645
2-169	quinolin-2-ilmetila	4	3-etóxipiridazin-6-ila	2-metil-2-propiltio	675
2-170	quinolin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-1-propila	628
2-171	6-fluoroquinolin-2-ilmetila	4	3-metoxipiridazin-6-ila	2-metil-2-propiltio	679
2-172	Piridino-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio-S,S-dióxido	642
2-173	Piridino-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio-S-óxido	626
2-174	N-oxido-piridino-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	626
2-175	Imidazo[1,2-a]piridino-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	649

2-176	Imidazo[1,2-a]piridino-2-ilmetila	4	2-etóxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	663
2-177	Imidazo[1,2-a]piridino-2-ilmetil	4	5-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	687
2-178	R-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	2-etoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	638
2-179	6-fluoroquinolin-2-	4	3-metilpiridazin-6-ila	2-metil-2-propiltio	663
2-180	5-metilisoxazol-3-ilmetila	4	2-metóxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	614
2-181	5-metilisoxazol-3-ilmetila	4	2-etóxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	628
2-182	5-metilisoxazol-3-ilmetila	4	5-trifluorometilpiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	652
2-183	1,3-dimetilpirazol-5-ilmetila	4	2-metóxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	627
2-184	1,5-dimetilpirazol-3-ilmetila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	627
2-185	6-fluoroquinolin-2-	4	3-etóxipiridazin-6-ila	2-metil-2-propiltio	693
2-186	5-etilpiridin-2-ilmetila	4	3-etóxipiridazin-6-ila	2-metil-2-propiltio	653
2-187	5-etilpiridin-2-ilmetila	4	3-metóxipiridazin-6-ila	2-metil-2-propiltio	639
2-188	6-fluoroquinolin-2-	4	5-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	666
2-189	R-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	5-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	612
2-190	6-fluoroquinolin-2-ilmetila	4	2-etoxipiridin-6-ila	2-metil-2-propiltio	692
2-191	R-1-(piridin-2-il)-1-etila	4	2-etoxipiridin-6-ila	2-metil-2-propiltio	638
2-192	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	5-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	612
2-193	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	2-etoxipiridin-6-ila	2-metil-2-propiltio	638
2-194	6-fluoroquinolin-2-ilmetila	4	2-trifluorometilpiridin-5-ila	2-metilprop-1-ila	684
2-195	Piridin-2-ilmetila	3	5-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	648
2-196	Piridin-2-ilmetila	3	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	610
2-197	Quinolin-2-ilmetila	4	5-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	648
2-198	Quinolin-2-ilmetila	4	2-etoxipiridin-6-ila	2-metil-2-propiltio	674
2-199	Piridin-2-ilmetila	4	2-etóxipiridin-6-ila	2-metil-2-propiltio	624

2-200	6-fluoroquinolin-2-ilmetila	4	trifluorometilpiridin-6-ila	2-metil-2-propiltio	716
2-201	Piridino-2-ilmetila	4	5-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	598
2-202	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	trifluorometilpiridin-6-ila	2-metil-2-propiltio	662
2-203	Quinolin-2-ilmetila	4	trifluorometilpiridin-6-ila	2-metil-2-propiltio	698
2-204	Piridin-2-ilmetila	4	2-trifluorometilpiridin-6-ila	2-metil-2-propiltio	648
2-205	Quinolin-2-ilmetila	4	2-tiazolila	2-metil-2-propiltio	636
2-206	Piridin-2-ilmetila	3	4-metóxitetraidropiridin-4-ila	2-metil-2-propiltio	617
2-207	6-fluoroquinolin-2-ilmetila	4	piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	648
2-208	5-Etilpiridin-2-ilmetila	4	Piridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	608
2-209	Quinolin-2-ilmetila	4	Piridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	630
2-210	6-fluoroquinolin-2-ilmetila	4	Piridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	648
2-211	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	594
2-212	5-Etilpiridin-2-ilmetila	4	Piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	608
2-213	Quinolin-2-ilmetila	4	Piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	630
2-214	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	Piridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	594
2-215	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	4-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	624
2-216	Quinolin-2-ilmetila	4	3-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	660
2-217	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	3-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	624
2-218	5-etilpiridin-2-ilmetila	4	3-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	638
2-219	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	4-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	663
2-220	5-etilpiridin-2-ilmetila	4	4-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	677
2-221	Quinolin-2-ilmetila	4	4-trifluorometilpiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	698
2-222	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	5-fluoropiridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	613
2-223	5-etilpiridin-2-ilmetila	4	5-fluoropiridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	626
2-224	Quinolin-2-ilmetila	4	5-fluoropiridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	649

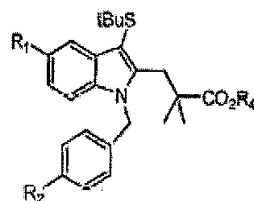
2-225	2,3-dimetil piridin-6-ila	4	2-metoxipiridin-5-ila	2-metil-2-propiltio	
2-226	2,3-dimetil piridin-6-ila	4	3-trifluorometila piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-227	2,3-dimetilpiridin-6-ila	4	4-trifluorometila piridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-228	2,3-dimetilpiridin-6-ila	4	3-fluoropiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-229	2,3-dimetil piridin-6-ila	4	5-fluoropiridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	
2-230	2,3-dimetil piridin-6-ila	4	4-metoxipiridin-2-ila	2-metil-2-propiltio	
2-231	2,3-dimetil piridin-6-ila	4	Piridino-3-ila	2-metil-2-propiltio	
2-232	5-metilpiridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	
2-233	5-etilpiridin-2-ilmetila	4	2-metoxipiridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	
2-234 2-234	Quinolin-2-ilmetila	4	2-metoxoxipiridin-3-ila	2-metil-2-propiltio	

Tabela 3. N-(heteroaril-aril) e N-(heteroaril-heteroaril) indóis



Composto #	R ₂	M+H
3-1	2-(2-metóxi pirid-5-il)-pirid-5-ila	611
3-2	2-(4-metóxi fenil)-pirid-5-ila	610
3-3	2-(4-trifluorometóxi fenil)-pirid-5-ila	664
3-4	5-(4-metóxifenil)-pirid-2-ila	610
3-5	5-(4-trifluorometóxifenil)-pirid-2-ila	664

Tabela 4. N-(aril-heteroaril) indóis com substituintes C5 que não arila



Composto #	R ₁	R ₂	R ₄	M+H
4-1	OH	2-metoxipiridin-5-ila	H	519
4-2	isopropila	2-metoxipiridin-5-ila	H	545

Síntese de Compostos

5

Compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I), e Fórmula (G-II), descrito na seção anterior podem ser sintetizados usando-se técnicas sintéticas

padrão conhecidas por aqueles habilitados na técnica ou usando-se métodos conhecidos na técnica em combinação com os métodos descritos neste. Além disso, solventes, temperaturas e outras condições de reação apresentada aqui pode variar de acordo com aqueles de habilidade na técnica.

- 5 O material de partida usado para a síntese dos compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I), e Fórmula (G-II), descrito na seção anterior pode ser sintetizado ou pode ser obtido a partir de fontes comerciais, tais como, mas não limitado à Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) ou Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Os compostos descritos neste, e outros
- 10 compostos relacionados tendo diferentes substituintes podem ser sintetizados usando-se técnicas e materiais conhecidos por aqueles habilitados na técnica, tal como descrito, pelo exemplo, em Março, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., Vols. A e B (Plenum 2000, 2001), e Green
- 15 and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (todos os quais são incorporados por referência em sua totalidade). Métodos gerais para a preparação de composto como divulgados neste podem ser derivados de reações conhecidas no campo e as reações podem ser modificadas pelo uso de reagentes e condições apropriadas, como
- 20 deve ser reconhecido pela pessoa habilitada, para a introdução das várias porções nas fórmulas como fornecido neste. Como um guia dos seguintes métodos sintéticos podem ser utilizados.

Formação de ligações covalentes pela reação de um Eletrófilo com um nucleófilo

- 25 Os compostos descritos neste podem ser modificados usando-se vários eletrófilos ou nucleófilos para formar novos grupos funcionais ou substituintes. Tabela 5 intitulada “Exemplos de Ligações e precursores covalentes destes” lista de exemplos selecionados de ligações covalentes e grupos precursores funcionais que rendem e podem ser usados como guia

com respeito à variedade de combinações de eletrófilos e nucleófilos disponíveis. Grupos precursores funcionais são mostrados como grupos eletrofílicos e grupos nucleofílicos.

Tabela 5. Exemplos de Ligações Covalentes e Precursores destes

Produto de ligação covalente	Eletrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres ativados	Aminas/anilinas
Carboxamidas	acil azidas	Aminas/anilinas
Carboxamidas	haletos de acila	Aminas/anilinas
Ésteres	haletos de acila	alcoóis/fenóis
Ésteres	acil nitrilas	alcoóis/fenóis
Carboxamidas	acil nitrilas	aminas/anilinas
Iminas	Aldeídos	aminas/anilinas
Hidrazonas	aldeídos ou cetonas	Hidrazinas
Oximas	aldeídos ou cetonas	Hidroxilaminas
Alquil aminas	haletos de alquila	aminas/anilinas
Ésteres	haletos de alquila	ácidos carboxílicos
Tioéteres	haletos de alquila	Tióis
Éteres	haletos de alquila	alcoóis/fenóis
Tioéteres	sulfonatos de alquila	Tióis
Ésteres	sulfonatos de alquila	ácidos carboxílicos
Éteres	sulfonatos de alquila	alcoóis/fenóis
Ésteres	Anidridos	alcoóis/fenóis
Carboxamidas	Anidridos	aminas/anilinas
Tiofenóis	haletos de arila	Tióis
Aril aminas	haletos de arila	Aminas
Tioéteres	Azidinas	Tióis
Boronato ésteres	Boronatos	Glicóis
Carboxamidas	ácidos carboxílicos	aminas/anilinas
Ésteres	ácidos carboxílicos	Alcoóis
hidrazinas	Hidrazidas	ácidos carboxílicos
N-aciluréias ou Anidridos	carbodiimidas	ácidos carboxílicos
Ésteres	diazoalcanos	ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tióis
Tioéteres	haloacetamidas	Tióis
Aminotriazinas	halotriazinas	aminas/anilinas
Éteres triazinílicos	halotriazinas	alcoóis/fenóis
Amidinas	imido ésteres	aminas/anilinas
Uréias	Isocianatos	aminas/anilinas
Ureatanos	Isocianatos	alcoóis/fenóis
Tiouréias	isotiocianatos	aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidas	Tióis
Fosfito ésteres	fosforamiditas	Alcoóis
Éteres silílicos	haletos de silila	Alcoóis
Alquil aminas	sulfonato ésteres	aminas/anilinas
Tioéteres	sulfonato ésteres	Tióis
Ésteres	sulfonato ésteres	ácidos carboxílicos
Éteres	sulfonato ésteres	Alcoóis
Sulfonamidas	haletos de sulfonila	aminas/anilinas
Sulfonato ésteres	haletos de sulfonila	fenóis/alcoóis .

Nas reações descritas, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, quando estes são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada nas reações. Os grupos de proteção são usados para o bloqueio de

5 algumas ou todas as porções reativas e evitam que tais grupos participem das reações químicas até o grupo de proteção ser removido. É preferido que cada um grupo de proteção seja removível por meios diferentes. Os grupos de proteção que são clivados sob condições de reação incompatíveis satisfazem o requerimento da remoção diferencial. Os grupos de proteção podem ser

10 removidos por ácido, base e hidrogenólise. Grupos, tais como tritila, dimetoxitritila, acetal e t-butildimetilsilila são ácidos instáveis e podem ser usados para a proteção de porções de carbóxi e hidróxi reativos na presença de grupos amino protegidos por grupos Cbz, que são removíveis pela hidrogenólise e grupos Fmoc, que são de base instável. Ácido carboxílico e

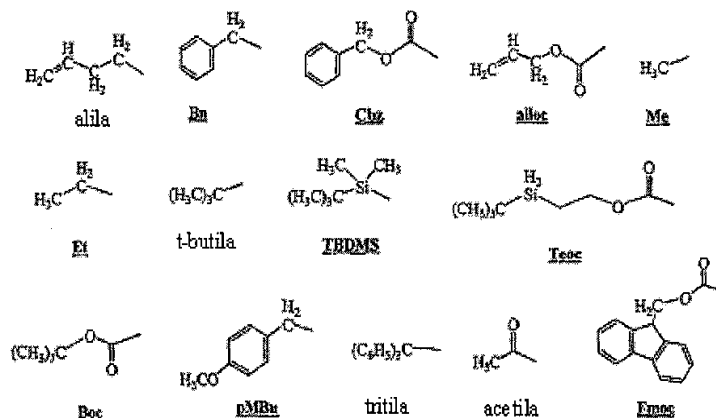
15 porções reativas de hidróxi podem ser bloqueados com grupos básicos instáveis tais como, mas não limitados à, metila, etila e acetila na presença de aminas bloqueadas por grupos instáveis de ácido, tais como carbamato de t-butila ou com carbamatos que são estáveis tanto ácidos quanto básicos mas hidroliticamente removíveis.

20 Ácido carboxílico e porções reativas de hidróxi também podem ser bloqueadas com grupos de proteção hidroliticamente removíveis, tais como o grupo benzila, enquanto os grupos amina capazes de ligar o hidrogênio com ácidos podem ser bloqueados com grupos instáveis básicos, tais como Fmoc. Porções reativas de ácido carboxílico podem ser protegidas

25 pela conversão a compostos de éster simples como exemplificado neste ou estes podem ser bloqueados com grupos de proteção oxidativamente removíveis, tais como 2,4-dimetoxibenzila, enquanto os grupos amino coexistentes podem ser bloqueados com carbamatos de silila instáveis de fluoreto.

Grupos de bloqueio de alila são úteis na presença de grupos de proteção ácidos e básicos visto que o formador é estável e pode ser subseqüentemente removido por catalisadores metálicos ou pi-ácidos. Por exemplo, um ácido carboxílico bloqueado por alila pode ser desprotegido por uma reação catalisada por Pd_0 na presença de grupos de proteção de carbamato de t-butila instável do ácido ou acetato de amina instável da base. Ainda uma outra forma do grupo de proteção é uma resina para que o composto ou intermediário possam estar ligados. Contanto que o resíduo seja ligado à resina, aquele grupo funcional é bloqueado e não pode reagir. Uma vez liberado da resina, o grupo funcional está liberado para reagir.

Tipicamente grupos de bloqueio/proteção podem ser selecionados de:



Outros grupos de proteção, mais uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis para a criação de grupos de proteção e sua remoção são descritos em Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY, 1999, e Kocienski, *Protective Groups*, Tieme Verlag, Nova Iorque, NY, 1994, que são incorporados neste por referência em sua totalidade.

Os compostos contendo indol podem ser preparados usando-se procedimentos da literatura padrão tais como aqueles observados em Katritzky, "Handbook of Heterocyclic Chemistry" Pergamon Press, Oxford, 1986; Pindur et al, *J. Heterocíclico Chem.*, vol 25, 1, 1987, e Robinson "The

Fisher Sínteses de Indol ”, John Wiley & Sons, Chichester, Nova Iorque, 1982, cada um dos quais é incorporado neste por referência em sua totalidade.

Um exemplo não limitante do método sintético com respeito a compostos de indol da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), é

5 mostrado de acordo com o Esquema de reação I mostrado na Figura 1, em que uma anilina 4-substituída (I-1) pode ser convertida à hidrazina (I-2) correspondente usando metodologia padrão. Reação de hidrazina (I-2) com uma cetona apropriadamente substituída (I-3) sob as condições de Indolização de Fisher padrão produz o indol (I-4). Indol (I-6) resultam da N-alkilação de

10 (I-4) com um haleto de benzila (I-5) (ou tosilato (OTs) ou mesilato (OMs)) em um solvente, tal como tetraidrofurano (THF) ou dimetilformamida (DMF) na presença de uma base tal como NaH. No caso onde o 5-substituinte no anel de indol é metóxi (isto é Z é MeO) o grupo metila pode ser removido sob condições padrão, por exemplo usando BBr_3 , em um solvente, tal como

15 CH_2Cl_2 para a produção de fenol (I-7). Este fenol pode ser alquilado usando-se um eletrófilo (YX) para fornecer o produto alquilado (I-8). Alternativamente, no caso quando o 5-substituinte no anel de indol é, por exemplo, um haleto ou triflato (OTf; I-7) este foi ligado com uma variedade de reagente usando-se reações de ligação mediadas por metal padrão bem

20 conhecido por aqueles habilitados na técnica da síntese orgânica para a produção de compostos de estrutura alternada (I-6). Tal química é descrita em Comprehensive Organometallic Chemistry II, vol 12, Pergamon, editado por Abel, Stone e Wilkinson. O substituinte Z do indol (I-6) ainda podem ser modificados usando procedimentos químicos padrão. Além disso, quando R_7

25 ou R_6 é um bromo ou iodo, reações de ligação cruzada padrão permitem a introdução de uma variedade de grupos funcionais usando-se procedimentos bem conhecidos por aqueles com prática na técnica de síntese orgânica. Além disso, quando R_7 é H, é possível, sob certas condições, para submeter à litiação de maneira regioselectiva usando-se uma base forte tal como nBuLi e

então condensa o ânion com um eletrófilo para a introdução dos substituintes em C-2 (ver Hasan et al, J. Org. Chem., 46, 157-164, 1981).

Um outro exemplo não limitante do método sintético com respeito aos compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II) é
5 mostrado de acordo com o Esquema de reação II na Figura 2. Começando com a hidrazina I-2, N-alquilação com um haleto de benzila (ou tosilato ou mesilato; I-5) usando-se as condições descritas acima, fornece o derivado de hidrazina (II-1). Reação com uma cetona apropriadamente substituída (I-3) usando-se condições de indolização de Fisher padrão fornece o indol (I-6).

10 Um outro exemplo não limitante do método sintético com respeito aos compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II) é mostrado de acordo com o Esquema de reação III na Figura 2, em que 3-H-indóis (III-1) podem ser preparados diretamente usando-se os procedimentos descritos acima ou, alternativamente, estes podem ser preparados a partir de
15 3-tioindóis pelo tratamento com AlCl_3 úmido em um solvente, tal como CH_2Cl_2 . Funcionalização na posição 3 pode ser atingida usando-se uma variedade de reações e procedimentos para permitir a introdução de uma ampla faixa de substituintes. Por meio de exemplo apenas, acilação usando-se um cloreto ácido (ou anidrido) na presença de um ácido de Lewis tal como
20 AlCl_3 , permite a introdução de grupos acila (I-6; $\text{R}_6 = \text{C}(\text{O})\text{R}'$) ver Murakami et al. Heterociclos, v14, 1939-1941, 1980 e referências citadas neste. Começando com (III-1) e usando-se, por meio de exemplo apenas, cloretos sulfênicos em um solvente adequado, compostos de estruturas gerais (III-2) em que R_6 é SR pode ser preparado (Raban, J.Org. Chem., v45, 1688, 1980).
25 A química similar usando-se indol (III-3) pode ser realizado ou, alternativamente, bissulfetos de diarila na presença de uma base, tal como NaH em DMF podem ser usados para a geração de (III-4) (Atkinson et al, Synthesis, 480-481, 1988). A reação de olefinas deficientes de elétron com 3-H indóis (III-1) ou (III-3) na presença de um ácido de Lewis (tal como

Yb(OTf)₃.3H₂O) permite a instalação de substituintes de 3-alquila da estrutura geral (III-2) ou (III-4) (onde R₆ é um grupo alquila substituído; ver Harrington and Kerr, Synlett, 1047-1048, 1996). Alternativamente, indol (III-3) pode ser reagido com derivados de benzila (I-5) em DMF quente para produzir (III-4) onde R₆ é um grupo benzila substituído (Jacobs et al, J. Med. Chem., v36, 394-409, 1993).

Sínteses adicionais de indol e de compostos do tipo indol

Exemplos adicionais não limitantes da estratégia sintética com respeito ao indol ou estruturas semelhantes ao indol por compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), incluem modificações a várias sínteses de indóis, que incluem mas não limitam-se a; Síntese de Indol de Batcho-Leimgruber, Síntese de Indol de Reissert, Síntese de Indol de Hegedus, Sínteses de Indol de Fukuyama, Sínteses de Indol de Sugawara, Sínteses de Indol de Bischler, Sínteses de Indol de Gassman, Sínteses de Indol de Fischer, Sínteses de Indol de Japp-Klingemann, Sínteses de Indol de Buchwald, Sínteses de Indol de Larock, Sínteses de Indol de Bartoli, Sínteses de Indol de Castro, Sínteses de Indol de Hemetsberger, Sínteses de Indol de Mori-Ban, Sínteses de Indol de Madelung, Sínteses de Indol de Nenitzescu e outras reações não nomeadas. Exemplos não limitantes de tais métodos sintéticos são mostrados nas Figuras 3-7.

Formas adicionais de compostos

Compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem ser preparados como um sal de adição ácida farmacologicamente aceitável (que é um tipo de um sal farmacologicamente aceitável) pela reação da forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmacologicamente aceitável, que incluem mas não limitam-se a, ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, e outros e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido

ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido arilsulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicoeptônico, ácido 4,4'-metilenobis(3-hidróxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glicônico, ácido glutânico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico e ácido mucônico.

Alternativamente, compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem ser preparados como um sal de adição de base farmacêuticamente aceitável (que é um tipo de um sal farmacêuticamente aceitável) pela reação da forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmacêuticamente aceitável, que incluem mas não limitam-se às bases orgânicas tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, e outros e bases inorgânicas tais como hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, e outros.

Compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem ser preparados como sais farmacêuticamente aceitáveis formados como um próton ácido presente no composto precursor é substituído por um íon metálico, por exemplo um íon de metal alcalino, um íon terroso alcalino ou um íon de alumínio ou coordenados com uma base orgânica. Além disso, as formas de sal dos compostos divulgados podem ser preparados usando-se sais dos materiais de partida ou intermediários.

Deve ser entendido que uma referência a um sal

farmaceuticamente aceitável inclui as formas de adição de solvente ou suas formas cristalinas, particularmente solvatos ou polimorfos. Solvatos contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de um solvente e pode ser formado durante o processo de cristalização com solventes

5 farmaceuticamente aceitáveis tais como água, etanol, e outros. Hidratos são formados quando o solvente é água ou alcoolatos são formados quando o solvente é álcool. Solvatos dos compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem ser convenientemente preparados ou formados durante os processos descritos neste. Por meio de exemplo apenas, hidratos dos

10 compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem ser convenientemente preparados pela recristalização a partir de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, usando-se solventes orgânicos que incluem mas não limitam-se a, dioxano, tetraidrofurano ou metanol. Além disso, os compostos fornecidos neste podem existir tanto nas formas solvatadas quanto

15 nas formas não solvatadas. No geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas para os propósitos dos compostos e métodos fornecidos neste.

Compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem estar em várias formas, que inclui, mas não limita-se a, formas

20 amorfas, formas trituradas e formas nano-particuladas. Além disso, os compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), incluem formas cristalinas, também conhecidas como polimorfos. Polimorfos incluem as disposições de empacotamento de cristal diferentes da mesma composição elementar de um composto. Polimorfos, usualmente têm padrões de difração

25 de raio X diferentes, espectros de infra-vermelho, pontos de fusão, densidade, dureza, forma cristalina, propriedades óticas e elétricas, estabilidade e solubilidade. Vários fatores tais como o solvente de recristalização, taxa de cristalização, e temperatura armazenada pode fazer com que uma forma cristalina simples domine.

Compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), na forma não oxidada podem ser preparados a partir de N-óxidos de compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e/ou Fórmula (G-II), pelo tratamento com um agente de redução, tal como, mas não limitado à enxofre, dióxido de enxofre, trifenil fosfina, boroidreto de lítio, boroidreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo ou semelhante no solvente orgânico inerte adequado, tal como, mas não limitado à acetonitrila, etanol, dioxano aquoso ou coisa parecida de 0 a 80°C.

Compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem ser preparados como pró-drogas. Pró-drogas são, no geral, precursores de medicamento que, seguindo a administração a um paciente e a absorção subsequente, são convertidos a uma espécie ativa ou mais ativa por intermédio de algum processo, tal como uma conversão por um caminho metabólico. Alguns pró-drogas tem um grupo químico presente no pró-droga que os torna menos ativo e/ou confere solubilidade ou alguma outra propriedade do medicamento. Uma vez que o grupo químico foi clivado e/ou modificado a partir do pró-droga, o medicamento ativo é gerado. Pró-drogas são freqüentemente úteis porque, em algumas situações, estes podem ser mais fáceis de se administrar do que o medicamento precursor. Este pode, por exemplo, ser biodisponível por administração oral considerando que o precursor não é. A pró-droga também pode ter solubilidade melhorada nas composições farmacêuticas sobre o medicamento precursor.

Pró-drogas podem ser projetadas como derivados de medicamentos reversíveis, para o uso como modificadores para intensificar transporte de medicamentos para tecidos específicos de local. O projeto de pró-drogas até hoje foi aumentar a eficácia de solubilidade de água do composto terapêutico para alvejar as regiões onde a água é o solvente principal. Ver, por exemplo, Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al.,

Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi e V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series; e Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987, todos incorporados neste em sua totalidade.

Adicionalmente, derivados da pró-droga do compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles de habilidade comum na técnica (por exemplo, para detalhes adicionais ver Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por meio de exemplo apenas, pró-drogas apropriadas podem ser preparadas pela reação de um composto não derivado de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), com um agente de carbamilação adequado, tal como, mas não limitado à cloridato de 1,1-aciloxialquilcarbano, carbonato de para-nitrofenila ou semelhante. As formas de pró-droga dos compostos descritos neste, em que a pró-droga é metabolizada in vivo para produzir um derivado como apresentado neste estão incluídos dentro do escopo das reivindicações. De fato, alguns dos compostos descritos neste podem ser uma pró-droga para um outro derivado ou composto ativo.

Locais na porção de anel aromático de compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), pode ser suscetível a várias reações metabólicas, portanto, a incorporação de substituintes apropriados nas estruturas de anel aromático, tal como, por meio de exemplo apenas, haogênios podem reduzir, minimizar ou eliminar seu caminho metabólico.

Os compostos descritos neste podem ser rotulados isotopicamente (por exemplo, com um radioisótopo) ou por outros meios, que incluem mas não limitam-se ao uso de cromóforos ou porções fluorescentes,

rótulos bioluminescentes ou rótulos quimioluminescentes. Os compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem possuir um ou mais estereocentros e cada centro pode existir na Configuração R ou S. Os compostos apresentados aqui incluem todas as formas diastereoméricas, enantioméricas, e epiméricas bem como as suas misturas apropriadas. Compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais pela reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoméricos, que separam os diastereômeros e recuperam os enantiômeros opcionalmente puros. Enquanto a resolução de enantiômeros pode ser realizada usando-se derivados diastereoméricos covalentes dos compostos descrito neste, complexos dissociáveis são preferidos (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Diastereômeros têm propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade, etc.) e pode ser facilmente separado usando-se a vantagem destas similaridades. Os diastereômeros podem ser separados pela cromatografia quiral ou preferivelmente, por técnicas de separação/resolução com base nas diferenças em solubilidade. O enantiômero opcionalmente puro é então recuperado, junto com o agente de resolução, por quaisquer meios práticos que não resultaria em racemização. Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis à resolução de estereoisômeros dos compostos de suas misturas racêmicas podem ser observadas em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates e Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, incorporado neste por referência em sua totalidade.

Adicionalmente, os compostos e métodos fornecidos neste podem existir como isômeros geométricos. Os compostos e métodos fornecidos neste inclui todos os isômeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E), e zusammen (Z) bem como as suas misturas apropriadas. Em algumas

situações, compostos podem existir como tautômeros. Todos os tautômeros estão incluídos dentro das fórmulas aqui, são descritos fornecidos por compostos e métodos neste. Além disso as formas de realização dos compostos e métodos fornecidos neste, misturas de enantiômeros e/ou do astereoisômeros, que resulta de uma etapa preparativa simples, combinação ou interconversão também podem ser úteis para as aplicações descritas neste.

Vias de administração

Vias de administração adequadas incluem, mas não limita-se a administração, intravenoso, oral, retal, aerosol, parenteral, oftálmico, pulmonar, transmucosal, transdérmica, vaginal, auricular, nasal, e tópico. Além disso, por meio de exemplo apenas, liberação parenteral inclui injeções intramusculares, subcutâneas, intravenosas, intramedular, bem como injeções intratecal, intraventricular direta, intraperitoneal, intralinfática, e intranasal.

Alternativamente, um pode administrar o composto no local antes do que a maneira sistêmica, por exemplo, por intermédio da injeção do composto diretamente dentro de um órgão, freqüentemente em uma preparação de depósito ou formulação de liberação sustentada. Tais formulações de ação longa podem ser administrada por implantação (por exemplo subcutânea ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Além disso, um pode administrar o medicamento no sistema de liberação de medicamento alvejado, por exemplo, no lipossoma revestido com anticorpo específico de órgão. Os lipossomas será alvejado e absorvido seletivamente pelo órgão. Além disso, o medicamento pode ser fornecido na forma de uma formulação de liberação rápida, na forma de uma formulação de liberação estendida ou na forma de um formulação de liberação intermediária.

Composição farmacêutica/Formulação

Composições farmacêuticas podem ser formuladas na maneira convencional usando um ou mais carregadores aceitáveis fisiologicamente que compreendem excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos

compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. Formulação apropriada é dependente na via de administração escolhida. Qualquer uma das técnicas bem conhecidas, carregadores, e excipientes podem ser usados como adequados e como entendidos na técnica. Um resumo

5 das composições farmacêuticas descritas neste podem ser observadas, por exemplo, em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington 's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical

10 Dosage Forms, Marcel Decker, Nova Iorque, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999), incorporado neste por referência em sua totalidade.

Os fornecidos neste são composições farmacêuticas que compreendem um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I)

15 ou Fórmula (G-II) e um diluente(s), excipiente(s) ou carregador(s) aceitáveis farmaceuticamente. Além disso, os compostos descritos neste podem ser administrados como composições farmacêuticas em que os compostos de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), são misturados com outros ingredientes ativos, como na terapia de combinação.

20 A composição farmacêutica, como usado neste, refere-se a uma mistura de um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I), ou Fórmula (G-II), com outros componentes químicos, tais como carregadores, estabilizantes, diluentes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes espessantes e/ou excipientes. A composição farmacêutica

25 facilita a administração do composto para um organismo. Na prática os métodos de tratamento ou uso fornecidos neste, a quantidade terapeuticamente eficaz de compostos de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), fornecidos neste são administrados em uma composição farmacêutica para um mamífero tendo uma doença ou condição a

ser tratada. Preferivelmente, o mamífero é um ser humano. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar amplamente dependendo da gravidade da doença, da idade e saúde relativa do paciente, a potência do composto usado e outros fatores. Os compostos podem ser usados separadamente ou em
5 combinação com um ou mais agentes terapêuticos como componentes de misturas.

Para injeções intravenosas, compostos de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), podem ser formulados em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis
10 tais como solução de Hank, solução de Ringer ou tampão de solução salina fisiológico. Para administração transmucosa, penetrantes adequados à barreira a ser permeada são usados na formulação. Tais penetrantes são geralmente conhecidos na técnica. Para outras injeções parenterais, formulações adequadas podem incluir soluções aquosas ou não aquosas, preferivelmente
15 com tampões fisiologicamente compatíveis ou excipientes. Tais excipientes são geralmente conhecidos na técnica.

Para administração oral, compostos de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), podem ser formulados facilmente por combinação de compostos ativos com carregadores ou
20 excipientes aceitáveis farmacêuticamente bem conhecidos na técnica. Tais carregadores permitem que os compostos descritos neste sejam formulados como tabletes, pós, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, elixires, pastas, suspensões e outros, para ingestão oral por um paciente a ser tratado.

As preparações farmacêuticas para uso oral pode ser obtida
25 pela mistura de um ou mais excipiente sólido com um ou mais dos compostos descritos neste, opcionalmente triturar a mistura resultante, e processar a mistura de grânulos, após adição de auxiliares adequados, se necessário, para obter núcleos de tabletes ou drágeas. Excipientes adequados são, em particular, enchedores tais como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol

ou sorbitol; preparações de celulose tal como: por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulose, celulose microcristalina, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio ou outros tais como: polivinilpirrolidona (PVP ou povidona) ou fosfato de cálcio. Se necessário, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como o croscarmelose sódica reticulado, polivinilpirrolidona, ágar ou ácido algínico ou um sal deste tal como alginato de sódio.

10 Núcleos de drágea são fornecidos com revestimentos adequados. Para este propósito, soluções de açúcar concentrado podem ser usados, que podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, carbopol gel,

polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de verniz, e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de tabletes ou drágeas para identificação ou para caracterizar combinações diferentes de doses dos compostos ativos.

20 Preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas de encaixe por pressão feitas de gelatina, bem como cápsulas macias, seladas feitas de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de push-fit podem conter os ingredientes ativos em mistura com enchedor tal como lactose, ligadores tais como amidos e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas macias, os compostos ativos podem ser 25 dissolvidos ou colocados em suspensão em líquidos adequados, tais como óleos graxos, parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos. Além disso, estabilizantes podem ser adicionados. Todas as formulações para administração oral deve ser em dosagem adequada para tal administração.

Para a administração bucal ou sublingual, as composições

podem tomar a forma de tabletes, losangos, ou géis formulados de uma maneira convencional. As injeções parentais podem envolver a injeção de bolo ou infusão contínua. As formulações para injeção podem ser apresentadas na forma de dosagem única, por exemplo, em ampolas ou

5 recipientes de dose múltipla, com um conservante adicionado. A composição farmacêutica de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II); podem estar em uma forma adequada para a injeção parenteral, tal como suspensões, soluções ou emulsões estéreis em veículos oleosos ou aquosos e podem conter agentes formuladores, tais como agentes de suspensão,

10 estabilizantes e/ou dispersantes. As formulações farmacêuticas para a administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos na forma solúvel em água. Adicionalmente, as suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas como suspensões de injeção oleosas apropriadas. Os solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos, tais como

15 óleos de gergelim ou ésteres de ácidos graxos sintéticos, tais como oleato de etila ou triglicerídeos ou lipossomas. As suspensões de injeção aquosas podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tal como carboximetil celulose sódica, sorbitol ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizantes ou agentes adequados que

20 aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para a constituição com um veículo adequado, por exemplo, água estéril isenta de pirogênio, antes do uso.

Os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI)

25 ou Fórmula (GII) podem ser administrados topicamente e podem ser formulados em uma variedade de composições topicamente administráveis, tais como soluções, suspensões, loções, géis, pastas, bastões medicados, pomadas, cremes ou ungüentos. Tais compostos farmacêuticos podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes intensificadores de tonicidade, tampões

e conservantes.

As formulações adequadas para a administração transdérmica de compostos tendo a estrutura de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII) podem utilizar os dispositivos de liberação transdérmica e
5 emplastos de liberação transdérmica e podem ser emulsões lipofílicas ou tamponadas, soluções aquosas dissolvidas, e/ou dispersadas em um polímero ou um adesivo. Tais emplastos podem ser construídos para a liberação contínua, pulsátil ou por demanda de agentes farmacêuticos. Além disso, a liberação transdérmica dos compostos descritos neste pode ser realizada por
10 meio de emplastos iontoforéticos e outros. Adicionalmente, os emplastos transdérmicos podem fornecer a liberação controlada dos compostos descritos neste. A taxa de absorção pode ser diminuída usando-se membranas do controle de razão ou aprisionando-se o composto dentro de uma matriz polimérica ou gel. Contrariamente, os intensificadores de absorção podem ser
15 usados para aumentar a absorção. Um intensificador de absorção ou carregador podem incluir solventes farmacêuticamente aceitáveis absorvíveis para auxiliar na passagem através da pele. Por exemplo, os dispositivos transdérmicos estão na forma de uma bandagem que compreende um membro de suporte, um reservatório contendo o composto opcionalmente com
20 carregadores, opcionalmente uma barreira controladora de razão para a liberação do composto à pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predeterminada em um período prolongado de tempo e meios para segurar o dispositivo na pele.

Para a administração por inalação, os compostos qualquer um
25 de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII) podem estar em uma forma como um aerossol, uma névoa ou um pó. As composições farmacêuticas de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), são convenientemente liberadas na forma de uma apresentação de pulverização de aerossol a partir de embalagens pressurizadas ou um nebulizador, com o uso

de um propelente adequado, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada fornecendo-se um valor para a liberação de uma
5 quantidade medida. As cápsulas ou cartuchos, tais como, por meio de exemplo apenas, gelatina para o uso em um inalador ou insuflador podem ser formuladas contendo uma mistura em pó do composto e uma base em pó adequada, tal como lactose ou amido.

Os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI)
10 ou Fórmula (GII) também podem ser formulados em composições retais, tais como enemas, géis retais, espumas retais, aerossóis retais, supositórios, supositórios gelatinosos ou enemas de retenção, contendo bases de supositório convencionais, tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos, bem como
polímeros sintéticos, tais como polivinilpirrolidona, PEG e outros. Em formas
15 de supositório das composições, uma cera de ponto de fusão baixo, tal como, mas não limitado à mistura de glicerídeos de ácido graxo, opcionalmente em combinação com manteiga de cacau é fundida primeiro.

As composições farmacêuticas podem ser formuladas de
maneira convencional usando-se um ou mais carregadores fisiologicamente
20 aceitáveis que compreende excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. A formulação apropriada é dependente da via de administração escolhida. Qualquer um das técnicas carregadores e excipientes bem conhecidos podem ser usados como adequados e como entendidos na
25 técnica. As composições farmacêuticas que compreendem um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII) podem ser fabricadas de uma maneira convencional, tal como por meio de exemplo apenas, por meio de processos de mistura, dissolução, granulação, fabricação de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulamento, aprisionamento ou

compressão convencionais.

As composições farmacêuticas incluirão pelo menos um carregador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitáveis e um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII) como um ingrediente ativo na forma de ácido livre ou de base livre ou em uma forma de sal farmacêuticamente aceitável. Além disso, os métodos e as composições farmacêuticas descritas neste incluem o uso de N-óxidos, formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos), bem como metabólito ativos destes compostos tendo o mesmo tipo de atividade. Em algumas situações, os compostos podem existir como tautômeros. Todos os tautômeros estão incluídos dentro do escopo dos compostos apresentados neste. Adicionalmente, os compostos descritos neste podem existir tanto nas formas solvatadas quanto nas formas não solvatadas com solventes farmacêuticamente aceitáveis tais como água, etanol e outros. As formas solvatadas dos compostos que são apresentadas aqui também são consideradas divulgadas neste. Além disso, as composições farmacêuticas podem incluir outros agentes medicinais ou farmacêuticos, carregadores, adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, umectantes ou emulsificantes, promotores de solução, sais para a regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, as composições farmacêuticas também podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas.

Os métodos para a preparação de composições que compreendem os compostos descritos neste incluem a formulação dos compostos com um ou mais excipiente ou carregadores farmacêuticamente aceitáveis inertes para a formação de um sólido, semi-sólido ou líquido. As composições sólidas incluem, mas não limita-se a, pós, tabletes, grânulos dispersáveis, cápsulas, selos e supositórios. As composições líquidas incluem soluções em que um composto é dissolvido, emulsões que compreendem um composto ou uma solução contendo lipossomas, micelas ou nanopartículas

que compreendem um composto como divulgado neste. As composições semi-sólidas incluem, mas não limitam-se a, géis, suspensões e cremes. As composições podem estar em soluções ou suspensões líquidas, formas sólidas adequadas para a solução ou suspensão em um líquido antes do uso ou como emulsões. Estas composições também podem conter quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas, tais como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponação de pH e assim por diante.

Uma composição que compreende a composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII) pode, ilustrativamente, tomar a forma de um líquido, onde os agentes estão presentes na solução, em suspensão ou ambos. Tipicamente, quando a composição é administrada como uma solução ou suspensão, uma primeira porção do agente está presente na solução e uma segunda porção do agente está presente na forma particulada, em suspensão em uma matriz líquida. Em algumas formas de realização, uma composição líquida pode conter uma formulação de gel. Em outras formas de realização, a composição líquida é aquosa.

A suspensão aquosa útil também pode conter um ou mais polímeros como o agente de suspensão. Os polímeros úteis incluem polímeros solúveis em água, tais como polímeros celulósicos, por exemplo, hidroxipropil metilcelulose e polímeros insolúveis em água, tais como polímeros contendo carboxila reticulados. As composições úteis também podem compreender um polímero mucoadesivo, selecionado, por exemplo, a partir de carboximetilcelulose, carbômero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbofila, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butila, alginato de sódio e dextrano.

As composições úteis também podem incluir agentes de solubilização de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII). O termo “agente de solubilização” no geral, inclui agentes que resultam na formação de uma solução micelar ou uma solução real do

agente. Certos tensoativos não iônicos aceitáveis, por exemplo polissorbato 80, podem ser úteis como agentes de solubilização, como podem os glicóis oftalmicamente aceitáveis, poliglicóis, por exemplo, polietileno glicol 400 e ésteres glicólicos.

5 As composições úteis também podem incluir um ou mais agentes que ajustam o pH ou agentes de tamponação, incluindo ácidos, tais como ácido acéticos, bórico, cítrico, láctico, fosfórico e clorídrico; bases, tais como hidróxido de sódio, fosfato de sódio, borato de sódio, citrato de sódio, acetato de sódio, lactato de sódio e tris-hidroximetilaminometano e tampões, tais como citrato/dextrose, bicarbonato de sódio e cloreto de amônio. Tais ácidos, bases e tampões estão incluídos em uma quantidade requerida para a manutenção do pH em uma faixa aceitável.

10 As composições úteis também podem incluir um ou mais sais em uma quantidade requerida para levar a osmolaridade da composição a uma faixa aceitável. Tais sais incluem aqueles tendo cátions de sódio, potássio ou amônio e ânions de cloreto, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato ou bisulfito; os sais adequados incluem cloreto de sódio, cloreto de potássio, tiosulfato de sódio, bissulfito de sódio e sulfato de amônio.

20 Outras composições úteis também podem incluir um ou mais conservantes para inibir a atividade microbiana. Os conservantes adequados incluem substâncias contendo mercúrio, tais como merfen e tiomersal; dióxido de cloro estabilizado e compostos de amônio quaternário, tais como cloreto de benzalcônio, brometo de cetiltrimetilamônio e cloreto de cetilpiridínio.

25 Ainda, outras composições úteis podem incluir um ou mais tensoativos para intensificar a estabilidade física ou para outros propósitos. Os tensoativos não iônicos adequados incluem glicerídeos de ácido graxo de polioxietileno e óleos vegetais, por exemplo, óleo de mamona hidrogenado

(60) de polioxietileno e ésteres alquílicos e ésteres alquilfenílicos de polioxietileno, por exemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

Ainda, outras composições úteis podem incluir um ou mais antioxidantes para intensificar a estabilidade química quando requerido. Os
5 antioxidantes adequados incluem, por meio de exemplo apenas, ácido ascórbico e metabissulfito de sódio.

As composições de suspensão aquosa podem ser embaladas em recipientes de dose única de recipientes não relacráveis. Alternativamente, os recipientes relacráveis de dose múltipla podem ser usados, em casos típicos
10 para incluir um conservante na composição.

Alternativamente, outros sistemas de liberação para compostos farmacêuticos hidrofóbicos podem ser utilizados. Lipossomas e emulsões são bem conhecidos nos exemplos de veículos ou carregadores de liberação para medicamentos hidrofóbicos. Certos solventes orgânicos tais como N-
15 metilpirrolidona também podem ser utilizados, embora usualmente no custo de toxicidade alta. Adicionalmente, os compostos podem ser liberados usando um sistema de liberação sustentado, tal como matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o agente terapêutico. Vários materiais de liberação sustentados foram estabelecidos e são bem conhecidos
20 por aquele habilitado na técnica. Cápsulas de liberação sustentadas podem, dependendo de suas naturezas químicas, liberar os compostos por algumas semanas até cerca de 100 dias. Dependendo da natureza química e da estabilidade biológica do reagente terapêutico, estratégias adicionais para estabilização de proteína podem ser utilizadas.

25 Todas as formulações descritas neste podem beneficiar de antioxidantes, agentes de quelação metálicos, tiol contendo compostos e outros agentes estabilizadores gerais. Exemplos de tais agentes estabilizadores, incluem, mas não limita-se a: (a) cerca de 0,5% a cerca de 2% p/v de glicerol, (b) cerca de 0,1% a cerca de 1% p/v de metionina, (c) cerca de

0,1% a cerca de 2% p/v de monotioglicerol, (d) cerca de 1 mM a cerca de 10 mM de EDTA, (e) cerca de 0,01% a cerca de 2% p/v de ácido ascórbico, (f) 0,003% a cerca de 0,02% p/v de polisorbato 80, (g) 0,001% a cerca de 0,05% de NOT. Polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) 5 ciclodextrinas, (l) polissulfato de pentosano e outros heparinóides, (m) cátions bivalentes tais como magnésio e zinco ou (n) combinações dos mesmos.

Métodos de Regime de Dosagem e Tratamento

Os compostos da Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII) 10 neste podem ser usados na preparação de medicamentos para o tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno. Além disso, um método para tratar qualquer das doenças ou condições descritos neste no paciente em necessidade de tal tratamento, envolve administração de composições farmacêuticas contendo pelo menos 15 um de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII) ou um sal farmaceuticamente aceitável, N-óxido farmaceuticamente aceitável, metabólito farmaceuticamente ativo, pró-droga farmaceuticamente aceitável ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, em quantidade terapeuticamente eficazes para o dito paciente.

20 As composições contendo o composto(s) descritos neste podem ser administradas para tratamentos profiláticos e/ou terapêuticos. Em aplicações terapêuticas, as composições são administradas a um paciente já que sofre de uma doença ou condição, em uma quantidade suficiente para curar ou pelo menos deter parcialmente os sintomas de doenças ou condições. 25 A quantidade efetiva para este uso dependerá da gravidade e curso da doença ou condição, terapia prévia, o estado de saúde dos pacientes, peso, e resposta aos medicamentos, e o julgamento do médico atendente. Este é considerado dentro da habilidade da técnica para uma pessoa a determinar tal quantidade terapeuticamente eficaz pela experimentação de rotina (incluindo; mas não

limitando, um teste clínico de escalação de dosagem).

Em aplicações profiláticas, as composições contendo os compostos aqui, são descritas administradas a um paciente suscetível ou de outra maneira em risco de uma doença particular, distúrbio ou condição. Tal
5 uma quantidade é definida a ser um “quantidade ou dose profilaticamente efetiva.” Neste uso, a quantidade precisa também depende do estado do paciente da saúde, do peso, e outros. Este é considerado bem dentro da habilidade da técnica para uma pessoa a determinar tal quantidade profilaticamente efetiva por experimentação de rotina (por exemplo, um teste
10 clínico de escalação de dosagem). Quando usado em um paciente; a quantidade efetiva para este uso dependerá da gravidade e curso da doença, distúrbio ou condição, terapia prévia, o estado de saúde do paciente e resposta aos medicamentos, e o julgamento do médico atendente.

No caso em que as condições do paciente não melhoram, no
15 entendimento do médico, a administração dos compostos podem ser administrada cronicamente, que é, por um período de tempo estendido, incluindo através da duração de vida do paciente a fim de melhorar ou de outra maneira controlar ou limitar os sintomas de doença ou condição do paciente.

No caso em que o estado do paciente não melhora, no
20 entendimento do médico uma administração dos compostos podem ser dados continuamente; alternativamente, a dose de medicamento sendo administrada pode ser temporariamente reduzida ou temporariamente suspensa para uma certa duração de tempo (isto é, uma “pausa no medicamento”). A duração da
25 pausa no medicamento pode variar entre 2 dias e 1 ano, incluindo por meio de exemplo apenas, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 10 dias, 12 dias, 15 dias, 20 dias, 28 dias, 35 dias, 50 dias, 70 dias, 100 dias, 120 dias, 150 dias, 180 dias, 200 dias, 250 dias, 280 dias, 300 dias, 320 dias, 350 dias, e 365 dias. A redução de dose durante a pausa no medicamento pode ser de 10% a

100%, incluindo por meio do exemplo apenas 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, e 100%.

5 Uma vez que a melhora das condições do paciente ocorreu, uma dose de manutenção é administrada se necessário. Subseqüentemente, a dosagem ou a frequência da administração ou ambos, podem ser reduzidos, como uma função de sintomas, para um nível em que doença, distúrbio ou condição melhorado é retida. Os pacientes podem, entretanto, requerer o tratamento intermitente em uma base de longo prazo em qualquer reocorrência de sintomas.

10 A quantidade de um agente dado que corresponderá a uma tal quantidade que variará dependendo dos fatores tais como o composto particular, condições de doenças e esta gravidade, a identidade (por exemplo, peso) do paciente ou hospedeiro em necessidade de tratamento, mas pode ser
15 contudo rotineiramente determinada em uma maneira conhecida na técnica de acordo com as circunstâncias particulares adjacentes ao caso, incluindo, por exemplo, o agente específico sendo administrado, a via de administração, a condição sendo tratada, e o paciente ou hospedeiro sendo tratado. No geral, entretanto, as doses utilizadas para o tratamento de um ser humano adulto será
20 tipicamente na faixa de 0,02 a 5000 mg por dia, preferivelmente 1 a 1500 mg por dia. A dose desejada pode convenientemente ser apresentada em uma dose simples ou como doses divididas administradas simultaneamente (ou em um curto período de tempo) ou em intervalos adequados, por exemplo como dois, três, quatro ou mais sub-doses por dia.

25 A composição farmacêutica descrita neste podem ser em unidades de formas de dosagem adequadas para administração simples de dosagens precisas. Nas unidades de formas de dosagens, a formulação é dividida em unidade de dose contendo quantidades apropriadas de um, ou mais compostos. A unidade de dosagem pode ser na forma de um embalagem

contendo quantidades distintas da formulação. Exemplos não limitantes são tabletes ou cápsulas embalados, e pós em frascos ou ampolas. As composições de suspensão aquosas podem ser embaladas em dose única de recipientes não relacráveis. Alternativamente, os recipientes relacráveis de dose múltipla podem ser usados, em casos típicos para incluir um conservante na composição. Por meio de exemplo apenas, as formulações para injeção parenteral podem ser apresentadas em unidades de formas de dosagem, que incluem, mas não limitam-se a ampolas ou em recipientes de doses múltiplas, sem um conservante adicionado.

10 As dosagens diárias apropriadas para os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII) descritas aqui são de cerca de 0,01 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dose diária indicada no mamífero maior, que inclui mas não limita-se a, humanos, é na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, convenientemente administrada em doses

15 divididas, que incluem mas não limitam-se a, quatro vezes ao dia ou em forma de liberação estendida. As unidades de formas de dosagem adequadas para a administração oral que compreende cerca de 1 a 50 mg de ingrediente ativo. As faixas precedentes são meramente sugestivas, assim como o número de variáveis com respeito a um regime de tratamento individual é maior, e

20 excursões consideráveis destes valores recomendados não são incomuns. Tais dosagens podem ser alteradas dependendo do número de variáveis, não limitado à atividade do composto usado, a doença ou condição a ser tratada, o modo de administração, os requerimentos do paciente individual, a gravidade da doença ou condição sendo tratada, e o julgamento do médico.

25 A toxicidade e eficácia terapêutica de tais regimes terapêuticos podem ser determinados pelo procedimentos farmacêuticos padrão em culturas celulares ou animais experimentais, que incluem mas não limitam-se a, determinação de LD₅₀ (a dose letal de 50% da população) e o ED₅₀ (a dose terapeuticamente efetiva em 50% da população). A razão da dose entre os

efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico e pode ser expressado como a razão entre LD_{50} e ED_{50} . Compostos que apresentam índices terapêuticos altos são preferidos. Os dados obtidos dos ensaios da cultura celular e estudos de animais podem ser usados na formulação de uma faixa de dosagem para o uso em humanos. A dosagem de tais compostos estão preferivelmente dentro de uma faixa de concentrações de circulação que incluem o ED_{50} com toxicidade mínima. A dosagem pode variar dentro desta faixa dependendo da forma de dosagem utilizada e a via de administração utilizada.

10

Uso de Moduladores de FLAP para Evitar e/ou Tratar Doenças ou Condições Dependentes de Leucotrieno ou Mediadas por Leucotrieno

A terapia de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno é projetada para modular a atividade de FLAP. Tal modulação pode incluir, por meio de exemplo, apenas, inibição ou antagonização de atividade de FLAP. Por exemplo, um inibidor de FLAP podem ser administrado a fim de diminuir as sínteses de leucotrienos dentro dos indivíduos ou possivelmente para sub-regular ou diminuir a expressão ou disponibilidade de mRNA de FLAP ou variantes de união específica do mRNA de FLAP. A expressão de sub-regulação ou diminuição ou disponibilidade de um mRNA de FLAP nativo ou de uma variante de união particular pode minimizar a expressão ou atividade de um ácido nucléico defeituoso ou a variante de união particular e deste modo minimizar o impacto do ácido nucléico defeituoso ou da variante de união particular.

20

De acordo com um aspecto, composições e métodos descritos neste incluem as composições e métodos para tratamento; prevenção, reversão, interrupção ou diminuição da progressão de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno uma vez que isto torna-se clinicamente evidente ou tratamento de sintomas associados com ou relatados a doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por

25

leucotrieno, por administrar ao paciente um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (GI) ou Fórmula (GII). O paciente pode ter uma doença ou condição
5 dependente de leucotrieno ou mediada por leucotrieno no tempo de administração ou está em risco de desenvolvimento de doença ou condição dependente de leucotrieno ou mediada por leucotrieno. Os sintomas das doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno em um paciente pode ser determinada por uma pessoa habilitada na técnica e são descritos em livros-textos padrão.
10

A atividade de proteína que ativa a 5-lipoxigenase em um mamífero pode ser direta ou indiretamente modulada pela administração de (pelo menos uma vez) uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou
15 composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), para um mamífero. Tal modulação inclui, mas não limita-se a, redução e/ou a inibição da atividade de proteína que ativa a 5-lipoxigenase. Além disso, a atividade de leucotrienos em um mamífero pode ser direta ou indiretamente modulada,
20 incluindo a redução e/ou a inibição, pela administração de (pelo menos uma vez) uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), para um mamífero. Tal modulação inclui,
25 mas não limita-se a, redução e/ou a inibição da atividade de proteína que ativa a 5-lipoxigenase.

Prevenção e/ou tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno podem compreender administrar para um mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz

de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Por meio de exemplo, a prevenção e/ou tratamento de inflamação de

5 doenças ou condições podem compreender administrar para um mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). As doenças

10 ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno que podem ser tratadas por um método que compreende administrar para um mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de

15 qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), que inclui, mas não limita-se a, doença e distúrbios ósseos, doenças e distúrbios cardiovasculares, doenças e distúrbios inflamatórios, doenças e distúrbios dermatológicos, doenças e distúrbios oculares, câncer e outras doenças e distúrbios proliferativos, doenças e distúrbios respiratórios, e distúrbios não

20 cancerosos.

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos métodos para o tratamento de doenças respiratórias que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um

25 da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Por meio de exemplo a doença respiratória pode ser asma; ver Riccioni et al, Ann. Clin. Lab. Sci., v34, 379-387 (2004). Além disso, a doença respiratória pode incluir, mas não

limita-se a, síndrome da angústia respiratória do adulto e asma alérgica (extrínseca), asma não alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crônica, asma clínica, asma noturna, asma induzida por alérgeno, asma sensível à aspirina, asma induzida por exercício, hiperventilação isocápnica, asma de
5 início infantil, asma de início adulto, asma variante da tosse, asma ocupacional, asma resistente a esteróide, asma sazonal, rinite alérgica, respostas vasculares, choque de endotoxinas, fibrogêneses, fibroses pulmonares, doenças alérgicas, inflamação crônica, e síndrome da angústia respiratória do adulto.

10 Por meio de exemplo apenas, incluídos em tais métodos de tratamento estão os métodos para prevenção de doença pulmonar obstrutiva crônica que compreendem administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica
15 ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (E), Fórmula (E-I), ou Fórmula (E-II). Além disso, doença pulmonar obstrutiva crônica inclui, mas não limita-se a, bronquite crônica ou enfisema, hipertensão pulmonar, fibrose de pulmão intersticial e/ou inflamação das vias aéreas e fibrose cística.

20 Por meio de exemplo apenas, incluídos em tais métodos de tratamento estão os métodos para evitar a secreção de mucosa aumentada e/ou edema em uma doença ou condição que compreende administrar ao mamífero, pelo menos uma vez, uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II)
25 ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para prevenção ou tratamento de vasoconstrição, aterosclerose e suas sequelas de isquemia

miocárdica, infarto do miocárdio, aneurisma aórtico, vasculite e acidente vascular cerebral que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da
5 Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II); ver Jala et al, Trends in Immunol., v25, 315-322 (2004) e Mehrabian et al, Curr. Opin. Lipidol., v14, 447-457 (2003).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de
10 prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para redução por dano por reperfusão cardíaca seguindo a isquemia do miocárdio e/ou choque endotóxico que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica
15 ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para reduzir a constrição de vasos sanguíneos em um mamífero que compreende administrar pelo
20 menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de
25 prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para diminuir ou evitar um aumento na pressão sanguínea de um mamífero que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um

composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos métodos para evitar recrutamento de eosinófilo e/ou basófilo e/ou célula dendrítica e/ou neutrófilo e/ou monócito

5 que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (E), Fórmula (E-I) ou Fórmula (E-II).

10 Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para a prevenção ou tratamento de remodelação óssea anormal, perda ou ganho, incluindo doenças ou condições como, por meio de exemplo, osteopenia, osteoporose, doença de Paget, câncer e outras doenças que compreende administrar pelo menos uma

15 vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

20 Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para evitar a inflamação ocular e conjuntivite alérgica, ceratoconjuntivite vernal e conjuntivite papilar que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou

25 medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II); ver Lambiase et al, Arch. Ophthalmol., v121, 615-620 (2003).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos métodos para evitar distúrbios do

CNS que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G),
5 Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Distúrbios do CNS incluem, mas não limitam-se a, esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, isquemia retinal, disfunção cognitiva pós-cirúrgica, enxaqueca, dor de neuropatia/neuropática periférica, dano da medula espinal, edema cerebral e dano na cabeça.

10 Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para o tratamento de câncer que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou
15 medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). O tipo de câncer pode incluir, mas não limita-se a, câncer pancreático e outros tumores sólidos ou hematológicos, ver Poff and Balazy, Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy, v3, 19-33 (2004) e Steele et al, Cancer Epidemiology & Prevention, v8, 467-483 (1999).

20 Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para evitar choque endotóxico e choque séptico que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou
25 composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento descritos neste métodos para evitar artrite reumatóide e osteoartrite que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero

uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

- 5 Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos métodos para evitar doenças com GI aumentado que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), ou composição farmacêutica
- 10 ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Tais doenças GI incluem, por meio de exemplo, apenas, doenças inflamatórias do intestino (IBD), colite e doença de Crohn.

- 15 Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para a redução de inflamação enquanto também evita-se rejeição ao transplante ou prevenção ou tratamento de tumores ou acelerando a cura de ferimentos que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou
- 20 Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

- Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para a prevenção ou tratamento de rejeição ou disfunção em um órgão ou tecido transplantado que
- 25 compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para tratar o diabete do tipo II que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para tratar respostas inflamatórias da pele que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (E), Fórmula (E-I) ou Fórmula (E-II). Tais respostas inflamatórias da pele incluem, por meio de exemplo, psoríase, dermatite, dermatite de contato, eczema, urticária, rosácea, cura e cicatrização de ferimento. Em um outro aspecto são métodos para reduzir lesões psoriáticas na pele, juntas ou outros tecidos ou órgãos, que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para o tratamento de cistite, que incluem, por meio de exemplo apenas, cistite intersticial, que compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou

Fórmula (G-II).

Por meio de exemplo apenas, incluídos nos métodos de prevenção/tratamento aqui, são descritos os métodos para o tratamento de síndromes metabólicas tais como Febre Mediterrâneo Familiar que
5 compreende administrar pelo menos uma vez ao mamífero uma quantidade eficaz de pelo menos um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

10

Tratamentos de Combinação

Em certos exemplos, pode ser apropriado administrar pelo menos um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), em combinação com um outro agente terapêutico. Por meio de exemplo apenas, se um dos efeitos colaterais experimentados por um
15 paciente na recepção de um dos compostos dos compostos neste for inflamação, então, pode ser apropriado administrar um agente anti-inflamatório em combinação com o agente terapêutico inicial. Ou, por meio de exemplo apenas, a eficácia terapêutica de um dos compostos descritos neste pode ser intensificado pela administração de um adjuvante (isto é, por si só, o adjuvante pode ter benefício terapêutico mínimo, mas em combinação
20 com um outro agente terapêutico, o benefício terapêutico total ao paciente é intensificado). Ou, por meio de exemplo apenas, o benefício experimentado por um paciente pode ser aumentado pela administração de um dos compostos descritos neste com um outro agente terapêutico (que também inclui um regime terapêutico) que também tem benefício terapêutico. Por meio de
25 exemplo apenas, em um tratamento contra asma que envolve a administração de um dos compostos descritos neste, o benefício terapêutico aumentado pode resultar e também suprir o paciente com outros agentes terapêuticos ou terapias contra a asma. Em qualquer caso, com respeito à doença, distúrbio ou

condição sendo tratados, o benefício total experimentado pelo paciente pode ser simplesmente aditivo dos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode experimentar um benefício sinérgico.

É conhecido por aqueles habilitados na técnica que as dosagens terapeuticamente eficazes podem variar quando os medicamentos são usados nas combinações de tratamento. Os métodos para determinar experimentalmente dosagens terapeuticamente eficazes de medicamentos e outros agentes para o uso em regimes de tratamento por combinação são descritos na literatura. Por exemplo, o uso de dosagem metronômica, isto é, fornecendo doses menores mais freqüentes a fim de minimizar os efeitos colaterais tóxicos, foi extensivamente descrito na literatura. Um regime de tratamento de combinação pode abranger regimes de tratamento em que a administração de um FLAP ou inibidor de 5-LO descritos neste é iniciado antes, durante ou após o tratamento com um segundo agente descrito acima e continua até qualquer período durante o tratamento com o segundo agente com o segundo agente ou após o término do tratamento com o segundo agente. Este também inclui tratamento em que um FLAP ou inibidor de 5-LO descritos neste e o segundo agente sendo usado em combinação são administrados simultaneamente ou em períodos diferentes e/ou na diminuição ou aumento de intervalos durante o período de tratamento. O tratamento de combinação ainda inclui tratamentos periódicos que começam e terminam em vários períodos para auxiliar com o controle clínico do paciente. Por exemplo, um FLAP ou inibidor de 5-LO descritos neste no tratamento de combinação podem ser administrados semanalmente no início do tratamento, diminuindo a bissemanalmente e diminuindo ainda como apropriado.

As composições e métodos para a terapia de combinação são fornecidos neste. De acordo com um aspecto, as composições farmacêuticas divulgadas neste são usadas para o tratamento de condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno. De acordo com um outro aspecto, as

composições farmacêuticas divulgadas neste são usadas para tratar doenças respiratórias, quando o tratamento com um inibidor de FLAP é indicado, em particular asma e para introduzir a broncodilatação em um paciente. Em uma forma de realização, as composições farmacêuticas divulgadas neste são usadas para o tratamento de um paciente que sofrem de um distúrbio conduzido pela inflamação vascular. Em uma forma de realização, as composições farmacêuticas divulgadas neste são usadas para o tratamento de um paciente suscetível ao infarto do miocárdio (MI).

As terapias de combinação descritas neste podem ser usadas como parte de um regime de tratamento específico pretendido para fornecer um efeito benéfico da co-ação de inibidores de FLAP descritos neste e um tratamento concorrente. É entendido que o regime de dosagem para tratar, evitar ou melhorar as condições para as quais o alívio é procurado, pode ser modificado de acordo com uma variedade de fatores. Estes fatores incluem o tipo de distúrbio respiratório e o tipo de broncodilatação cujo paciente sofre, bem como a idade, peso, sexo, dieta e condição médica do paciente. Desta maneira, o regime de dosagem realmente utilizado pode variar amplamente e, portanto, pode desviar dos regimes de dosagem apresentados neste.

Para as terapias de combinação descritas neste, as dosagens dos compostos co-administrados, é claro, variar dependendo do tipo co-medicação utilizado no medicamento específico utilizado, na doença ou condição sendo tratada e assim por diante. Além disso, quando co-administrado com um ou mais agentes biologicamente ativos, o composto fornecido neste podem ser administrados simultaneamente com os agentes biologicamente ativos ou sequencialmente. Se administrado sequencialmente, o médico atendente decidirá a sequência apropriada de administrar proteína em combinação com os agentes biologicamente ativos.

Em qualquer caso, os agentes terapêuticos (um dos quais é um dos compostos descritos neste) podem ser administrados em qualquer ordem

ou ainda simultaneamente. Se simultaneamente, os agentes terapêuticos múltiplos podem ser fornecidos em uma forma unificada simples ou em formas múltiplas (por meio de exemplo apenas, como uma pílula única ou como duas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos podem ser dados em doses múltiplas ou ambos podem ser dados em doses múltiplas. Se não simultaneamente, o tempo entre as doses múltiplas pode variar de mais do que zero semanas a menos do que quatro semanas. Além disso, os métodos de combinação, composições e formulações não deve ser limitado ao uso de apenas dois agentes; o uso de combinações terapêuticas múltiplas também são previstos.

Além disso, os compostos descritos neste também podem ser usados em combinação com os procedimentos que podem fornecer benefício adicional ou sinérgico ao paciente. Por meio de exemplo apenas, os pacientes são esperados encontrar benefício terapêutico e/ou profilático nos métodos descritos neste, em que a composição farmacêutica de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), e/ou combinações com outros terapêuticos são combinados com o teste genético para determinar se aquele indivíduo é um portador de um gene mutante que é conhecido ser correlacionado com certas doenças ou condições.

Os compostos descritos neste e as terapias de combinação podem ser administradas antes, durante ou após a ocorrência de uma doença ou condição e o tempo de administrar a composição contendo um composto pode variar. Desta maneira, por exemplo, os compostos podem ser usados como um profilático e podem ser administrados continuamente aos pacientes com uma propensão de desenvolver condições ou doenças a fim de evitar a ocorrência da doença ou condição. Os compostos e as composições podem ser administradas a um paciente durante ou assim que possível após o início dos sintomas. A administração dos compostos pode ser iniciada dentro das primeiras 48 horas do início dos sintomas, preferivelmente dentro das

primeiras 48 horas do início dos sintomas, mais preferivelmente dentro das primeiras 6 horas do início dos sintomas e, mais preferivelmente dentro de 3 horas do início dos sintomas. A administração inicial pode ocorrer por intermédio de qualquer via prática, tal como, por exemplo, uma injeção intravenosa, uma injeção de bolo, infusão de 5 minutos a cerca de 5 horas, uma pílula, uma cápsula, emplastro transdérmico, liberação bucal e outros ou combinação destes. Um composto é preferivelmente administrado assim que for praticável após o início de uma doença ou condição ser detectada ou suspeita e por uma duração de tempo necessário para o tratamento da doença, tal como, por exemplo, de cerca de 1 mês a cerca de 3 meses. A duração do tratamento pode variar para cada paciente e a duração pode ser determinada usando-se os critérios conhecidos. Por exemplo, o composto ou a formulação contendo o composto podem ser administrados por pelo menos 2 semanas, preferivelmente cerca de 1 mês a cerca de 5 anos e mais preferivelmente a partir de cerca de 1 mês a cerca de 3 anos.

Por meio de exemplo, as terapias que combinam os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), com inibidores de síntese de leucotrieno ou antagonistas do receptor de leucotrieno, atuam no mesmo ponto ou em outros no caminho de síntese de leucotrieno, se mostraram particularmente úteis para o tratamento de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno. Além disso, por meio de exemplo, as terapias que combinam compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), com inibidores de inflamação mostraram-se ser úteis tratar doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno.

Agentes Anti-Inflamatórios

Em uma outra forma de realização descrita neste, os métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno inclui a administração a um paciente de compostos,

composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com um agente anti-inflamatório que inclui mas não limitam-se a, arthrotec, asacol, auralgan, azulfidine, daypro, etodolac, ponstan, salofalk e solumedrol; agentes inflamatórios não esteroidais, por meio de exemplo, aspirina (BayerTM, BufferinTM), indometacina (IndocinTM), rofecoxib (VioxxTM), celecoxib (CelebrexTM), valdecoxib (BextraTM), diclofenaco, etodolac, cetoprofeno, Iodo, mobic, nabumetona, naproxen, piroxicam e corticoesteróides, por meio de exemplo, celestona, prednisona e deltasona. Os corticoesteróides não inibem diretamente a produção de leucotrieno, portanto, a co-dosagem com esteróides pode fornecer benefício anti-inflamatório adicional.

Por meio de exemplo, asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por eosinofilia pulmonar e hiperresponsividade das vias aéreas. Zhao et al., Proteomics, 4 de julho de 2005. Em pacientes com asma, os leucotrienos podem ser liberados a partir dos mastócitos, eosinófilos e basófilos. Os leucotrienos estão envolvidos na contração do músculo liso das vias aéreas, um aumento na permeabilidade vascular e secreções de muco e foram relatados atrair e ativar as células inflamatórias nas vias aéreas de asmáticos (Siegel et al., ed., Basic Neurochemistry, Molecular, Cellular and Medical Aspects, Sexta Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1999). Desta maneira, em uma outra forma de realização descrita neste, os métodos para o tratamento de doenças respiratórias incluem a administração a um paciente de compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com um agente anti-inflamatório.

Antagonistas do Receptor de Leucotrieno

Em uma outra forma de realização descrita neste, métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno incluem administrar a um paciente compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação

com antagonistas do receptor de leucotrieno incluindo, mas não limitado a, agonistas de receptor duplo CysLT₁/CysLT₂ e antagonistas de receptor CysLT₁. Em uma outra forma de realização descrita neste, os métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno inclui administrar a um paciente compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com um antagonista de receptor duplo CysLT₁/CysLT₂. Os antagonistas de receptor duplo CysLT₁/CysLT₂ inclui, mas não limita-se a, BAY u9773, Cuthbert et al EP 00791576 (publicado em 27 de agosto de 1997), DUO-LT (Galczenski et al, D38, Poster F4 presented at American Thoracic Society, Maio 2002) e Tsuji et al, Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003. Para um paciente particular, a formulação mais apropriada ou método de uso de tais tratamentos de combinação pode depender do tipo de distúrbio dependente de leucotrieno ou mediado por leucotrieno, o período de tempo em que o inibidor FLAP em que o inibidor de FLAP atua para tratar o distúrbio e o período de tempo em que o antagonista de receptor duplo CysLT₁/CysLT₂ atua para inibir a atividade de receptor de CysLT. Por meio de exemplo apenas, tais tratamentos de combinação podem ser usados para tratar um paciente que sofrem de distúrbios respiratórios.

Em uma outra forma de realização descrita neste, os métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno inclui administrar a um paciente compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com um antagonista receptor de CysLT₁. Os antagonistas de receptor de CysLT₁ incluem, mas não limitam-se a, Zafirlukast ("AccolateTM"), Montelukast ("SingulairTM"), Pranlukast ("OnonTM"), e derivados e análogos destes. Tais combinações podem ser usadas para o tratamento de distúrbio dependente de leucotrieno ou mediado por leucotrieno, incluindo distúrbios respiratórios.

A co-administração de um FLAP o inibidor de 5-LO descrito neste com um antagonista receptor de CysLT₁ ou um antagonista receptor de CysLT₁/CysLT₂ duplo pode ter benefício terapêutico sobre a acima do benefício derivado da administração de um FLAP ou inibidor de 5-LO ou um antagonista de CysLT₁R sozinho. No caso que a inibição substancial da produção de leucotrieno tem efeitos indesejáveis, inibição parcial deste caminho através da melhora dos efeitos do LTB₄ pró-inflamatório e cisteinil leucotrienos combinados com o bloco do receptor de CysLT₁ e/ou o bloco do receptor de CysLT₁/CysLT₂ duplo pode produzir benefícios terapêuticos substanciais úteis, particularmente contra doenças respiratórias.

Outras Terapias de Combinação

Em uma outra forma de realização descrita neste, os métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, tais como distúrbios proliferativos, incluindo câncer, compreende a administração a um paciente de compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com pelo menos um agente adicional selecionado do grupo que consiste de alemtuzumab, trióxido arsênico, asparaginase (peguilado ou não), bevacizumab, cetuximab, compostos com base em platina, tais como cisplatina, cladribina, daunorubicin/doxorubicin/idarubicin, irinotecan, fludarabina, 5-fluorouracila, gemtuzumab, metotrexato, Paclitaxel[™], taxol, temozolomida, tioguanina ou classes de medicamentos contendo hormônios (um antiestrogênio, um antiandrogênio ou análogos de hormônio que liberam gonadotropina, interferons, tais como alfa interferon, nitrogênio mostardas, tais como busulfan ou melfalan ou mecloretamina, retinóides, tais como tretinoína, inibidores de topoisomerase, tais como irinotecan ou topotecan, inibidores da tirosina cinase, tais como gefinitinib ou imatinib ou agentes para tratar sinais ou sintomas induzidos por tal terapia incluindo alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol.

Em uma outra forma de realização descrita neste, métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, tais como a terapia de órgãos ou tecidos ou células transplantadas, compreende a administração a um paciente de compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com pelo menos um agente adicional selecionado do grupo que consiste de azatioprina, um corticoesteróide, ciclofosfamida, ciclosporina, dacluzimab, micofenolato mofetila, OKT3, rapamicina, tacrolimus, timoglobulina.

Em uma outra forma de realização descrita neste, métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, tais como aterosclerose, compreende a administração a um paciente de compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com pelo menos um agente adicional selecionado do grupo que consiste de inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, estatinas em suas formas de ácido abertas lactonizadas ou diidróxi e sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres destes, que inclui, mas não limita-se a lovastatin; simvastatin; sinvastatina ácida aberta diidróxi, particularmente os sais de cálcio ou de amônio destes; pravastatina, particularmente o seu sal de sódio; fluvastatin, particularmente o seu sal de sódio; atorvastatin, particularmente o seu sal de cálcio; nisvastatina, também referido como NK-104; rosuvastatina); agentes que têm tanto efeitos que alteram os lipídeos quanto outras atividades farmacêuticas; inibidores da HMG-CoA sintase; inibidores da absorção de colesterol, tais como ezetimiba; inibidores da proteína de transferência de colesterol éster (CETP), por exemplo, JTT-705 e CP529, 414; inibidores da esqualeno epoxidase; inibidores da esqualeno sintetase (também conhecido como inibidores da esqualeno sintase); acil-coenzima A: inibidores de colesterol aciltransferase (ACAT) incluindo inibidores seletivos de ACAT-1 ou ACAT-2 bem como inibidores duplos de ACAT-1 e -2; inibidores da proteína de transferência

microssômica (MTP); probucol; niacina; sequestrantes de ácido bílico; indutores do receptor de LDL (lipoproteína de densidade baixa); inibidores da agregação de plaquetas, por exemplo, antagonistas do receptor do fibrinogênio IIb/IIIa de glicoproteína e aspirina; agonistas do receptor gama

5 ativado pelo proliferador de peroxissoma humano (PPAR γ), incluindo os compostos comumente referidos como glitazonas, por exemplo troglitazona, pioglitazona e rosiglitazona e incluindo aqueles compostos incluídos dentro da classe estrutural conhecida como tiazolidinodionas, bem como aqueles agonistas de PPAR γ fora da classe estrutural de tiazolidinadiona; os agonistas

10 de PPAR α , tais como o clofibrato, fenofibrato incluindo fenofibrato micronizado e gemfibrozila; α/γ agonistas duplos de PPAR, tais como 5-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]-2-metóxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-benzamida, conhecido como KRP-297; vitamina B6 (também conhecida como piridoxina) e os sais farmacêuticamente aceitáveis destes, tais como o

15 sal de HCl; vitamina B12 (também conhecido como cianocobalamina); ácido fólico ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster deste, tal como o sal de sódio e o sal de metilglucamina; vitaminas anti-oxidantes, tais como vitamina C e E e beta caroteno; beta-bloqueadoras; antagonistas de angiotensina II, tais como losartan; inibidores da enzima de conversão de angiotensina, tais como

20 enalapril e captopril; bloqueadores do canal de cálcio, tal como nifedipina e diltiazam; antagonistas endoteliais; agentes que intensificam a expressão de gene ABC₁; ligandos FXR e LXR incluindo tanto inibidores quanto antagonistas; compostos de bisfosfonatos, tais como alendronato sódico e inibidores da ciclooxigenase-2, tais como rofecoxib e celecoxib.

25 Em uma outra forma de realização descrita neste, os métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, tais como a terapia de acidente vascular cerebral, compreende a administração a um paciente de compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com pelo

menos um agente adicional selecionado de inibidores de COX-2; inibidores da sintase de óxido nítrico, tais como N-(3-(aminometil)benzil)acetamidina; inibidores da Rho cinase, tais como fasudil; antagonistas do tipo 1 da angiotensina II, incluindo candesartan, losartan, irbesartan, eprosartan, 5 telmisartan e valsartan; inibidores da glicogênio sintase cinase 3; bloqueadores do canal de sódio ou cálcio, incluindo crobenetina; inibidores da p38 MAP cinase, incluindo SKB 239063; inibidores da tromboxano AX-sintetase, incluindo isbogrel, ozagrel, ridogrel e dazoxiben; estatinas (inibidores da HMG CoA redutase), incluindo lovastatina, simvastatina, 10 sinvastatina ácida aberta de diidróxi, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, nisvastatina e rosuvastatina; neuroprotetores, incluindo, descontaminantes de radical livre, bloqueadores do canal de cálcio, antagonistas de aminoácido de excitação, fatores de desenvolvimento, antioxidantes, tais como edaravona, vitamina C, TROLOX™, citicolina e miniciclina e inibidores de astrócito reativos, tais como ácido (2R)-2-propiloctanóico; bloqueadores beta 15 andrenérgicos, tais como propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol e acebutolol; antagonistas do receptor de NMDA, incluindo memantina; antagonistas de NR2B, tais como traxoprodila; agonistas de 5-HT1A; antagonistas do receptor de fibrinogênio de plaqueta do 20 receptor, incluindo tirofiban e lamifiban; inibidores de trombina; antitrombóticos, tais como argatroban; agentes hipertensivos, tais como enalapril; vasodilatadores, tais como ciclandelato; antagonistas de nociceptina; antagonistas de DPIV; agonistas inversos de GABA 5 e moduladores de receptor de androgênio seletivo.

25 Em uma outra forma de realização descrita neste, os métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, tais como a terapia de fibrose pulmonar, compreende a administração a um paciente de compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com pelo

menos um agente adicional selecionado de agentes anti-inflamatórios, tais como corticoesteróides, azatioprina ou ciclofosfamida.

5 Em uma outra forma de realização descrita neste, métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, tais como a terapia contra cistite intersticial, compreende a administração a um paciente de compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com pelo menos um agente adicional selecionado de sulfóxido de dimetila, omalizumab, e polissulfato de pentosano.

10 Em uma outra forma de realização descrita neste, métodos para o tratamento de condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, tais como a terapia de distúrbios ósseos, compreende a administração a um paciente de compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste em combinação com pelo
15 menos um agente adicional selecionado do grupo que consiste de minerais, vitaminas, bisfonatos, esteróides anabólicos, hormônio de paratiróide ou análogos e inibidores de catepsina K.

Tratamento de condições ou doenças com base em leucotrieno usando-se Antagonistas do Receptor de CysLT₁/CysLT₂

20 De acordo com um outro aspecto, as composições e métodos aqui, são descritos projetados para a liberação de um antagonista do receptor duplo de CysLT₁/CysLT₂ para o bloqueio da atividade do receptor de CysLT. O termo “antagonista de CysLT” ou “antagonista do receptor de CysLT” ou “antagonista do receptor de leucotrieno” refere-se a uma terapia que diminui a
25 sinalização de CysLTs através dos receptores de CysLT. CysLT tipicamente refere-se a LTC₄, LTD₄ ou LTE₄. Os cisteinil leucotrienos são agentes constritores de músculo liso potentes, particularmente em sistemas respiratórios e circulatórios. Estes são mediados por intermédio de pelo menos dois receptores celulares, CysLT₁ e CysLT₂. O receptor de CysLT₁ e

- receptores de CysLT₂ são receptores ligados à proteína G com sete regiões transmembrana putativas e um domínio intracelular que interage com as proteínas G, Evans et al, Prostaglandins and Other Lipid Mediators, 68-69, p587-597, (2002). Exemplos de antagonistas de receptores duplos
- 5 CysLT₁/CysLT₂ são BAY u9773, Cuthbert et al EP 00791576 (publicado em 27 de agosto de 1997), DUO-LT (Galczenski et al, D38, Poster F4 presented at American Thoracic Society, Maio 2002) and Tsuji et al, Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003.

- Em certas formas de realização, os métodos para o tratamento
- 10 de doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno incluem administrar aos pacientes, compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos que compreende um antagonista do receptor de CysLT₁/CysLT₂. Por meio de exemplo, tais compostos, composições farmacêuticas ou medicamentos podem ser usados como o tratamento e/ou
- 15 prevenção de doenças respiratórias que incluem mas não limitam-se à asma estável crônica.

Métodos de Diagnóstico para a Identificação de Paciente

- A avaliação de “paciente responsivo ao leucotrienos” que pode ser selecionada para o tratamento com os compostos de qualquer um de
- 20 Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composições farmacêuticas ou medicamentos descritos neste que incluem compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou outros moduladores de FLAP, podem ser realizados usando-se técnicas e métodos descritos neste. Tais técnicas e métodos incluem, por meio de exemplo, a avaliação de
- 25 haplotipos genéticos (análise de genótipo), monitoração/medição de biomarcadores (análise de fenótipo), Monitoração/medição de marcadores funcionais (análise de fenótipo), que indicam a resposta do paciente aos moduladores conhecidos do caminho de leucotrieno ou qualquer combinação destes.

Análise de Genótipo: Polimorfismos de FLAP

O FLAP humano foi purificado e clonado e é uma proteína de membrana de 18 kilodaltons que é mais altamente expressado em neutrófilos humanos. O gene FLAP está localizado 13q12 e o gene foi ligado ao risco aumentado tanto para infarto do miocárdio quanto para acidente vascular cerebral em diversas populações. Diversos polimorfismos e haplotipos no FLAP que codifica o gene foi identificado em indivíduos (Pedido de Patente U. S. 2005113408; Sayers, Clin. Exp. Allergy, 33(8):1103-10, 2003; Kedda, et al., Clin. Exp. Allergy, 35(3):332-8, 2005). Os haplotipos de FLAP particulares foram ligados ao infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em diversas populações (Helgadóttir A et al. Nature Genet. 36:233-239 (2004); Helgadóttir 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). Previamente, os polimorfismos em certos genes foram demonstrados correlacionar com a responsividade às dadas terapias, por exemplo, a responsividade de cânceres à agentes quimioterapêuticos particulares (Erichsen, et al., Br. J. Cancer, 90(4):747-51, 2004; kullivan, et al., Oncogene, 23(19):3328-37, 2004). Portanto, os pacientes que estão sob consideração para o tratamento com os novos inibidores de FLAP descritos neste ou combinações de medicamento que incluem tais inibidores de FLAP novos, podem ser avaliados quanto à responsividade ao tratamento com base em seus polimorfismos de FLAP ou haplotipos.

Adicionalmente, os polimorfismos em qualquer um dos genes sintéticos ou sinalizadores dedicados ao caminho de leucotrieno podem resultar em um paciente que é mais responsivo ou menos responsivo à terapia moduladora de leucotrieno (FLAP ou inibidor de 5-LO ou antagonistas do receptor de leucotrieno). Os genes dedicados ao caminho de leucotrieno são 5-lipoxigenase, proteína ativadora da 5-lipoxigenase, LTA₄ hidrolase, LTC₄ sintase, receptor de LTB₄ 1 (BLT₁), receptor de LTB₄ 2 (BLT₂), receptor de

cisteinil leucotriene 1 (CysLT₁R), receptor de cisteinil leucotrieno 2 (CysLT₂R). Por exemplo, o gene 5-LO foi ligado à asma intolerante à aspirina e hiperresponsividade das vias aéreas (Choi HI et al. Hum Genet 114:337-344 (2004); Kim, SH et al. Allergy 60:760-765 (2005). As variantes genéticas na
5 região promotora de 5-LO foi mostrada a responsividade clínica a um inibidor de 5-LO em asmáticos (Drazen et al, Nature Genetics, 22, p168-170, (1999). O gene de LTC₄ sintase foi ligado à atopia e à asma (Moissidis I et al. Genet Med 7:406-410 (2005). O receptor de CysLT₂ foi ligado à asma e atopia (Thompson MD et al. Pharmacogenetics 13:641-649 (2003); Pillai SG et al.
10 Pharmacogenetics 14:627-633 (2004); Park JS et al. Pharmacogenet Genomics 15:483-492 (2005); Fukai H et al. Pharmacogenetics 14:683-690 (2004). Quaisquer polimorfismos em qualquer caminho de gene de leucotrieno ou combinação de polimorfismos ou haplotipos pode resultar na sensibilidade alterada do paciente à terapia focada na redução dos efeitos
15 patológicos de leucotrienos. A seleção de pacientes que devem responder melhor às terapias de modulador de leucotrieno descrita neste pode incluir o conhecimento de polimorfismos nos genes de caminho de leucotrieno e também conhecimento da expressão de mediadores conduzidos por leucotrieno. A seleção do paciente deve ser feita na base de genótipo do
20 caminho de leucotrieno apenas, fenótipo apenas (biomarcadores e marcadores funcionais) ou qualquer combinação de genótipo e fenótipo.

Um “haplotipo”, como descritos neste, refere-se a uma combinação de marcadores genéticos (“alelos”). Um haplotipo pode compreender um ou mais alelos (por exemplo, um haplotipo contendo um
25 SNP simples), dois ou mais alelos, três ou mais alelos, quatro ou mais alelos ou cinco ou mais alelos. Os marcadores genéticos são “alelos” particulares em “locais polimórficos” associados com FLAP. Uma posição de nucleotídeo em que mais do que uma sequência é possível em uma população é referido neste como um “local polimórfico”. Onde um local polimórfico é um nucleotídeo

simples em comprimento, o local é referido como um polimorfismo de nucleotídeo simples (“SNP”). Por exemplo, se em uma localização cromossômica particular, um membro de uma população tem uma adenina e um outro membros da população tem uma timina na mesma posição, então, esta posição é um local polimórfico e, mais especificamente, o local polimórfico é um SNP. Os locais polimórficos podem permitir diferenças nas seqüências com base em substituições ou anulações. Cada versão da seqüência com respeito ao local polimórfico é referido neste como um “alelo” do local polimórfico. Desta maneira, no exemplo prévio, o SNP permite tanto um alelo de adenina quanto um alelo de timina.

Tipicamente, uma seqüência de referência é referida a uma seqüência particular. Os alelos que diferem da referência são referidos como alelos “variante”. O termo “FLAP variante” como usado neste, refere-se a uma seqüência que difere de uma seqüência de FLAP de referência, mas é, de outra maneira, substancialmente similar. Os marcadores genéticos que realizam os haplotipos aqui, são variantes de FLAP descritas. Em certas formas de realização as variantes de FLAP são pelo menos cerca de 90% similares a uma seqüência de referência. Em outras formas de realização as variantes de FLAP são pelo menos cerca de 91% similares a uma seqüência de referência. Em outras formas de realização as variantes de FLAP são pelo menos cerca de 92% similares a uma seqüência de referência. Em outras formas de realização as variantes de FLAP são pelo menos cerca de 93% similares a uma seqüência de referência. Em outras formas de realização as variantes de FLAP são pelo menos cerca de 94% similares a uma seqüência de referência. Em outras formas de realização as variantes de FLAP são pelo menos cerca de 95% similares a uma seqüência de referência. Em outras formas de realização as variantes de FLAP são pelo menos cerca de 96% similares a uma seqüência de referência. Em outras formas de realização as variantes de FLAP são pelo menos cerca de 97% similares a uma seqüência

de referência. Em outras formas de realização as variantes de FLAP são pelo menos cerca de 98% similares a uma sequência de referência. Em outras formas de realização as variantes de FLAP são pelo menos cerca de 99% similares a uma sequência de referência.

5 Adicionalmente, em certas formas de realização as variantes de FLAP diferem da sequência de referência por pelo menos um base, enquanto em outras formas de realização as variantes de FLAP diferem da sequência de referência por pelo menos duas bases. Em outras formas de realização as variantes de FLAP diferem da sequência de referência por pelo menos três bases e ainda em outras formas de realização as variantes de FLAP diferem da sequência de referência por pelo menos quatro bases.

10 As variantes adicionais podem incluir mudanças eu afetam um polipeptídeo, por exemplo, o polipeptídeo de FLAP. O polipeptídeo codificado por uma sequência de nucleotídeo de referência é o polipeptídeo de “referência” com uma sequência de aminoácido de referência particular e polipeptídeos codificados por alelos variantes são referidos como polipeptídeos “variantes” com sequências de aminoácido variantes. As diferenças da sequência de ácido nucléico de FLAP, quando comparadas com uma sequência de nucleotídeo de referência; podem incluir a inserção ou a

15 anulação de um nucleotídeo simples ou de mais do que um nucleotídeo, resultando em uma mudança de estrutura; A mudança de pelo menos um nucleotídeo, que resulta em uma mudança no aminoácido codificado; a mudança de pelo menos um nucleotídeo, resultante da geração de códon de interrupção prepaturo; a anulação de diversos nucleotídeos, resultando em

20 uma anulação de um ou mais aminoácidos codificados pelos nucleotídeos; a inserção de um ou diversos nucleotídeos, tais como por recombinação desigual ou conversão genética, resultando em uma interrupção da sequência; duplicação de toda ou de parte de uma sequência; transposição ou uma redistribuição de uma sequência de nucleotídeo, como descrito em detalhes

25

acima. Tais mudanças de seqüências alteram o polipeptídeo codificado por um ácido nucléico de FLAP. Por exemplo, se a mudança na seqüência de ácido nucléico causa uma mudança de estrutura, a mudança de estrutura pode resultar em uma mudança nos aminoácidos codificados e/ou pode resultar na
5 geração de um códon de interrupção prematuro, causando a geração de um polipeptídeo truncado.

Por meio de exemplo, um polimorfismo associado com uma suscetibilidade ao infarto do miocárdio (MI), síndrome coronária aguda (ACS), o acidente vascular cerebral ou doença oclusiva arterial periférica (PAOD) pode ser uma mudança sinônima em um ou mais nucleotídeos (isto
10 é, uma mudança que não resulta em uma mudança na seqüência de aminoácido). Um tal polimorfismo pode, por exemplo, alterar locais de união, diminuir ou aumentar os níveis de expressão, afetar a estabilidade ou transporte de mRNA ou, de outra maneira, afetar a transcrição ou tradução do
15 polipeptídeo. Os haplotipos descritos abaixo são observados mais freqüentemente em indivíduos com MI, ACS, acidente vascular cerebral ou PAOD do que em indivíduos sem MI, ACS, acidente vascular cerebral ou PAOD. Portanto, estes haplotipos podem ter valor preditivo para detectar a suscetibilidade ao MI, ACS, acidente vascular cerebral ou PAOD em um
20 indivíduo.

Diversas variantes do gene de FLAP foi relatado correlacionar-se com a incidência de infarto do miocárdio em pacientes (Hakonarson, JAMA, 293(18):2245-56, 2005), mais marcadores de gene de FLAP relatadamente associados com o risco de desenvolver asma foram
25 descritos na Patente U. S. N° 6.531.279. Os métodos para identificar as variantes da seqüência de FLAP são descritos, por exemplo, na Publicação U. S. N° 2005/0113408 e na patente U. S. N° 6,531,279, incorporado neste por referência em sua totalidade.

Por meio de exemplo apenas, um haplotipo associado com

uma suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral compreendem marcadores SG13S99, SG13S25, SG13S377, SG13S106, SG13S32 e SG13S35 no local de 13q12-13. Ou a presença dos alelos T, G, G, G, A e G em SG13S99, SG13S25, SG13S377, SG13S106, SG13S32 e SG13S35, respectivamente (o haplotipo B6), é o diagnóstico de suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Ou um haplotipo associado com a suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral compreendem marcadores SG13S99, SG13S25, SG13S106, SG13S30 e SG13S42 no local 13q12-13. Ou a presença dos alelos T, G, G, G e A em SG13S99, SG13S25, SG13S106, SG13S30 e SG13S42, respectivamente (o haplotipo B5), é diagnóstico de suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Ou um haplotipo associado com a suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral compreendem marcadores SG13S25, SG13S106, SG13S30 e SG13S42 no local 13q12-13. Ou a presença dos alelos G, G, G e A em SG13S25, SG13S106, SG13S30 e SG13S42, respectivamente (o haplotipo B4), é diagnóstico de suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Ou um haplotipo associado com a suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral compreendem marcadores SG13S25, SG13S106, SG13S30 e SG13S32 no local de 13q12-13. Ou a presença dos alelos G, G, G e A em SG13S25, SG13S106, SG13S30 e SG13S32, respectivamente (o haplotipo Bs4), é diagnóstico de suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Em tais formas de realização a pouco descritas, os pacientes que estão sob consideração para o tratamento com compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou combinações de medicamento descritas neste que incluem os compostos de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), podem ser avaliadas quanto à responsividade potencial ao tratamento com os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II),

com base em tais haplotipos.

Por meio de exemplo apenas, um haplotipo associado com uma suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral compreendem marcadores SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 e SG13S32 no local 13q12-13. Ou a presença dos alelos T, G, T, G e A em SG13S99, SG13S25, SG13S114, SG13S89 e SG13S32, respectivamente (o haplotipos AS), é diagnóstico de suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Ou um haplotipo associado com a suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral compreendem marcadores SG13S25, SG13S114, SG13S89 e SG13S32 no local 13q12-13. Ou a presença dos alelos G, T, G e A em SG13S25, SG13S114, SG13S89 e SG13S32, respectivamente (o haplotipo A4), é diagnóstico de suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Em tais formas de realização a pouco descritas, pacientes que estão sob consideração para o tratamento com compostos de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou combinações de medicamento descritas neste que incluem os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), podem ser avaliados quanto à responsividade potencial para o tratamento com os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), com base em tais haplotipos.

A detecção de haplotipos pode ser realizada por métodos conhecidos na técnica para detectar as seqüências em locais polimórficos e, portanto, os pacientes podem ser selecionados usando-se a seleção de genótipo de FLAP, 5-LO ou outros polimorfismos de gene de caminho de leucotrieno. A presença ou a ausência de polimorfismos de gene de caminho de leucotrieno ou haplotipo podem ser determinados por vários métodos, incluindo, por exemplo, uso de amplificação enzimática, análise de polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição, seqüenciamento de ácido nucléico, análise eletroforética de ácido nucléico do indivíduo ou de

qualquer combinação destes. Em certas formas de realização, a determinação de um SNP ou haplotipo pode identificar pacientes que responderão a ou obterão benefício de, tratamento com compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Por meio de exemplo, métodos de diagnóstico quanto à suscetibilidade ao infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em um indivíduo, compreende a determinação da presença ou ausência de certos polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs) ou de certos haplotipos, em que a presença do SNP ou o haplotipo é diagnóstico de suscetibilidade a infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

10

Análise de Fenótipo: Biomarcadores

Pacientes que estão sob consideração para o tratamento com os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) neste ou combinações de medicamento descritas neste que incluem os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), podem ser avaliados para a responsividade potencial ao tratamento com base em fenótipos de biomarcador inflamatório conduzido por leucotrieno.

Avaliação de paciente com base em fenótipos biomarcadores inflamatórios conduzidos por leucotrieno podem ser usados como uma alternativa ou este pode ser complementar à avaliação do paciente pela detecção do haplotipo do gene do caminho de leucotrieno. O termo “biomarcador” como usado neste refere-se a uma característica em que pode ser medido e avaliado com um indicador de processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas farmacológicas para intervenção terapêutica. Deste modo um biomarcador pode ser qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido no corpo ou seus produtos, e que podem influenciar ou prever a incidência de resultado ou doença. Os biomarcadores podem ser classificados em marcadores de exposição, efeito, e susceptibilidade. Os biomarcadores podem ser pontos finais fisiológicos, por meio de exemplo, a pressão sanguínea ou estes podem ser pontos finais

analíticos, por meio de exemplo, concentrações de glicose ou colesterol sanguíneos. As técnicas, usadas para monitorar e/ou medir os biomarcadores incluem, mas não limitam-se a, RMN, 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, seqüenciamento de peptídio/proteína, seqüenciamento de ácido nucléico, técnicas eletroforese, imuno-ensaios, imuno manchamento, hibridização in-situ, hibridização in-situ por fluorescência, PCR, rádio-imuno ensaios, e enzima-imuno ensaios. Os poliformismos de nucleotídeos simples (SNPs) também foram usados para a identificação de biomarcadores para propensão de certas doenças e também suscetibilidade ou responsividade aos medicamentos tais como agentes quimioterapêuticos e agentes antivirais. Estas técnicas ou qualquer combinação destas, podem ser usadas para avaliação de pacientes para doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, em que tais pacientes podem ser benéficamente tratados com compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) neste ou combinações de medicamentos descritos neste que incluem compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II).

Por meio de exemplo apenas, os pacientes podem ser selecionados para tratamento com compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou combinações de medicamentos descritos neste que incluem de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), pela avaliação por biomarcadores sanguíneos inflamatórios intensificados tal como, mas não limitado à LTB_4 , LTC_4 , LTE_4 , mieloperoxidase (MPO), eosinófilo peroxidase (EPO), proteína C-reativa (CRP), molécula de adesão intracelular solúvel (sICAM), proteína quimioatraente de monócito (MCP-1), proteína inflamatória de monócito (MIP-1 α), interleucina-6 (IL-6), a interleucina 4 (IL-4) de ativadores da célula TH2 T, e IL-13 e outras citocinas inflamatórias estimuladas. Em certas

formas de realização, os pacientes com doenças respiratórias inflamatórias, que incluem, mas não limitam-se a, asma e COPD ou com doenças cardiovasculares, são selecionados como aqueles mais prováveis de serem
5 qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), usando-se um painel de biomarcadores inflamatórios conduzidos por leucotrieno.

Análises de Fenótipo: Marcadores Funcionais

Os pacientes que estão sob consideração para o tratamento com os compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou
10 Fórmula (G-II) ou combinações de medicamentos descritos neste que incluem compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), podem ser avaliados pela resposta de moduladores conhecidos do caminho de leucotrieno. A avaliação de pacientes pela avaliação de marcadores funcionais como indicadores de uma resposta de pacientes para moduladores conhecidos
15 do caminho de leucotrieno podem ser usados como uma alternativa ou este pode ser complementar à avaliação do paciente pela detecção do haplotipo do gene do caminho de leucotrieno (análises de genótipo) e/ou monitoração/medições de fenótipos de biomarcadores inflamatórios conduzidos por leucotrieno. Os marcadores funcionais podem incluir, mas
20 não limitam-se a, qualquer característica física associada com a condição ou doença dependendo de leucotrieno ou conhecimento de regimes de tratamento com medicamento correntes ou passados.

Por meio de exemplo apenas, à avaliação do volume e/ou função do pulmão pode ser usado como um marcador funcional para doenças
25 ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, tais como doenças respiratórias. Os testes da função do pulmão podem ser usados para avaliar pacientes, com tais doenças ou condições dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno, para tratamento usando compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou

composições farmacêuticas ou medicamentos que incluem compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Tais testes incluem, mas não limitam-se a, avaliação de volumes e capacidades do pulmão, tal como volume tidal, volume reverso inspiratório, volume reverso expiratório, volume residual, capacidade inspiratória, capacidade residual funcional, capacidade vital, capacidade total do pulmão, volume respiratório por minuto, ventilação alveolar, capacidade vital determinada, e capacidade ventilatória. Os métodos de medições de volumes e capacidades do pulmão incluem, mas não limitam-se a, curva do volume de fluxo expiratório máximo, volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1), razão de fluxo expiratório de pico. Além disso, outros testes de função do pulmão usados como marcadores funcionais para avaliação de paciente descritos neste incluem, mas não limitam-se a, força do músculo respiratório, pressão inspiratória máxima, pressão expiratória máxima, pressão transdiafragmática, distribuição de ventilação, teste de nitrogênio de respiração simples, lavagem de nitrogênio pulmonar; e transferência de gás.

Adicionalmente, o conhecimento de um regime de tratamento passado ou correntes de pacientes podem ser usados como uma marcador funcional para assistir a avaliação de pacientes para tratamento de condições e doenças dependentes de leucotrieno usando compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composições farmacêuticas ou medicamentos que incluem compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II). Por meio de exemplo apenas, tais regimes de tratamentos podem incluir tratamento passado ou corrente usando zileuton(ZyfloTM), montelukast (SingulairTM), pranlukast (OnonTM), zafirlukast (AccolateTM).

Também, os pacientes que estão sob consideração para o tratamento com compostos descritos neste ou combinações de medicamentos descritos neste que incluem compostos de qualquer um de Fórmula (G),

Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), podem ser avaliados por marcadores funcionais que incluem, mas não limitam-se ao recrutamento de eosinófilo e/ou basófilo e/ou neutrófilo e/ou monócito e/ou célula dendrítica e/ou linfócito reduzido, secreção da mucosa diminuída, edema da mucosa diminuída e/ou broncodilatação aumentada.

Os métodos para a identificação de um paciente em necessidade de tratamento para condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno e métodos de tratamentos não limitantes exemplares são mostrado na Figura 12, Figura 13 e Figura 14, em que uma amostra do paciente é analisada e a informação obtida é usada para identificar possíveis métodos de tratamentos. Este é esperado que uma pessoa habilitada na técnica usará esta informação em conjunção com outra informação do paciente, que inclui mas não limita-se uma idade, peso, sexo, dieta, e condição médica, para escolher um método de tratamento. Este também é esperado que parte da informação será dado um peso particular no processo de decisão. Em certas formas de realização, a informação obtida a partir dos métodos de diagnósticos descritos acima e qualquer outra informação do paciente, que inclui mas não limita-se uma idade, peso, sexo, dieta, e condição médica, são incorporados em um algoritmo usado para elucidar um método de tratamento, em que cada parte da informação será dado um peso particular no processo de decisão.

Em certas formas de realização uma amostra do paciente é analisada por haplotipos de gene de leucotrieno, por meio de exemplo apenas, haplotipos de FLAP, e a informação obtida identifica um paciente em necessidade de tratamento usando vários métodos de tratamentos. Tais métodos de tratamentos incluem, mas não limitam-se a, administrar uma quantidade terapêutica eficaz de um composto compostos de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto compostos de qualquer um de

Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), administrar uma quantidade terapêutica eficaz de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou

5 Fórmula (G-II), em combinação com uma quantidade terapêutica eficaz de um antagonista receptor de leucotrieno (por meio de exemplo, antagonista CysLT₁/CysLT₂ ou antagonista CysLT₁) ou administrar uma quantidade terapêutica eficaz de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que

10 inclui um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), em combinação com uma quantidade terapêutica eficaz de um outro agente anti-inflamatório. Em outras formas de realização uma amostra do paciente é analisada por haplotipos de gene de leucotrieno, por meio de exemplo apenas, haplotipos de FLAP e/ou biomarcadores de

15 fenótipos e/ou resposta de marcadores funcionais de fenótipo por agentes de modificação de leucotrieno. Os pacientes podem então ser tratados usando vários métodos de tratamentos. Tais métodos de tratamentos incluem, mas não limitam-se a, administrar uma quantidade terapêutica eficaz de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II)

20 ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), administrar uma quantidade terapêutica eficaz de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), em combinação com uma quantidade terapêutica eficaz

25 de um antagonista receptor de leucotrieno (por meio de exemplo, antagonista CysLT₁/CysLT₂ ou antagonista CysLT₁) ou administrar uma quantidade terapêutica eficaz de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II) ou composição farmacêutica ou medicamento que

inclui um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), em combinação com uma quantidade terapêutica eficaz de um outro agente anti-inflamatório. Ainda, em outras formas de realização uma amostra do paciente é analisada por haplotipos de gene de leucotrieno, por meio de exemplo apenas, haplotipos de FLAP, e biomarcadores de fenótipos, e resposta de marcadores funcionais de fenótipo por agentes de modificação de leucotrieno. Os pacientes podem então ser tratados usando vários métodos de tratamentos. Tais métodos de tratamentos incluem, mas não limitam-se a, administrar uma quantidade terapêutica eficaz de um inibidor de FLAP ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um inibidor de FLAP, administrar uma quantidade terapêutica eficaz de um inibidor de FLAP ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um inibidor de FLAP, em combinação com uma quantidade terapêutica eficaz de um antagonista receptor de leucotrieno (por meio de exemplo, antagonista CysLT₁/CysLT₂ ou antagonista CysLT₁) ou administrar uma quantidade terapêutica eficaz de um inibidor de FLAP ou composição farmacêutica ou medicamento que inclui um inibidor de FLAP, em combinação com uma quantidade terapêutica eficaz de um outro agente anti-inflamatório.

Kits/Artigos de Fabricação

Para o uso nas aplicações terapêuticas descritos neste, kits artigos de fabricação também são descritos neste. Tais kits podem compreender um carregador, uma embalagem ou recipiente que é compartimentalizado para receber um ou mais recipientes tais como frascos, tubos, e outros, cada um recipiente(s) que compreende um dos elementos separados a serem usados em um método descritos neste. Recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas, e tubos de teste. Os recipientes podem ser formados a partir de uma variedade de materiais tais como vidro ou plástico.

Por exemplo, o recipiente(s) podem compreender um ou mais compostos descritos neste, opcionalmente em uma composição ou em

combinação com um outro agente como divulgado neste. O recipiente(s) opcionalmente tem uma porta de acesso estéril (por exemplo o recipiente, pode ser um saco de solução intravenosa ou um frasco tendo uma tampa perfurável por uma agulha de injeção hipodérmica). Tais kits opcionalmente
5 que compreendem um composto com uma descrição de identificação ou rótulo ou instruções relacionadas para o uso nos métodos descritos neste.

Um kit tipicamente poderá compreender um ou mais recipientes adicionais, que cada um ou mais dos vários materiais (tais como reagentes, opcionalmente em forma concentrada e/ou dispositivos) desejados
10 a partir de um ponto de vista comercial e usuário para o uso de um composto descrito neste. Exemplos não limitantes de tais materiais incluem, mas não limitam-se à, tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas; carregador, embalagem, recipiente, rótulos de frasco e/ou tubos que listam e/ou instruções para o uso, e inserções de embalagens com instruções para o uso. Uma série
15 de instruções também será tipicamente incluídas.

Um rótulo pode ser em ou associado com o recipiente. um rótulo pode ser em um recipiente quando letras, números ou outras características que formam um rótulos que são ligadas, moldadas ou gravadas no recipiente por si só; um rótulo por ser associado com um recipiente quando
20 este é apresentado sem um receptáculo ou carregador que também segura o recipiente, por exemplo, como uma inserção de embalagem. Um rótulo pode ser usado para indicar que os recipientes também são usados para uma aplicação terapêutica específica. o rótulo também pode indicar direções para o uso dos conteúdos, tais como nos métodos descritos neste.

25 EXEMPLOS

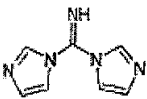
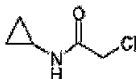
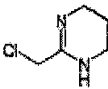
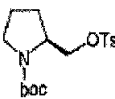
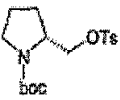
Estes exemplos são fornecidos para ilustrar apenas o propósito e não para limitar o escopo das reivindicações fornecidas neste.

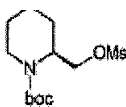
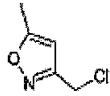
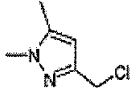
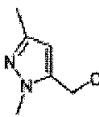
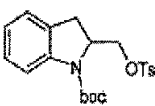
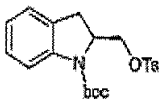
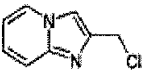
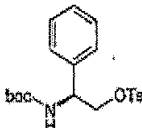
Preparação de intermediários usados na síntese de compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I), Fórmula (G-II)

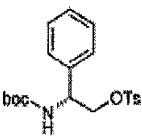
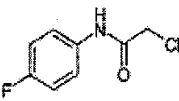
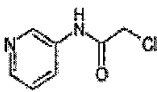
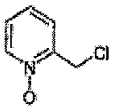
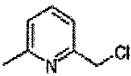
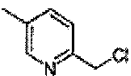
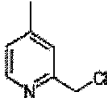
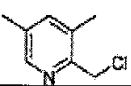
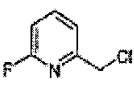
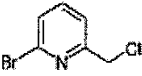
5 Materiais de partida e intermediários usados na síntese de compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II) são comercialmente disponíveis ou podem ser sintetizados pelo métodos sintéticos conhecidos na técnica ou descritos neste. A preparação de intermediários, tais como, por exemplo, aqueles mostrados na Tabela 6, que são usados neste e não comercialmente disponíveis é descrito abaixo. Outros intermediários não especificamente mencionados neste e usados nas sínteses de compostos da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e Fórmula (G-II), podem ser preparados usando os métodos descritos neste ou conhecido na técnica.

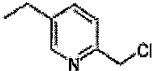
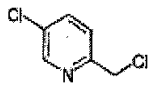
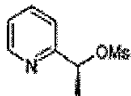
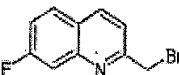
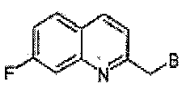
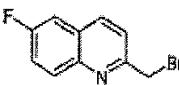
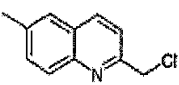
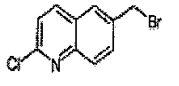
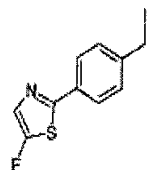
10

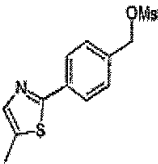
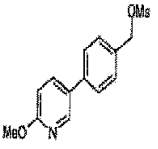
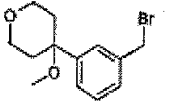
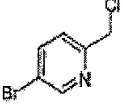
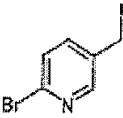
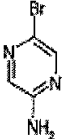
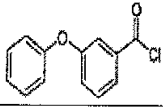
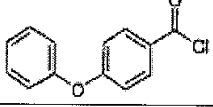
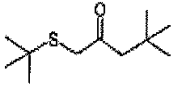
Tabela 6: Intermediários usados na síntese de compostos da Fórmula (G), Fórmula (GI) e Fórmula (GII)

Composto #	Estrutura	Nome do Composto	Método para preparação
Int-5		-(Di-imidazol-1-il)-metilenoamina	Via 8, Etapa 1
Int-10		éster terc-butilico do ácido 3-Bromometil-azetidino-1-carboxílico	Via 1, Etapas 1-3a SM: ácido 3-Azetidino-carboxílico (Sigma Aldrich)
Int-19		2-Cloro-N-ciclopropil-acetamida	Via 2, Etapa 1 SM: Ciclopropilamina (Sigma Aldrich)
Int-20		cloridreto de 2-Clorometil-1,4,5,6-tetraidro-pirimidina	Via 3, Etapas 1-2 SM: Cloro-acetonitrila (Sigma Aldrich)
Int-21		éster terc-butilico do ácido (S)-2-(Tolueno-4-sulfonil-oximetil)-pirrolidino-1-carboxílico	Via 1, Etapa 3c SM: (S)-(-)-1-(terc-Butoxicarbonil)-2-pirrolidinometanol (Sigma Aldrich)
Int-22		éster terc-butilico do ácido (R)-2-(Tolueno-4-sulfonil-oxietil)-pirrolidino-1-carboxílico	Via 1, Etapa 3c SM: (R)-(+)-1-(terc-Butoxicarbonil)-2-pirrolidinometanol (Sigma Aldrich)

Int-23		éster terc-butilico do ácido (S)-2-metanossulfoniloximetil-piperidino-1-carboxílico	Via 1, Etapa 3d SM: 1-Boc-(S)-2-piperidinometanol (Chem
Int-24		éster (S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetílico do ácido tolueno-4-sulfônico	Via 1, Etapa 3c SM: (S)-(+)-5-(Hidroximetil)-2-pirrolidinona (Sigma Aldrich)
Int-25		éster (R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetílico do ácido Tolueno-4-sulfônico	6-27 - Via 1, Etapa 3c SM: (R)-(-)-5-(Hidroximetil)-2-pirrolidinona (Acros Organics)
Int-27		cloridreto de 3-Clorometil-5-metil-isoxazol	Via 4, Etapa 4 SM: (5-Metilisoxazol-3-il)metanol (Acros Organics)
Int-28		cloridreto de 3-Clorometil-1,5-dimetil-1H-pirazol	Via 4, Etapa 4 SM: (1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (Acros Organics)
Int-29		cloridreto de 5-clorometil-1,3-dimetil-1H-pirazol	Via 4, Etapa 4 SM: (1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)metanol (Acros Organics)
Int-30		éster terc-butilico do ácido 2-(Tolueno-4-sulfonil-oximetil)-2,3-diidro-indol-1-carboxílico	Via 1, Etapas 1-3c SM: Ácido indolino-2-carboxílico (Sigma Aldrich)
Int-31		éster terc-butilico do ácido (S)-2-(Tolueno-4-sulfoniloximetil)-2,3-diidro-indol-1-carboxílico	Via 1, Etapas 1, 3c SM: (S)-(+)-2-Indolinametanol (Sigma Aldrich)
Int-32		2-Clorometil-imidazo[1,2-a]piridina	Via 4, Etapa 4 SM: Imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetanol (Acros Organics)
Int-33		éster (S)-2-terc-butoxi-carbonilamino-2-fenil-etílico do ácido Tolueno-4-sulfônico	Via 1, Etapas 1, 3c SM: (S)-(+)-2-Fenilglicinol (Sigma Aldrich)

Int-34		éster (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etílico do ácido Tolueno-4-sulfônico	Via 1, Etapa 3c SM: (R)-(-)-N-(terc-Butoxicarbonil)-2-fenilglicinol (Sigma Aldrich)
Int-38		2-Cloro-N-(4-fluorofenil)-acetamida	Via 2, Etapa 1 SM: 4-Fluoroanilina (Sigma Aldrich)
Int-39		2-Cloro-N-piridin-3-il-acetamida	Via 2, Etapa 1 SM: 3-Aminopiridina (Sigma Aldrich)
Int-44		2-Clorometil-piridin-1-ol	Via 4, Etapa 1 SM: cloridreto de 2-Clorometil-piridina (Sigma Aldrich)
Int-45		cloridreto de 2-Clorometil-6-metil-piridina	Via 4, Etapa 4 SM: 6-Metil-2-piridinametanol (Sigma Aldrich)
Int-46		cloridreto de 2-Clorometil-5-metil-piridina	Via SM: 2,5-Lutidina Etapas 1-4 (Sigma Aldrich)
Int-47		cloridreto de 2-Clorometil-4-metil-piridina	Via 4, Etapas 1-4 SM: 2,4-Lutidina (Sigma Aldrich)
Int-48		cloridreto de 2-Clorometil-3-metil-piridina	Via 4, Etapas 1-4 SM: 2,3-Lutidina (Sigma Aldrich)
Int-49		cloridreto de 2-Clorometil-3,5-dimetil-N-piridina	Via 4, Etapas 1-4 SM: 2,3,5-Colidina (Sigma Aldrich)
Int-50		cloridreto de 2-Clorometil-6-fluoro-piridina	Via 5, Etapa 3c SM: 2-Fluoro-6-metilpiridina (Oakwood Product)
Int-51		cloridreto de 2-Clorometil-6-bromo-piridina	Via 4, Etapa 4 SM: (6-Bromo-piridin-2-il)-metanol (Sigma Aldrich)

Int-52		2-Clorometil-5-etil-piridina	Via 4, Etapas 1-4 SM: 5-Etil-2-metilpiridina (Sigma Aldrich)
Int-53		2-Clorometil-5-cloro-piridina	Via 1, Etapa 2; Via 4, Etapa 4 SM: ácido 5-Cloropiridino-2-carboxílico (Matrix Scientific)
Int-54		éster (S)-1-piridin-2-il-etílico do ácido metanossulfônico	Via 1, Etapa 3 SM: (R)-alfa-Metil-2-piridinometanol de (Sigma Aldrich)
Int-55		éster (R)-1-piridin-2-il-etílico do ácido metanossulfônico	Via 1, Etapa 3 SM: (S)-alpha-Metil-2-piridinometanol (Sigma Aldrich)
Int-57		2-Bromometil-7-fluoro-quinolina	Via 5, Etapa 3ª SM: 7-fluoro-2-metil-quinolina (Sigma Aldrich)
Int-58		2-Bromometil-6-fluoro-quinolina	Via 5, Etapa 3ª SM: 6-fluoro-2-etilquinolina (Sigma Aldrich)
Int-59		2-Clorometil-6-metil-quinolina	Via 4, Etapas 1-4 SM: 2,6-Dimetilquinolina (Sigma Aldrich)
Int-60		2-Cloro-6-bromometil-quinolina	Via 5, Etapas 1-3a SM: cloreto de Cinamoila (Sigma Aldrich) e p-toluidina (Sigma Aldrich)
Int-71		5-Fluoro-2-(4-iodometil-fenil)-tiazol	Via 6, Etapa 1-2a; Via 1, Etapa 3b

Int-72		éster 4-(5-metil-tiazol-2-il)-benzílico do ácido metanossulfônico	Via 6, Etapa 1-2b; Via 1, Etapa 3d
Int-73		éster 4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzílico do Ácido metanossulfônico	Via 6, Etapa 1; Via 1, Etapa 3d
Int-74		4-(3-Bromometil-fenil)-4-metóxi-tetraidro-pirano	Via 9, Etapa 1; Via 5, Etapa 3a
Int-75		5-Bromo-2-clorometil-piridina	Via 4, Etapa 4 (5-Bromo-piridin-2-il)-metanol (Biofine International)
Int-76		2-Bromo-5-iodometil-piridina	Via 1, Etapa 3b (6-Bromo-piridin-3-il)-metanol (Biofine International)
Int-118		5-Bromo-pirazin-2-ilamina	Via 5, Etapa 3b SM: Aminopirazina (Lancaster)
Int-135		cloreto de 3-Fenóxi-benzoila	Via 7, Etapa 1 SM: ácido 3-Fenóxi-benzóico (Sigma Aldrich)
Int-136		cloreto de 4-Fenóxi-benzoila	Via 7, Etapa 1 SM: ácido 4-fenóxi-benzóico (Sigma Aldrich)
Int-140		1-terc-Butilsulfanil-4,4-dimetil-pentan-2-ona	Via 10, Etapas 1-2

Via 1:

Etapa 1: Proteção de BOC (Int-10)

ácido 3-Azetidinocarboxílico (Sigma Aldrich, 0,25 g, 2,5 mmol) foi dissolvido em tBuOH (5ml) e 1N de NaOH (2,7 ml, 2,7 mmol).

5 Bicarbonato de terc butila (0,59 g, 2,7 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi diluída com água, acidificada levemente ao pH 4 com 1N de HCl, e a mistura foi extraída com EtOAc até todos os produtos serem removidos a partir de camadas aquosas por tingimento de ninidrina. As camadas orgânicas combinadas
10 foram secadas, filtradas e concentradas para dar o produto desejado.

Etapa 2: Redução de borano (Int-10)

Ácido a partir da etapa 1 (0,7 g, 3,5 mmol) foi dissolvido em THF e esfriado a 0°C sob N₂. Complexo de borano-THF foi adicionado à solução, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A
15 reação foi esfriada a 0°C e extinta com água. A mistura foi extraída 3 vezes com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O material bruto foi filtrado através de um tampão de gel de sílica e eluído com EtOAc para dar o composto desejado.

Etapa 3a: Formação de Brometo de Br₂ (Int-10)

20 Trifenilfosfina (1,7 g, 6,5 mmol) foi dissolvido em DMF e esfriado a 0°C. Bromo (0,31 ml, 5,9 mmol) como adicionado levemente, e a solução foi agitada por 30 minutos. Álcool a partir da Etapa 2 (0,32 g, 2,0 mmol) foi adicionado em DMF e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com água, extraída 3 vezes
25 com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O material bruto foi filtrado através de um tampão de gel de sílica e eluído com EtOAc para dar o composto desejado.

Etapa 3b: Formação de Iodeto de I₂ (Int-73)

(6-Bromo-piridin-3-il)-metanol (0,5g, 2,7 mmol) foi dissolvido

em tolueno (20 ml).

Trifenilfosfina (0,9 g, 3,5 mmol) e imidazol (0,4 g, 6,0 mmol) foram adicionados, seguidos pela solução de iodo (0,88 g, 3,5 mmol) em tolueno às gotas. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos, e então vertida em Na_2CO_3 aquoso saturado. A camada orgânica foi lavada com tiosulfato de sódio aquoso, água, e então secada em MgSO_4 , filtrada, e concentrada. O material bruto foi purificado em gel de sílica (Gradiente de EtOAc:hexanos) para dar o produto desejado.

Etapa 3c: Tosilação (Int-21)

(S)-(-)-1-(terc-Butoxicarbonil)-2-pirrolidinametanol (1,0 g, 5,0 mmol) foi dissolvido em piridina (3 ml), e cloreto de tolueno sulfonila (1,0 g, 5,5 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, e diluída com água e extraído com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado em gel de sílica (0 a 10% de EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado.

Etapa 3d: Mesilação (Int-55)

(R)-alfa-Metil-2-piridinametanol (1,0 g, 8,1 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 ml) e esfriado a 0°C . Trietilamina (1,7 ml, 12,2 mmol) foi adicionado, seguido pelo cloreto de metanossulfonila (0,66 ml, 8,4 mmol) às gotas. A reação foi agitada por 30 minutos, e então diluída com CH_2Cl_2 , lavada com água, secada em MgSO_4 , filtrada, e concentrada para obter o produto desejado.

Via 2:

Etapa 1: Formação de amida (Int-19)

Ciclopropilamina (0,35 ml, 5,0 mmol) e Trietilamina (0,7 ml, 5,1 mmol) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (10 ml). A reação foi esfriada a -10°C e cloreto de cloro acetila (0,4 ml, 5,0 mmol) foi adicionado às gotas. A reação foi agitada a -10°C por 1 hora, e então em temperatura ambiente por 2

horas, seguido por uma extinção com água. As camadas aquosas foram extraídas com CH_2Cl_2 , e as camadas orgânicas foram secadas, filtradas e concentradas para dar o produto desejado.

Via 3:

5 Etapa 1: Formação de imina (Int-20)

Cloroacetonitrila (0,5 g, 6,6 mmol) foi dissolvido em Et_2O (10 ml) e esfriado a 0°C . EtOH (0,43 ml, 7,3 mmol) foi adicionado, seguido pelo 4N de HCl em 1,4-dioxano (15 ml, 59,6 mmol). A reação foi agitada a 0°C por 4 dias, e então concentrada para dar o produto desejado como um sólido branco.

10

Etapa 2: Ciclização (Int-20)

Imina da Etapa 1 (0,3 g, 2,0 mmol) foi dissolvido em EtOH (4 ml) e esfriado a 0°C . 1,3-Diaminopropano (0,17 ml, 2,0 mmol) foi adicionado, seguido pelo $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,35 ml, 2,0 mmol). A reação foi agitada a 0°C por 2 horas, e então 4N de HCl em 1,4-dioxano (0,5 ml, 2 mmol) foi adicionado. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para dar o produto desejado.

15

Via 4:

Etapa 1: Oxidação de mCPSA (Int-46)

20 2,5-Lutidina (5,0 g, 46,7 mmol) foi dissolvido em CHCl_3 (125 ml) e esfriado a 0°C . ácido m-Cloroperoxibenzóico (70%; 13,9 g, 55,2 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com Na_2CO_3 aquoso saturado, secada em Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada para dar o produto desejado.

25

Etapa 2: Acetilação (Int-46)

O N-óxido da Etapa 1 (46,7 mmol) foi dissolvido em anidrido acético (25 ml) e aquecido até o refluxo a 100°C por uma hora. A mistura foi esfriada em temperatura ambiente, e etanol (46,7 mmol) foi levemente adicionado para extinção da reação. A solução foi evaporada até a secura e

purificada em gel de sílica para dar o produto desejado.

Etapa 3: Hidrólises (Int-46)

Acetato da Etapa 2 (46,7 mmol) foi dissolvido em concentrado HCl (20 ml) e refluxo por 1 hora. A reação foi esfriada e evaporada até secura
5 para dar um sólido laranja, que foi usado diretamente na próxima reação.

Etapa 4: Formação de cloreto de SOCl_2 (Int-46)

Álcool da Etapa 3 (1,0 g, 8,1 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionila (3ml) e agitada em temperatura ambiente por 30 minutos sob N_2 . A mistura foi evaporada até secura para dar o produto desejado como um sal de
10 cloridreto, que foi usado diretamente em reações subseqüentes.

Via 5:

Etapa 1: Condensação (Int-60)

p-Toluidina (10 g, 60,0 mmol) e Trietilamina (8,4 ml, 60,3 mmol) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (200 ml) em temperatura ambiente.
15 Cloreto de cinamoila (6,5 g, 60,7 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada por 1 hora. A reação foi lavado com água, secada, filtrada, e concentrada. Ao resíduo foi adicionado cloreto de alumínio (5 g, 37,5 mmol), que foi aquecido puro. Após 45 minutos, o gelo foi adicionado para formar um precipitado. A
mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O precipitado
20 foi então filtrado e dissolvido em CH_2Cl_2 , lavado com IN de HCl, salmoura, secado em MgSO_4 , filtrado, e concentrado. O resíduo foi recristalizado de etanol para dar o produto quinolinona desejado.

Etapa 2: Formação de cloreto de POCl_3 (Int-60)

Quinolinona da Etapa 1 (3,12 g, 19,6 mmol) foi aquecido a
25 90°C em POCl_3 (10 ml). Uma vez que nenhum material de partida permaneceu, a reação foi esfriada e concentrada. O resíduo foi diluído com EtOAc e NaHCO_3 aquoso saturado, e as camadas aquosas foram extraídas com EtOAc. Os orgânicos combinados foram secados, filtrados e concentrados para dar o produto cloroquinolina.

Etapa 3a: Formação de brometo de NBS (Alquila) (Int-60)

Quinolina da Etapa 2 (19,6 mmol) foi aquecido a 80°C por 1 hora em benzeno (200 ml) com NBS (3,6 g, 20,2 mmol) e peróxido de benzoila catalítico. A mistura de reação foi concentrada e purificada em gel de sílica para dar o produto desejado.

Etapa 3b: Formação de brometo de NBS (Arila) (Int-118)

2-Aminopirazina (4 g, 42 mmol) foi dissolvido em água (2 ml) e DMSO (70 ml), e NBS (7,5 g, 42 mmol) foi adicionado durante 1 hora a 0°C. A reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi vertida em gelo e extraída 4 vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com Na₂CO₃ a 5%, água, e salmoura, secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado em gel de sílica para dar o produto desejado.

Etapa 3c: Formação de cloreto de NCS (Int-50)

2-Fluoro-6-metilpiridina (1,11 g, 10 mmol), NCS (2,0 g, 15 mmol), e peróxido de benzoila catalítico foram dissolvidos em benzeno e aquecido até refluxo durante a noite. A reação foi concentrada e diluída com água e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, secada, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado em gel de sílica para dar o produto desejado.

Via 6:

Etapa 1: Ligação de Suzuki (Int-71)

Para ácido (4-Hidroximetilfenil)borônico (Combi-Blocks; 1,0 g, 6,6 mmol) em DME/H₂O (16 ml, 2:1) foi adicionado 2-bromoTiazol (1,2 g, 7,2 mmol) e K₂CO₃ (2,7 g, 19,7 mmol). A reação foi desgaseificada com N₂ por 20 minutos. Pd(PPh₃)₄ (0,76 g, 0,7 mmol) foi adicionado e a reação ainda foi desgaseificada por 10 minutos. A reação foi então aquecida a 90°C durante a noite sob N₂. LCMS confirmou a formação do produto. A reação foi dividida em água e EtOAc e as camadas aquosas foram extraídas duas vezes

com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO_4 , filtradas, concentradas, e purificadas em gel de sílica (Gradiente de EtOAc:hexanos) para dar o produto desejado.

Etapa 2a: Alquilação (Int-71)

5 Tiazol da Etapa 1 (0,35 g, 1,8 mmol) foi dissolvido em THF (15 ml) e esfriado a -78°C sob N_2 . n-Butil-lítio (1,6M; 4,6 ml, 7,3 mmol) foi adicionado às gotas, seguido pelo NFSi (1,2 g, 3,7 mmol). A reação foi extinta a -78°C com NH_4Cl aquoso saturado, e diluída com EtOAc e água.

10 As camadas aquosas foram extraídas duas vezes com EtOAc, e os orgânicos combinados foram secados em MgSO_4 , filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado em gel de sílica para dar o composto desejado.

Etapa 2b: Me-Alquilação (Int-72)

15 Tiazol da Etapa 1 (0,33 g, 1,7 mmol) foi dissolvido em THF (15 ml) e esfriado a -78°C sob N_2 . n-Butillítio (1,6M; 4,3 ml, 6,7 mmol) foi adicionado às gotas, seguido pelo iodometano (0,16, 2,6 mmol). A reação foi extinta a -78°C com NH_4Cl aquoso saturado, e diluída com EtOAc e água. As camadas aquosas foram extraídas duas vezes com EtOAc, e os orgânicos combinados foram secados em MgSO_4 , filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado em gel de sílica para dar o composto desejado.

20 Via 7:

Etapa 1: Formação de cloreto ácido (Int-135)

Ácido 3-Fenoxi-benzóico (0,50 g, 0,23 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 . Cloreto de oxalila (0,32 g, 0,25 mmol) foi adicionado, seguido pelo 1 a 2 gotas de DMF. A reação foi agitada em temperatura ambiente, e
25 então, concentrada para dar o cloreto ácido desejado.

Via 8:

Etapa 1: Alquilação (Int-5)

Para imidazol (0,41 g, 6,0 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado bromoacetonitrila (0,21 g, 2,0 mmol), e a reação foi submetida a refluxo por

30 minutos. A mistura foi esfriada em temperatura ambiente e filtrada, e o filtrado foi concentrado para dar o produto desejado.

Via 9:

Etapa 1: Metilação (Int-74)

5 Para 4-m-Tolil-tetraidro-piran-4-ol (2,5 g, 13,0 mmol) em THE (50 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60%; 0,8 g, 20,0 mmol) em temperatura ambiente. Iodometano (1,25 ml, 20 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada por 1 hora. A mistura foi extinta com água, e as camadas aquosas foram extraídas com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas. O
10 resíduo foi purificado em gel de sílica para dar o composto desejado.

Via 10:

Etapa 1: Brometação

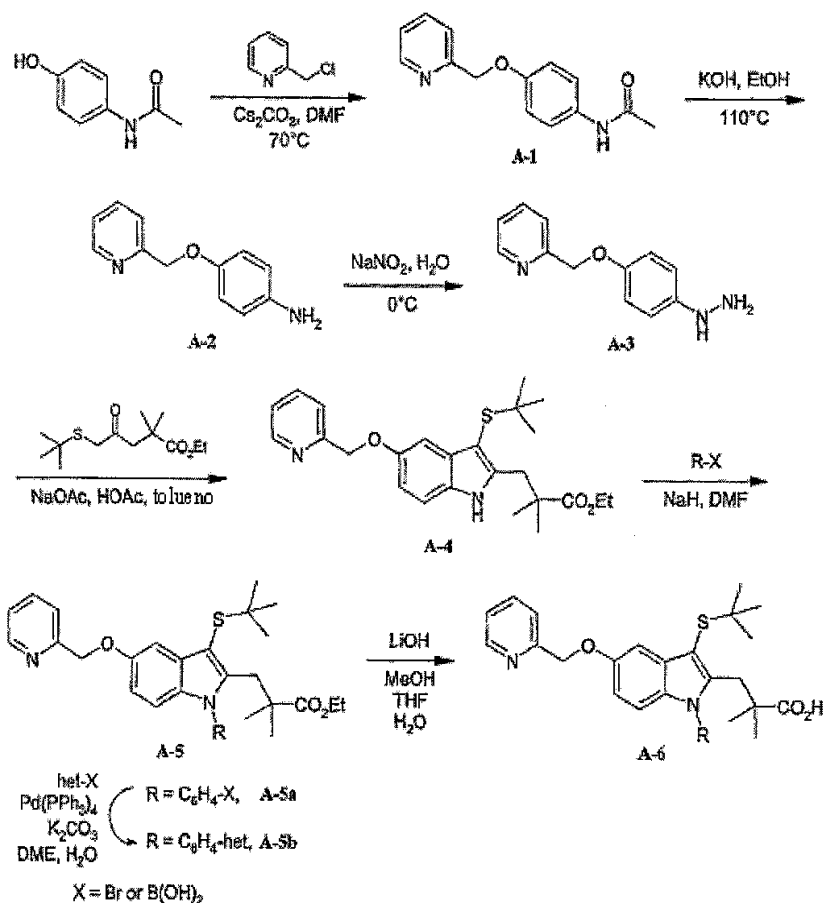
Para 4,4-Dimetil-pentan-2-ona (3,7 ml, 26,3 mmol) em MeOH
15 (2,8 ml) a 0°C foi adicionado Bromo (1,34 ml, 26,3 mmol) em uma única corrente. A reação foi aquecida levemente a 10°C por 30 minutos para iniciar a reação, e então agitada em temperatura ambiente por 15 minutos adicionais. A reação foi diluída com água e éter dietílico, e as camadas aquosas foram
extraídas com éter dietílico três vezes. As camadas orgânicas combinadas
20 foram secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas para dar o produto desejado como um líquido incolor.

Etapa 2: Adição de Tiol

Brometo da Etapa 1 (26,3 mmol) foi dissolvido em THE (50 ml), e a mistura foi esfriada a 0°C. 2-Metil-2-propanotiol (2,45 ml, 21,6
25 mmol) foi adicionado, seguido pelo Trietilamina (7,9 ml, 56,8 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas, então diluída com água. As camadas aquosas foram extraídas com éter dietílico, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas para dar o produto desejado.

Sínteses dos Composto da Fórmula (G), Fórmula (G-I) e
Fórmula (G-II)

Esquema A:



Exemplo 1: Preparação do Composto 1-2, Composto 2-19,
5 Composto 2-21, Composto 2-35, Composto 2-62, Composto 2-89, Composto
2-195, Composto 2-196, Composto 2-206, Composto 3-1, Composto 3-2,
Composto 3-3, Composto 3-4, Composto 3-5, e Composto 4-1.

Composto 1-2, Composto 2-19, Composto 2-21, Composto 2-
35, Composto 2-62, Composto 2-89, Composto 2-195, Composto 2-196,
10 Composto 2-206, Composto 3-1, Composto 3-2, Composto 3-3, Composto 3-
4, Composto 3-5, e Composto 4-1, foram preparados como resumido no
Esquema A. Um ilustrativo detalhado do Exemplo das condições de reação
mostrado no Esquema A é descrito pela síntese de ácido 3-[3-terc-

Butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 2-19).

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

Uma mistura de 4-acetamidofenol (Sigma-Aldrich; 73,6g),
5 cloridreto de 2-clorometilpiridina (80g) e carbonato de cézio (320g) em DMF (1L) foi agitado a 70°C por 2 dias. A mistura foi esfriada, vertida em água (2L) e extraída com EtOAc (6x). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄) e filtradas para dar um sólido castanho (A-1, 114g) que foi usado como tal na próxima etapa.

10

Etapa 2: Cloridreto de 4-(Piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina

A-1 (114g) foi dissolvido em EtOH (1L) e para este foi
adicionado KOH (50g) em água (200ml). A solução foi aquecida a 110°C por
2 dias, KOH (20g em 100 ml de água) foi adicionado e o aquecimento
continuado por ainda 2 dias. A solução foi esfriada, o EtOH foi removido em
15 vácuo e o resíduo dividido em EtOAc e água. Após extração da água com
EtOAc (3x), as camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas
(MgSO₄) e filtradas. Para esta solução foi adicionado HCl saturado em EtOAc
e um precipitado formado imediatamente. A coleção dos sólidos por filtração
seguido pela secagem sob vácuo fornece o composto do título (A-2, 95g)
20 como um sólido rosa.

Etapa 3: dicloridreto de [4-(Piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-hidrazina

A-2 (95g) foi dissolvido em água (1L) a 0°C e para este foi
adicionado NaNO₂ (26g) em água (100ml). O sal de diazônio foi deixado para
formar em 45 minutos e então foi vertido levemente em 15 minutos em uma
25 mistura agitada rapidamente de Na₂S₂O₄ (350g) em água (1L) e éter (1L) a
0°C. Agitação continuada 40 minutos e então a mistura foi tornada básica
usando KOH concentrado. Após a extração usando EtOAc (2x) as camadas
orgânicas foram lavadas com água, e então salmoura, secadas (MgSO₄) e
filtradas. Para esta solução foi adicionado HCl saturado em EtOAc e um

precipitado formado imediatamente. A coleção dos sólidos por filtração seguido pela secagem sob vácuo fornece o composto do título como um sólido castanho (A-3, 75g).

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

10 A-3 (75g), 5-(t-butiltio)-2,2-dimetil-4-oxo-pentanoato de etila (preparado de acordo com o procedimento descrito na Patente US 5.288.743 depositada em 22 de Fevereiro, 1994; 64g), NaOAc (40g) em tolueno (800ml) e HOAc (400ml) foi agitado em temperatura ambiente por 3 dias. A
15 mistura foi vertida em água e tornada básica com sólido Na_2CO_3 . A mistura foi extraída com EtOAc (3x), e então lavada com água (2x), salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada para dar um óleo vermelho-negro escuro. Cromatografia de coluna do líquido principal (gel de sílica empacotado em hexanos; eluição com hexano e então hexano-EtOAc 9:1 aumentando a 4:1)
deixando 68g do composto do título (A-4), como um sólido amarelo.

Etapa 5: Éster etílico do ácido 3-[3-terc-Butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

20 Éster etílico do ácido 3-[3-terc-Butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (A-4; 20,0g, 45,4mmol) foi dissolvido em DMF (150ml) e esfriado a -10°C sob N_2 .

Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral; 2,0g, 50,0mmol) foi adicionado em porções, e a reação foi agitada a -10°C por 45 minutos até a espuma desaparecer. Para esta solução marrom avermelhada
25 escura foi adicionado éster 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzílico do ácido metassulfônico (Int-72; 16,0g, 54,5mmol) em DMF às gotas. A reação foi então agitada a -10°C por 1 hora e deixada para aquecer levemente em temperatura ambiente. Após 16 horas, LCMS confirmou a formação do produto. A reação foi extinta com NH_4Cl saturado e diluída com éter metil

terc-butila (MTBE) e água. A fase aquosa foi extraída duas vezes com MTBE. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas, e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna para dar o produto desejado (A-5).

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

A-5 (21,5g, 33,7mmol) foi dissolvido em THE (100 ml) e MeOH (100 ml) e agitado até esta tornar-se uma solução clara. 3N de solução aquosa LiOH (56 ml, 168,5 mmol) foi adicionado e a reação foi

10 submetida a refluxo a 80°C por 2 horas. LCMS confirmou a formação do produto, de modo que a reação foi esfriada a temperatura ambiente e dividida em EtOAc e água. O pH da solução aquosa foi ajustado a pH 1 com 10% a HCl, e a fase aquosa foi extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas em MgSO_4 ,
15 filtradas, e concentradas para dar o ácido livre desejado (A-6).

Os dados de espectrometria de massa do Composto 1-2, Composto 2-19, Composto 2-21, Composto 2-35, Composto 2-62, Composto 2-89, Composto 2-195, Composto 2-196, Composto 2-206, Composto 3-1, Composto 3-2, Composto 3-3, Composto 3-4, Composto 3-5, e Composto 4-1
20 é mostrado nas Tabelas 1-4.

Notas:

Para o composto 1-2, etapa 6 não foi realizada.

Para o composto 2-62, após a Etapa 6, o 6-metoxi-piridin-3-il no precursor foi hidrolisado com hidróxido de potássio para dar o 6-hidroxi-piridin-3-il no produto final.
25

Para o composto 2-89, durante a Etapa 6, o 5-fluorotiazolila no precursor foi também hidrolisado para dar o 5-metoxitiazolila no produto final.

Para o composto 2-195, após a Etapa 5, a reação de Suzuki da

ligação cruzada foi realizada para dar o Composto A-5b, como descrito no Exemplo 5, Etapa 2.

Para o composto 2-196, após a Etapa 5, a reação de Suzuki ligação cruzada foi realizada para dar o Composto A-5b, como descrito no
5 Exemplo 5, Etapa 2.

Para o composto 3-1, após a Etapa 5, a reação de Suzuki ligação cruzada foi realizada para dar o Composto A-5b, como descrito no Exemplo 5, Etapa 2.

Para o composto 3-2, após a Etapa 5, a reação de Suzuki
10 ligação cruzada foi realizada para dar o Composto A-5b, como descrito no Exemplo 5, Etapa 2.

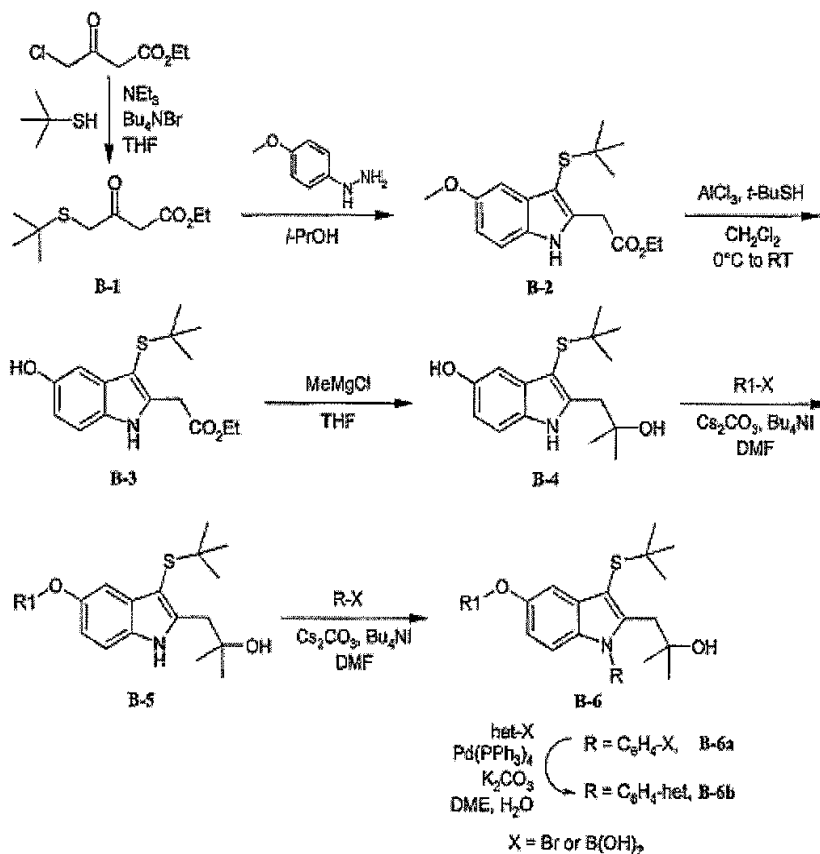
Para o composto 3-3, após a Etapa 5, a reação de Suzuki ligação cruzada foi realizada para dar o Composto A-5b, como descrito no Exemplo 5, Etapa 2.

15 Para o composto 3-4, após a Etapa 5, a reação de Suzuki ligação cruzada foi realizada para dar o Composto A-5b, como descrito no Exemplo 5, Etapa 2.

Para o composto 3-5, após a Etapa 5, a reação de Suzuki
ligação cruzada foi realizada para dar o Composto A-5b, como descrito no
20 Exemplo 5, Etapa 2.

Para o composto 4-1, i) durante a Etapa 1, a hidrazina 1-(4-isopropilfenil) foi usada no lugar de 4-metoxifenilidrazina, e 1-iodo-4-bromometilbenzeno foi usado no lugar do cloreto de 4-clorobenzila, ii) Etapas 3 e 4 não foram realizadas; o produto da Etapa 2 (C-2) foi usado diretamente
25 na Etapa 5, iii) após a hidrólise na Etapa 5, a reação de Suzuki ligação cruzada foi realizada para dar o composto final, como descrito no Exemplo 5, Etapa 2.

Esquema B:



Exemplo 2: Preparação do Composto 1-4, Composto 1-5, e Composto 1-6.

Composto 1-4, Composto 1-5, e Composto 1-6 foram preparados como resumido no Esquema B. Um ilustrativo detalhado dos Exemplo das condições de reação mostrado no Esquema B é descrito pela síntese de 1-[3-terc-Butilsulfanil-1-(4-cloro-benzil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol.

Etapa 1: Éster etílico do ácido 4-terc-Butilsulfanil-3-oxo-butírico

4-cloroacetoacetato de etila (7,5 ml, 51,9 mmol), 2-metil-2-propanotiol (5,6 ml, 49,7 mmol), trietilamina (10,8 ml, 77,4 mmol), e brometo de tetrabutílamônio catalítico foram dissolvidos em THF (250 ml) e agitado em temperatura ambiente durante a noite. Gel de sílica foi adicionado, e a

mistura foi concentrada e filtrada em um tampão de gel de sílica para obter o produto desejado (B-1), que foi usado sem purificação adicional.

Etapa 2: Éster etílico do ácido (3-terc-Butilsulfanil-5-metóxi-1H-indol-2-il)-acético

5 Cloridreto de 4-Metoxifenilidrazina (7,7 g, 44,1 mmol) e B-1 (7,4 g, 33,9 mmol) foram dissolvidos em 2-propanol (150 ml) e aquecido até refluxo por 24 horas. A mistura de reação foi concentrada e dividida em EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado. As camadas aquosas foram extraídas com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado em gel de sílica (0 a 30% de EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado (B-2).

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

15 Cloreto de alumínio (7,5 g 56,0 mmol) foi colocado em suspensão em terc-butiltiol (21 ml, 186,7 mmol) a 0°C. B-2 (6,0 g, 18,7 mmol) foi adicionado em CH₂Cl₂ (21 ml), e a reação foi deixada para aquecer em temperatura ambiente. Após 2 horas, a reação foi completada pela análise TLC, de modo que a solução vertida em gelo e acidificada com 10% de solução aquosa de HCl. As camadas aquosas foram extraídas três vezes com EtOAc, os orgânicos combinados foram secados em MgSO₄, filtrados, e concentrados para dar o produto desejado (B-3).

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

25 B-3 (2,2g, 7,0mmol) foi dissolvido em THE (70ml) e esfriado a 0°C. Cloreto de Metilmagnésio (3M; 14ml, 42,0mmol) foi adicionado às gotas, e a reação foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi extinta com NH₄Cl aquoso e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO₄, filtradas, concentradas, e purificadas em gel de sílica para dar o produto desejado (B-4).

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

Para B-4 (0,18g, 0,61mmol) em DMF (6ml) foi adicionado carbonato de césio (1,0g, 3,1 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, e então cloridreto de 2-clorometilpiridina (0,11g, 0,67mmol) e iodeto de tetrabutylamônio (0,05g, 0,13mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas adicionais. A reação foi dividida em água e éter dietílico, e as camadas aquosas foram extraídas com éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado em gel de sílica para dar o produto desejado (B-5).

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

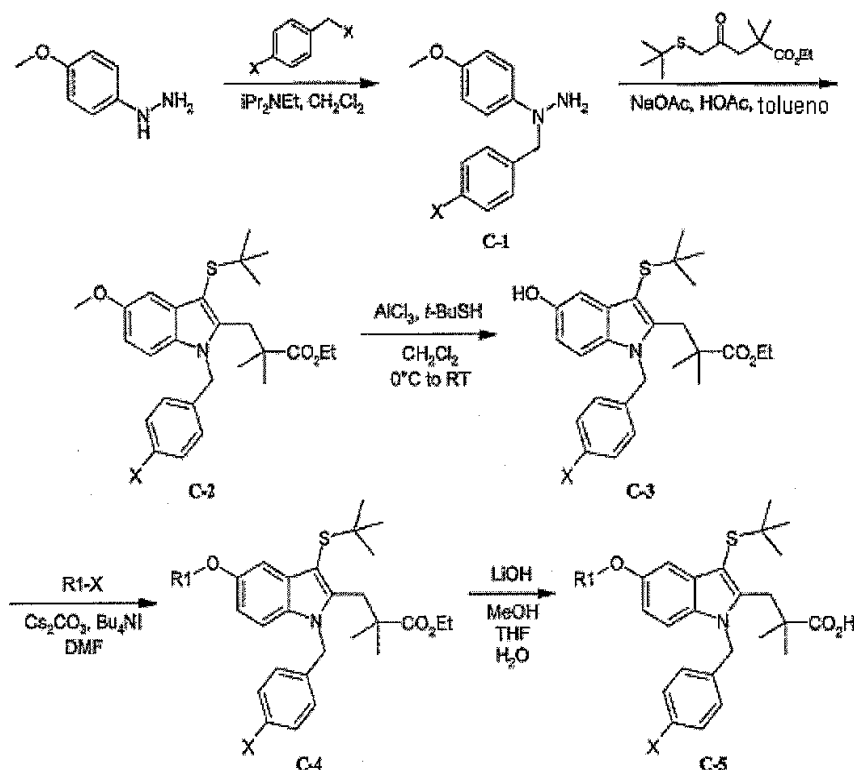
Para B-5 (0,05g, 0,13mmol) em DMF (3ml) foi adicionado carbonato de césio (0,21g, 0,65mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, e então 1-cloro-4-clorometilbenzeno (0,03g, 0,20mmol) e iodeto de tetrabutylamônio (0,05g, 0,13mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi dividida em água e EtOAc, e as camadas aquosas foram extraídas com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com água, secados em MgSO₄, filtrados, concentrados, e purificados em gel de sílica (Gradiente de EtOAc:hexanos) para dar o composto desejado (B-6).

Os dados de espectrometria de massa do Composto 1-4, Composto 1-5, e Composto 1-6, é mostrado nas tabelas 1-4.

Notas:

Para o composto 1-4, Composto 1-5, e Composto 1-6, após a Etapa 6, a reação de Suzuki ligação cruzada foi realizada para dar o Composto B-6b, como descrito no Exemplo 5, Etapa 2.

Esquema C:



Exemplo 3 (X=Cl): Éster terc-butílico do ácido (S)-2-[3-terc-Butilsulfanil-2-(2-carboxi-2-metil-propil)-1-(4-cloro-benzil)-1H-indol-5-iloximetil]-pirrolidino-1-carboxílico

Etapa 1: Cloridreto de N-(4-Cloro-benzil)-N-(4-metoxi-fenil)-hidrazina

Uma solução de Cloridreto de 4-Metoxifenilidrazina (10,0g, 57,3mmol), cloridreto de 4-clorobenzila (9,2g, 57,2mmol), brometo de tetrabutilamônio (3,7g, 11,5mmol), e diisopropiletilamina (20ml, 115mmol) em CH₂Cl₂ (250ml) foi agitado em temperatura ambiente por diversos dias. A mistura de reação foi diluída com água e a camada orgânica foi secada em MgSO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo foi absorvido em tolueno (200ml) e éter dietílico (100ml), e 1 equivalente de 4N de HCl em dioxano foi adicionado a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e então evaporado até secar para dar o produto desejado (C-1; X=Cl) como um sólido púrpura.

Etapa 2: Éster etílico do ácido 3-[1-(4-Cloro=benzil)-3-terc-Butilsulfanil-5-metoxi-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

C-1 (~16g, 57,3mmol), 5-(t-butiltio)-2,2-dimetil-4-oxo-pentanoato de etila (preparado de acordo com o procedimento descrito na
5 Patente US 5.288.743 depositada em 22 de Fevereiro, 1994; 14,8g, 57,3mmol), NaOAc (5,2g) em tolueno e HOAc (66ml) foi agitado em temperatura ambiente no escuro por 5 dias. A mistura foi dividida em EtOAc e água, e a camada orgânica foi agitada com NaHCO₃ sólido, filtrada, e evaporada. O resíduo foi purificado em gel de sílica (0 a 55% de CH₂Cl₂ em
10 hexanos), e o produto isolado foi recristalizado a partir de hexanos para dar o produto desejado (C-2; X=Cl).

Etapa 3: Éster etílico do ácido 3-[1-(4-Cloro-benzil)-3-terc-Butilsulfanil-5-hidroxi-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

Cloreto de alumínio (0,820g 6,15mmol) foi colocado em
15 suspensão em terc-butiltiol (1,8ml, 16 mmol) e esfriado a 0°C. C-2 (1,0g, 2,0mmol) foi adicionado em CH₂Cl₂ (2,4ml), e a reação foi deixada para aquecer em temperatura ambiente. Após 3 horas, a reação foi completada pela análise TLC, de modo que uma solução seja diluída com CH₂Cl₂ e lavada
com 10% de solução aquosa de HCl esfriado no gelo. As camadas aquosas
20 foram extraídas três vezes com CH₂Cl₂, os orgânicos combinados foram secados em MgSO₄, filtrados, e concentrados para dar o produto desejado (C-3; X=Cl) como uma espuma incolor.

Etapa 4: Éster terc-butilico do ácido (S)-2-[3-terc-Butilsulfanil-1-(4-cloro-benzil)-2-(2-etoxycarbonil-2-metil-propil)-1H-indol-
25 5-iloximetil]-pirrolidino-1-carboxílico

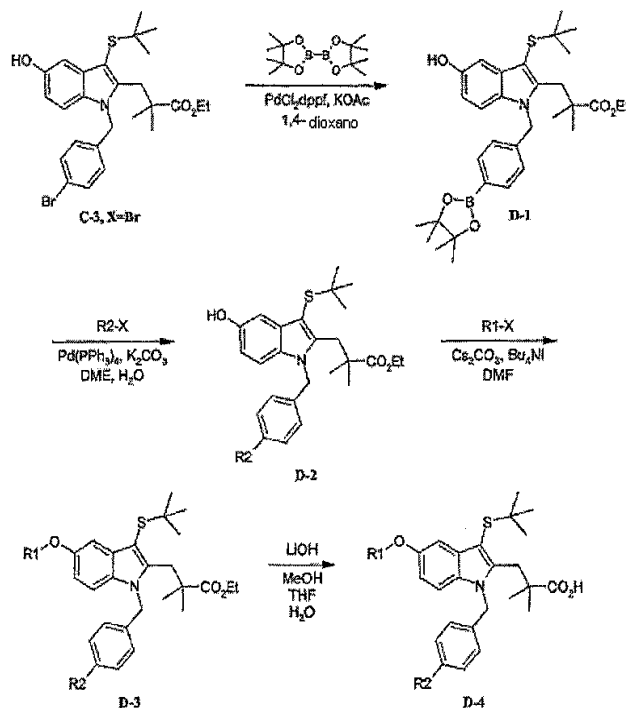
Para éster etílico do ácido 3-[1-(4-Cloro-benzil)-3-terc-Butilsulfanil-5-hidroxi-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (C-3; 0,5g, 1,05mmol) em DMF (2,5ml) foi adicionado N-BOC-(S)-2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)pirrolidina (0,39g, 1,10mmol), e Cs₂CO₃ (0,69g, 2,1mmol).

A reação foi agitada a 45°C por 2 horas, e então iodeto de potássio catalítico foi adicionado e a reação foi aquecida a 60°C durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com água, secada em Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado em gel de sílica (0 a 15% de EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado (C-4; X=Cl).

Etapa 5: Éster terc-butilico do ácido (S)-2-[3-terc-Butilsulfanil-2-(2-carboxi-2-metil-propil)-1-(4-cloro-benzil)-1H-indol-5-iloximetil]-pirrolidino-1-carboxílico (1-1)

O éster da Etapa 4 (0,16g, 0,26mmol) foi dissolvido em MeOH (1ml), THE (1ml), e água (1ml). Hidróxido de lítio (0,6g, 1,43mmol) foi adicionado, e a reação foi aquecida por 12 horas até nenhum material de partida ser visto pela síntese TLC. A reação foi diluída com água, acidificada ao pH 5 com ácido cítrico, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado em gel de sílica (0 a 40% de EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado (C-5; X=Cl).

Esquema D:(copiar as fórmulas da página 112) – dioxano



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

Composto 2-203, Composto 2-204, Composto 2-205; Composto 2-207, Composto 2-208, Composto 2-209, Composto 2-210, Composto 2-211, Composto 2-212, Composto 2-213, Composto 2-214, Composto 2-215, Composto 2-216, Composto 2-217, Composto 2-218, Composto 2-219, 5 Composto 2-220, Composto 2-221, Composto 2-222, Composto 2-223, Composto 2-224, Composto 2-225, Composto 2-226, Composto 2-227, Composto 2-228, Composto 2-229, Composto 2-230, Composto 2-231, Composto 2-232, Composto 2-233, Composto 2-234, e Composto 4-2, foram preparados como mostrado no Esquema D. Um ilustrativo detalhado do 10 Exemplo das condições de reação mostradas no Esquema D é descrito pela síntese de ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetilpropiónico (Composto 2-141).

Etapa 1: Éster etílico do ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5- 15 hidroxi-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

O fenol do Exemplo 3, Etapa 3 (C-3, X=Br; 35,0g, 67,5mmol), bis(pinacolato)diboro (Combi-Blocks; 25,0g, 98,4mmol), e KOAc (19,9g, 209,1mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (350ml) e desgaseificado com N₂ 20 por 30 minutos. PdCl₂dppf (2,5g, 3,1mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi desgaseificada em 30 minutos adicionais com N₂. A reação foi aquecida a 85°C durante a noite. A mistura de reação foi dividida em água e EtOAc, as camadas aquosas foram extraídas três vezes com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas 25 em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O material bruto foi purificado em gel de sílica (15% de EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado (D-1, 33,5g).

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

propiónico

D-1 (25,34g, 44,8mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (Combi-blocks; 10,9g, 70,3mmol), e K_2CO_3 (15,5g, 112,1mmol) foram dissolvidos em DME (300ml) e água (150ml) e desgaseificado com N_2 por 30 minutos. 5 $Pd(PPh_3)_4$ (1,6g, 1,4mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi desgaseificada com N_2 por 15 minutos adicionais. A solução foi aquecida a $80^\circ C$ durante a noite, e então esfriada em temperatura ambiente e diluída com EtOAc e água. As camadas aquosas foram extraídas 3 vezes com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas 10 em $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O material bruto foi purificado em gel de sílica (0 a 8% de EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado (D-2, 23,7g).

Etapa 3: Éster etílico do ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico 15

Para éster etílico do ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-hidroxi-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (D-2; 6,5g, 11,9mmol) em MeCN (75ml) foi adicionado 2-bromometil-6-fluoro-quinolina (3,14g, 13,1mmol), e Cs_2CO_3 (9,7g, 29,8mmol). A reação foi 20 agitada em temperatura ambiente durante a noite, após o que o LCMS mostrou que a reação completou-se. A mistura de reação foi dividida em EtOAc e água, as camadas aquosas foram extraídas com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado em gel de sílica (0 a 25% de EtOAc em hexanos) para 25 dar o produto desejado (D-3, 7,6g).

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

D-3 (6,58g, 9,3mmol) foi dissolvido em MeOH (36ml), THE

(75ml), e água (36ml). Hidróxido de lítio (2,42g, 57,7mmol) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 6,0°C por 6 horas até nenhum material de partida ser visto pela síntese TLC. A reação foi diluída com água, acidificada ao pH 5 com ácido cítrico, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas
5 foram lavadas com água, secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo foi triturado com EtOAc: hexano (9:1) durante a noite, e filtrado para dar o produto desejado (D-4, 5,9g).

Os dados de espectrometria de massa para o Composto 2-23, Composto 2-24, Composto 2-31, Composto 2-32, Composto 2-33, Composto
10 2-76, Composto 2-77, Composto 2-78, Composto 2-79, Composto 2-80, Composto 2-81, Composto 2-82, Composto 2-84, Composto 2-85, Composto 2-99, Composto 2-100, Composto 2-101, Composto 2-104, Composto 2-108, Composto 2-122, Composto 2-135, Composto 2-141, Composto 2-148, Composto 2-149, Composto 2-150, Composto 2-151, Composto 2-156,
15 Composto 2-183, Composto 2-184, Composto 2-188, Composto 2-189, Composto 2-190, Composto 2-191, Composto 2-192, Composto 2-193, Composto 2-197, Composto 2-198, Composto 2-199, Composto 2-200, Composto 2-201, Composto 2-202, Composto 2-203, Composto 2-204, Composto 2-205; Composto 2-207, Composto 2-208, Composto 2-209,
20 Composto 2-210, Composto 2-211, Composto 2-212, Composto 2-213, Composto 2-214, Composto 2-215, e Composto 4-2, é mostrado nas Tabelas 1-4.

Notas:

Para o Composto 2-33, durante a Etapa 3, o imidazol foi
25 também alquilada para dar o produto final.

Para o Composto 2-79, durante a Etapa 4, o éster etílico do precursor também foi hidrolisado para dar o ácido no produto final.

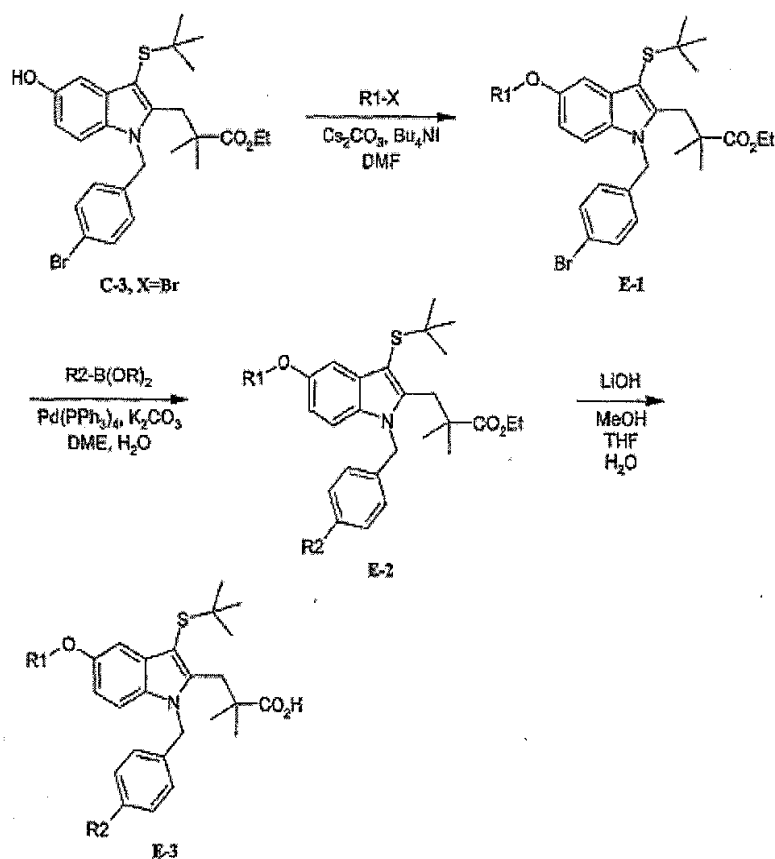
Para o Composto 2-80, após a Etapa 3, a cetona no precursor foi reduzido com boroidreto de sódio para dar o álcool no produto final.

Para o Composto 2-100, durante a Etapa 4, o 6-fluoropiridinila no precursor foi também hidrolisado para dar o 6-metoxipiridinila no produto final.

5 Para o Composto 2-104, após a Etapa 3, a reação de Suzuki ligação cruzada foi realizado no 6-bromopiridinila no precursor para dar o 6-ciclopropilpiridinila no produto final, como descrito no Exemplo 5, Etapa 2.

Para o Composto 4-2, Etapa 3 não foi realizada.

Esquema E:



Exemplo 5: Preparação do Composto 2-30, Composto 2-64,
10 Composto 2-73, Composto 2-87, Composto 2-88, Composto 2-97, Composto 2-107, e Composto 2-121.

Composto 2-30, Composto 2-64, Composto 2-73, Composto 2-87, Composto 2-88, Composto 2-97, Composto 2-107, e Composto 2-121, foram preparados como mostrado no Esquema E. Um ilustrativo detalhado do

Exemplo das condições de reação mostradas no Esquema E é descrito pela síntese de ácido 3-[3-terc-Butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-73).

- 5 Etapa 1: Éster etílico do ácido 3-[1-(4-Bromo-benzil)-3-terc-Butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

10 Para éster etílico do ácido 3-[1-(4-Bromo-benzil)-3-terc-Butilsulfanil-5-hidroxi-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (C-3; 0,25g, 0,48mmol) em DMF (2ml) foi adicionado cloridreto de 2-clorometil-5-metil-piridina (0,13g, 0,72mmol), Cs₂CO₃ (0,39g, 1,21mmol), e iodeto de tetrabutilamônio catalítico.

15 A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, após o que o LCMS mostrou que a reação completou-se. A mistura de reação foi dividida em EtOAc e água, as camadas aquosas foram extraídas com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O material bruto foi purificado em gel de sílica (0 a 15% de EtOAc em hexanos) para dar um produto desejado adicional (E-1, 0,30g).

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

25 E-1 (0,06g, 0,10mmol), ácido 2-metoxi-piridino-5-borônico (0,02g, 0,14mmol), e K₂CO₃ (0,03g, 0,24mmol) foram dissolvidos em DME (1ml) e água (0.5ml) e desgaseificado com N₂ por 10 minutos. Pd(PPh₃)₄ (0,01g, 0,01mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi desgaseificada com N₂ por 10 minutos adicionais. A solução foi aquecida a 80°C por 4 horas, e então esfriado em temperatura ambiente e diluída com EtOAc e água. As camadas aquosas foram extraídas 3 vezes com EtOAc, as camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas. O material bruto foi purificado em gel de sílica (0 a 50% de EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado (E-2).

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

10 E-2 (0,22g, 0,31mmol) foi dissolvido em MeOH (0,1ml), THE (0,1ml), e água (0,1ml). Hidróxido de lítio, solução aquosa de 1N (0,1ml) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 60°C por 4 horas até nenhum material de partida ser visto por LCMS. A reação foi diluída com água e EtOAc, acidificada ao pH 5 com ácido cítrico, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas para dar o produto desejado (F-4).

15 Os dados de espectrometria de massa para o Composto 2-30, Composto 2-64, Composto 2-73, Composto 2-87, Composto 2-88, Composto 2-97, Composto 2-107, e Composto 2-121, é mostrado na Tabela 1-4.

Notas:

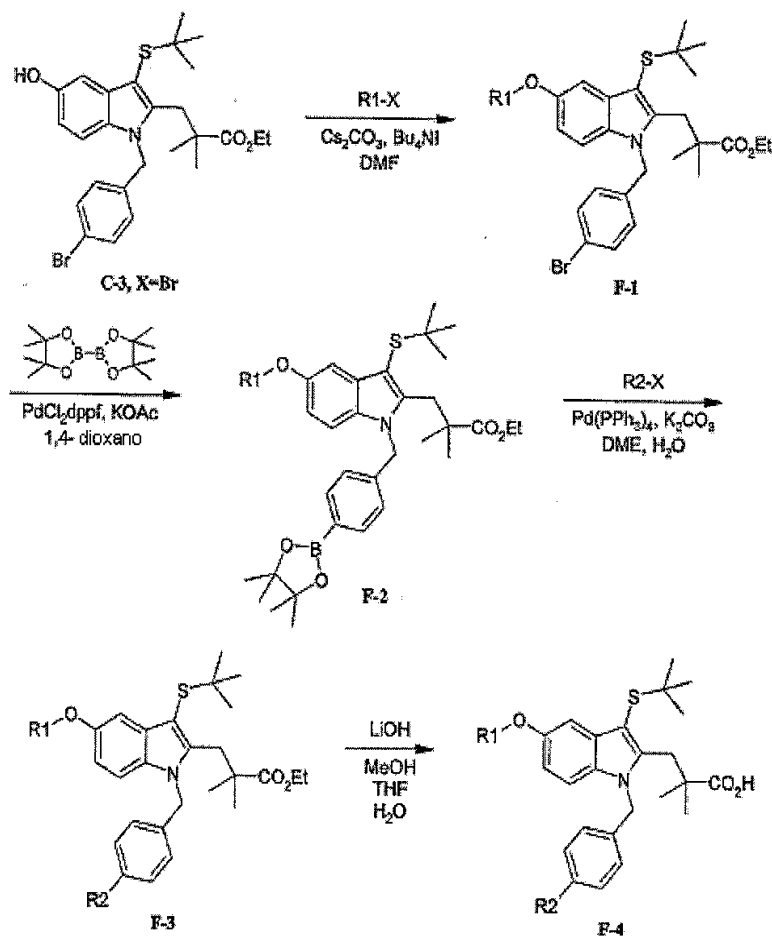
20 Para o Composto 2-64, Etapas 2 e 3 foram realizadas na ordem reversa.

Para o Composto 2-87, durante a Etapa 3, o 5-cianopiridila no precursor foi também hidrolisado para dar o 5-carbamoilpiridila no produto final.

Para o Composto 2-88, Etapas 2 e 3 foram realizadas na ordem reversa.

25 Para o Composto 2-97, durante a Etapa 3, o 6-cianopiridila no precursor foi também hidrolisado para dar o 6-carbamoilpiridila no produto final.

Esquema F:



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

Composto 2-131, Composto 2-136, Composto 2-137, Composto 2-138,
 Composto 2-139, Composto 2-140, Composto 2-142, Composto 2-143,
 Composto 2-144, Composto 2-145, Composto 2-146, Composto 2-147,
 Composto 2-157, Composto 2-158, Composto 2-159, Composto 2-160,
 5 Composto 2-161, Composto 2-162, Composto 2-164, Composto 2-165,
 Composto 2-166, Composto 2-167, Composto 2-168, Composto 2-169,
 Composto 2-171, Composto 2-172, Composto 2- 173, Composto 2-174,
 Composto 2-175, Composto 2-176, Composto 2-177, Composto 2-178,
 Composto 2-179, Composto 2-180, Composto 2-181, Composto 2-182,
 10 Composto 2-185, Composto 2-186, e Composto 2-187.

Composto 2-1, Composto 2-2, Composto 2-3, Composto 2-4,
 Composto 2-5, Composto 2-6, Composto 2-7, Composto 2-17, Composto 2-
 18, Composto 2-20, Composto 2-34, Composto 2-39, Composto 2-41,
 Composto 2-43, Composto 2-47, Composto 2-55, Composto 2-65, Composto
 15 2-67, Composto 2-68, Composto 2-90, Composto 2-91, Composto 2-92,
 Composto 2-93, Composto 2-94, Composto 2-95, Composto 2-96, Composto
 2-98, Composto 2-102, Composto 2-103, Composto 2-105, Composto 2-106,
 Composto 2-109, Composto 2-110, Composto 2-111, Composto 2-112,
 Composto 2-113, Composto 2-114, Composto 2-115, Composto 2-116,
 20 Composto 2-117, Composto 2-118, Composto 2-119, Composto 2-120,
 Composto 2-125, Composto 2-126, Composto 2-127, Composto 2-128,
 Composto 2-129, Composto 2-130, Composto 2-131, Composto 2-136,
 Composto 2-137, Composto 2-138, Composto 2-139, Composto 2-140,
 Composto 2-142, Composto 2-143, Composto 2-144, Composto 2-145,
 25 Composto 2-146, Composto 2-147, Composto 2-157, Composto 2-158,
 Composto 2-159, Composto 2-160, Composto 2-161, Composto 2-162,
 Composto 2-164, Composto 2-165, Composto 2-166, Composto 2-167,
 Composto 2-168, Composto 2-169, Composto 2-171, Composto 2-172,
 Composto 2- 173, Composto 2-174, Composto 2-175, Composto 2-176,

Composto 2-177, Composto 2-178, Composto 2-179, Composto 2-180, Composto 2-181, Composto 2-182, Composto 2-185, Composto 2-186, e Composto 2-187, foram preparados como mostrado no Esquema F. Um ilustrativo detalhado do Exemplo das condições de reação mostradas no

5 Esquema F é descrito pela síntese de ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-140).

Etapa 1: Éster etílico do ácido 3-[1-(4-Bromo-benzil)-3-terc-Butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-

10 propiónico

Para éster etílico do ácido 3-[1-(4-Bromo-benzil)-3-terc-Butilsulfanil-5-hidroxi-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (C-3; 2,0g, 3,9mmol) em MeCN (25ml) foi adicionado 2-bromometil-6-fluoro-quinolina (1,0g, 4,2mmol), e Cs_2CO_3 (2,5g, 7,7mmol). A reação foi agitada em

15 temperatura ambiente durante a noite, após o que o LCMS mostrou que a reação completou-se. A mistura de reação foi dividida em EtOAc e água, as camadas aquosas foram extraídas com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas. O resíduo foi recristalizado em EtOAc:hexano para dar o

20 produto desejado (F-1, 1,9g). O filtrado foi concentrado e purificado em gel de sílica (0 a 15% de EtOAc em hexanos) para dar um 1 g de F-1 adicional.

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

25

F-1 (1,0g, 1,5mmol), bis(pinacolato)diboro (Combi-Blocks; 1,1g, 4,3mmol), e KOAc (0,44g; 4,5mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (15ml) e desgaseificado com N_2 por 10 minutos em um recipiente selado. PdCl_2dppf (0,13g, 0,16mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi

desgaseificada por 10 minutos adicionais com N₂. O recipiente foi selado e a reação foi aquecida a 95°C durante a noite. A mistura de reação foi dividida em água e EtOAc, as camadas aquosas foram extraídas três vezes com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas.

O material bruto foi purificado em gel de sílica (0 a 20% de EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado (F-2).

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

F-2 (0,25g, 0,35mmol), 2-bromo-6-metoxipiridina (0,09g, 0,48mmol), e K₂CO₃ (0,15g, 1,05mmol) foram dissolvidos em DME (3,5ml) e água (1,8ml) e desgaseificado com N₂ por 10 minutos. Pd(PPh₃)₄ (0,06g, 0,05mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi desgaseificada com N₂ por 10 minutos adicionais. A solução foi aquecida a 85°C por 4 horas, e então esfriada em temperatura ambiente e diluída com EtOAc e água. As camadas aquosas foram extraídas 3 vezes com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O material bruto foi purificado em gel de sílica (0 a 25% de EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado (F-3).

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

F-3 (0,22g, 0,31mmol) foi dissolvido em MeOH (1,5ml), THE (3ml), e água (1,5ml). Hidróxido de lítio (0,08g, 1,9mmol) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 60°C por 3,5 horas até nenhum material de partida ser visto pela síntese TLC. A reação foi diluída com água, acidificada ao pH 5 com ácido cítrico, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas para

dar o produto desejado (F-4).

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

25

Notas:

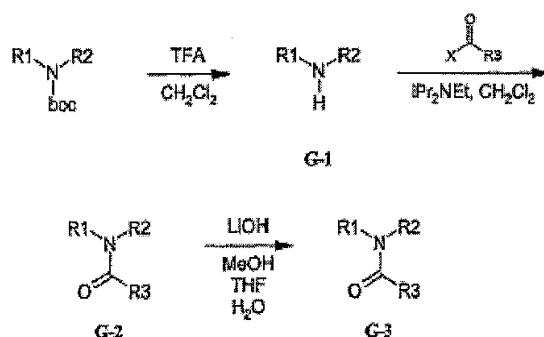
Para o Composto 2-17, durante a Etapa 4, o 6-metoxipiridazinila no precursor foi também hidrolisado para dar o 6-hidroxipiridazinila no produto final.

Para o Composto 2-172, após a Etapa 2, o 3-terc-butilsulfanila

no precursor foi oxidado com ácido mcloroperoxibenzóico para dar o 2-metilpropano-2-sulfonila no produto final.

Para o Composto 2-173, após a Etapa 2, a porção de 3-terc-butilsulfanila no precursor foi oxidado com ácido mcloroperoxibenzóico para dar a porção de 2-metilpropano-2-sulfinila no produto final.

Esquema G:



Exemplo 7: Ácido 3-{5-((S)-1-Acetil-2,3-diidro-1H-indol-2-ilmetoxi)-3-terc-Butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

Etapa 1: Éster etílico do ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-[(S)-1-(2,3-diidro-1H-indol-2-il)metoxi]-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

Éster terc-butílico do ácido (S)-2-{3-terc-Butilsulfanil-2-(2-etoxicarbonil-2-metil-propil)-1-[4-(6-metoxi-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-5-iloximetil}-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,23g, 0,30mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1,5ml). TFA (1,5ml) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos até nenhum material de partida ser visto pela síntese TLC. A solução foi concentrada a vácuo, e o produto bruto (G-1) foi usado sem purificação adicional.

Etapa 2: Éster etílico do ácido 3-{5-((S)-1-Acetil-2,3-diidro-1H-indol-2-ilmetoxi)-3-terc-Butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

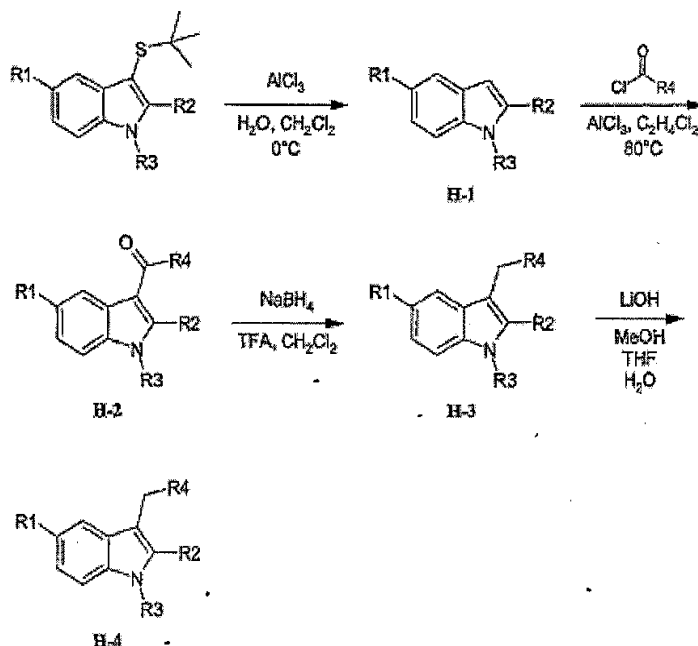
G-1 (0,30mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1ml).

Diisopropiletilamina (0,5ml) foi adicionado, seguido pelo anidrido acético (33uL, 0,35mmol), e a reação foi agitada em temperatura ambiente até nenhum material de partida ser visto por LCMS. A reação foi diluída com CH_2Cl_2 e MeOH, concentrada, dissolvida novamente em CH_2Cl_2 e lavada com água, secada em Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada. O resíduo foi purificado em gel de sílica para dar o produto desejado (G-2).

Etapa 3: Ácido 3-{5-((S)-1-Acetil-2,3-diidro-1H-indol-2-ilmetoxi)-3-terc-Butilsulfanil-1-[4-(6-metoxipiridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

G-2 (0,05g, 0,07mmol) foi dissolvido em MeOH (0,5ml), THE (0,5ml), e água (0,5ml). Hidróxido de lítio (0,03g, 0,7mmol) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 60°C por 6 horas até nenhum material de partida ser visto pela síntese TLC. A reação foi diluída com água, acidificada ao pH 5 com ácido cítrico, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado em gel de sílica para dar o produto desejado (G-3).

Esquema H:



Exemplo 8: Preparação do Composto 2-8, Composto 2-9,

Composto 2-10, Composto 2-11, Composto 2-12, Composto 2-13, Composto 2-14, Composto 2-15, Composto 2-16, Composto 2-22, Composto 2-25, Composto 2-26, Composto 2-27, Composto 2-28, Composto 2-29, Composto 2-123, Composto 2-124; Composto 2-132, Composto 2-133, Composto 2-134; Composto 2-163, Composto 2-170, e Composto 2-194.

Composto 2-8, Composto 2-9, Composto 2-10, Composto 2-11, Composto 2-12, Composto 2-13, Composto 2-14, Composto 2-15, Composto 2-16, Composto 2-22, Composto 2-25, Composto 2-26, Composto 2-27, Composto 2-28, Composto 2-29, Composto 2-123, Composto 2-124; Composto 2-132, Composto 2-133, Composto 2-134; Composto 2-163, Composto 2-170, e Composto 2-194, foram preparados como mostrado no Esquema H. Um ilustrativo detalhado do Exemplo das condições de reação mostradas no Esquema H é descrito pela síntese de ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-ciclobutilmetil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-124).

Etapa 1: Éster etílico do ácido 3-{5-(Benzotiazol-2-ilmetoxi)-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

Cloreto de alumínio (0,18g, 1,37mmol) foi colocado em suspensão em CH_2Cl_2 (1ml), e água (19 μL , 1,0mmol) foi adicionado levemente em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 5 minutos, e então esfriada a 0°C. Éster etílico do ácido 3-{5-(Benzotiazol-2-ilmetoxi)-3-terc-Butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (0,12g, 0,17mmol) foi adicionado em CH_2Cl_2 (1ml), e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Uma vez que nenhum material de partida foi observado por tlc, água foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas em MgSO_4 , filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado para dar o produto desejado (H-1).

Etapa 2: Éster etílico do ácido 3-{5-(Benzotiazol-2-ilmetoxi)-

3-ciclobutanocarbonil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico

Para H-1 (0,10g, 0,17mmol) em dicloroetano (5ml) foi adicionado cloridreto de ciclobutanocarbonila (57uL, 0,50mmol) e cloreto de alumínio (0,09g, 0,66mmol). A reação foi aquecida sob N₂ por 1,5 horas, e então esfriada em temperatura ambiente e extinta com tartarato de sódio potássico aquoso saturado. A mistura foi extraída com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO₄,

filtradas, concentradas, e purificadas em gel de sílica para dar o produto desejado (H-2).

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

H-2 (0,05g, 0,08mmol) foi colocado em suspensão em CH₂Cl₂, e boroidreto de sódio (0,03g, 0,8mmol) foi adicionado às gotas em TFA (1ml) e CH₂Cl₂ (1ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, e então extinta com água e basificada com grânulos de NaOH sólidos. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂, e os orgânicos combinados foram secados em MgSO₄, filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado em gel de sílica para dar o produto desejado (H-3).

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

H-3 (0,03g, 0,04mmol) foi dissolvido em MeOH (0,5ml) e THE (0,5ml). Hidróxido de lítio aquoso (1N, 0,5ml) foi adicionado, e a reação foi aquecida a 60°C por 4 horas até nenhum material de partida ser visto por LCMS. A reação foi diluída com água, acidificada ao pH 5 com ácido cítrico, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas para dar o produto

desejado (H-4).

Os dados de espectrometria de massa para o Composto 2-8, Composto 2-9, Composto 2-10, Composto 2-11, Composto 2-12, Composto 2-13, Composto 2-14, Composto 2-15, Composto 2-16, Composto 2-22, 5 Composto 2-25, Composto 2-26, Composto 2-27, Composto 2-28, Composto 2-29, Composto 2-123, Composto 2-124; Composto 2-132, Composto 2-133, Composto 2-134; Composto 2-163, Composto 2-170, e Composto 2-194, é mostrado nas Tabelas 1-4. [00427] Notas:

10 Para o Composto 2-8, apenas as Etapas 1, 2, e 4 foram realizadas.

Para o Composto 2-9, apenas as Etapas 1 e 4 foram realizadas.

Para o Composto 2-10, apenas as Etapas 1, 2, e 4 foram realizadas.

15 Para o Composto 2-11, apenas as Etapas 1 e 4 foram realizadas.

Para o Composto 2-12, apenas as Etapas 1, 2, e 4 foram realizadas.

20 Para o Composto 2-15, apenas as Etapas 1, 2, e 4 foram realizadas.

Para o Composto 2-16, apenas as Etapas 1, 2, e 4 foram realizadas.

Para o Composto 2-25, apenas as Etapas 1 e 4 foram realizadas.

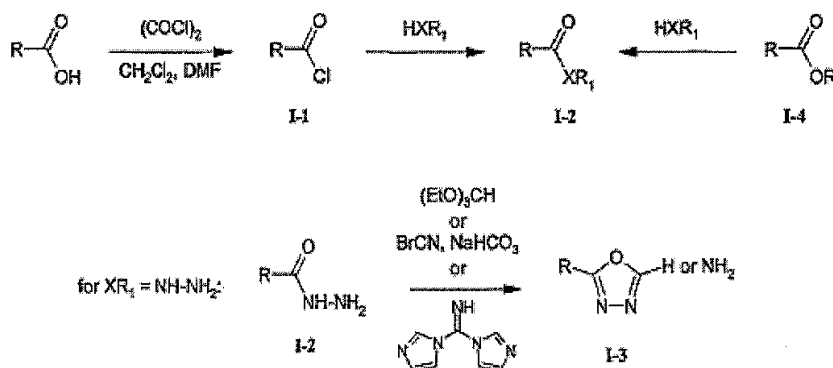
25 Para o Composto 2-26, apenas as Etapas 1, 2, e 4 foram realizadas.

Para o Composto 2-27, apenas as Etapas 1 e 4 foram realizadas.

Para o Composto 2-28, apenas as Etapas 1, 2, e 4 foram realizadas.

Para o Composto 2-123, apenas as Etapas 1, 2, e 4 foram realizadas.

Esquema I:



Exemplo 9: Preparação do Composto 1-1, Composto 1-3,
5 Composto 1-7, Composto 1-8, Composto 1-9, Composto 1-10, Composto 1-11, Composto 1-12, Composto 1-13, Composto 1-14 e Composto 1-15.

Composto 1-1, Composto 1-3, Composto 1-7, Composto 1-8,
Composto 1-9, Composto 1-10, Composto 1-11, Composto 1-12, Composto
1-13, Composto 1-14 e Composto 1-15, foram preparados como resumido no
10 Esquema I. Um ilustrativo detalhado do Exemplo das condições de reação mostradas no Esquema H é descrito pela síntese de 3-[3-terc-Butilsulfanil-1-(4-cloro-benzil)-5-isopropil-1H-indol-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetilpropionamida.

Etapa 1: Cloreto de 3-[3-terc-Butilsulfanil-1-(4-cloro-benzil)-
15 5-isopropil-1H-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionila

Para ácido 3-[3-terc-Butilsulfanil-1-(4-cloro-benzil)-5-isopropil-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (preparado de acordo com o procedimento descrito na Patente US 5.081.138 depositada em 14 de Janeiro, 1992; 0,25g, 0,53mmol) colocado em suspensão em CH_2Cl_2 (5ml) foi
20 adicionado cloreto de oxalila (48uL, 0,56mmol) e DMF catalítico. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, e então concentrada para dar I-1, que foi usado sem purificação adicional.

Etapa 2: 3-[3-terc-Butilsulfanil-1-(4-cloro-benzil)-5-isopropil-

1H-indol-2-il]-N-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-propionamida

Para I-1 (0,18mmol) em CH₂Cl₂ foi adicionado trietilamina (0,1ml, 0,70mmol) e 2-aminoetanol (10uL, 0,19mmol). A reação foi agitada por 2 dias em temperatura ambiente, e então concentrada e purificada em gel
5 de sílica (Gradiente de EtOAc:hexanos) para dar o produto desejado (I-2).

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

Para hidrazida do ácido 4-[3-terc-Butilsulfanil-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-indol-1-ilmetil]-benzóico (0,05g, 0,10 mmol)
10 em DMF (1ml) foi adicionado C-(Di-imidazol-1-il)-metilenoamina (0,08g, 0,50mmol), e a reação foi aquecida a 85°C por 3 horas. A mistura foi esfriada em temperatura ambiente e dividida em água e EtOAc. As camadas aquosas foram extraídas com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em MgSO₄, filtradas, e concentradas. O resíduo foi purificado em gel
15 de sílica (Gradiente de EtOAc:hexano) para dar o produto desejado.

Os dados de espectrometria de massa para o Composto 1-1, Composto 1-7, Composto 1-8, Composto 1-9, Composto 1-10, Composto 1-11, Composto 1-12, Composto 1-13, e Composto 1-14, é mostrado nas
Tabelas 1-4. Os dados RMN para o Composto 1-3 são mostrados abaixo.

20

Notas:

Para o Composto 1-3, ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,6 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,80 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,96 (t, 5H), 3,57 (t, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,57-1,20 (m, 23H).

25

Para o Composto 1-7, durante a Etapa 3, hidrazida de I-2 foi convertida a 1,3,4-oxadiazol-2-il I-3 usando ortoformiato de trietila.

Para o Composto 1-8, i) hidrazida I-2 foi fabricado diretamente do éster I-4, ii) durante a Etapa 3, hidrazida I-2 foi convertida a 1,3,4-oxadiazol-2-il I-3 usando ortoformiato de trietila.

Para o Composto 1-9, i) hidrazida I-2 foi fabricado diretamente do éster I-4, ii) durante a Etapa 3, hidrazida I-2 foi convertida a 1,3,4-oxadiazol-2-ilamina I-3 usando brometo de cianogênio e bicarbonato de sódio.

- 5 Para o Composto 1-14, durante a Etapa 3, hidrazida I-2 foi convertida a 1,3,4-oxadiazol-2-ilamina I-3 usando C-(di-imidazol-1-il)-metilenoamina.

Exemplo 10: Ensaio de ligação de FLAP

- 10 Um exemplo não limitante de um tal ensaio de ligação de FLAP é como segue:

- Grânulos de células polimorfonucleares humanas empacotadas (1,8 x 10⁹ células) (Biological Speciality Corporation) foram recolocadas em suspensão, lisadas e 100.000 g de membranas preparadas como descrito (Charleson et al. Mol. Pharmacol, 41, 873-879, 1992). 100.000 xg de grânulos
- 15 de membranas foram recolocadas em suspensão em Tampão de ensaio Tris-Tween (100 mM de Tris de HCl ao pH 7,4, 140 mM de NaCl, 2 mM de EDTA, 0,5 mM de DTT, 5% de glicerol, 0,05% de Tween 20) para produzir uma concentração de proteína de 50-100 ug/ml. 10 uL suspensão de
- membrana foi adicionado a placa Milipore de 96 reservatórios, 78 µL de
- 20 Tampão de Tris-Tween, 10 µL ³H MK886 ou ácido ³H 3-[5-(pirid-2-ilmetoxi)-3-tertbuiltio-1-benzil-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionico (ou ¹²⁵I MK591 derivado de Eggler et al, J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1994, vXXXIV, 1147)) a -30,000 cpm, 2 µL de
- inibidor e incubado por 30 minutos em temperatura ambiente. 100 µL de
- 25 tampão lavado gelado foi adicionado à mistura de incubação. As placas foram então filtradas e lavadas 3x com 200 µL de Tampão gelado de Tris-Tween , parte inferior de cintilação selada, 100 µL de cintilante adicionado, agita-se por 15 minutos e então contadas em um TopCount. Ligação específica foi determinada tão definida quanto a ligação radioativa total menos a ligação

não específica na presença de 10 μM de MK886. IC50s foram determinados usando análise de Graphpad prism das curvas de titulação do medicamento.

Exemplo 11: Ensaio de inibição LTB₄ do sangue humano

Um exemplo não limitante de um tal de ensaio de inibição

5 LTB₄ do sangue humano é como segue:

O sangue foi tirado a partir do consentimento dos voluntários humanos em tubos heparinizados e 125 μL de alíquotas adicionadas aos reservatórios contendo 2,5 μL de DMSO a 50% (veículo) ou 2,5 μL de medicamento em DMSO a 50%. Amostras foram incubadas por 15 minutos a 37°C. 2 μL de inóculo de cálcio A23817 (a partir de um estoque de DMSO de 50 mM diluída logo antes do ensaio em solução salina balanceada de Hanks (Invitrogen)) a 1,25 mM) foi adicionado, soluções misturadas e incubadas por 30 minutos a 37°C. Amostras foram centrifugadas a 1.000 rpm (~200 x g) por 10 minutos a

15 4°C; plasma removido a 1:100 de diluição submetida a ensaio pela concentração de LTB₄ usando ELISA (Assay Designs). As concentrações de medicamento para atingir 50% de inibição (IC50's) do veículo LTB₄ foram determinados por regressão não linear (Graphpad Prism) de % de inibição versus log de concentração de medicamento.

20 Exemplo 12: Ensaio de edema e inflamação peritoneal de rato

Um exemplo não limitante de um tal ensaio de edema e inflamação peritoneal de rato é como segue: A eficácia in vivo de inibidores da biossíntese de leucotriena foi estimado usando um modelo de rato de inflamação peritoneal. Os Ratos Sprague-Dawley machos (pesado de 200 a 300 gramas) receberam uma injeção intraperitoneal (i.p.) simples de 3 ml de solução salina contendo zymosan (5 mg/ml) seguido imediatamente por uma injeção intravenosa (i.v.) de pigmento azul Evans (2 ml de solução a 1,5%). Compostos foram administrados oralmente (3ml/kg em veículo de

metilcelulose a 0,5%) 2 a 4 horas antes para injeção de zymosan. Uma a duas horas após injeção de zymosan, os ratos foram submetidos a eutanásia, e a cavidade peritoneal foi pulverizada com 10 ml de solução salina tamponada por fosfato (PBS). O fluido resultante foi centrifugado a 1.200 rpm por 10 minutos. O Edema vascular foi estimado pela quantificação da quantidade de pigmento azul Evans no sobrenadante usando um espectrofotômetro (Absorbância 610 nm). LTB₄ e concentrações de cisteinil leucotrieno no sobrenadante foram determinados por ELISA. As concentrações de medicamento para atingir 50% de inibição de perda de plasma (pigmento azul Evans) e inibição de LTB₄ peritoneal e cisteinil leucotrienos podem ser calculados pela regressão não linear (Graphpad Prism) de % de inibição versus log de concentração de medicamento.

Exemplo 13: Ensaio de inibição de leucócito humano

Um exemplo não limitante de um ensaio de inibição de leucócito humano é como segue:

O sangue foi tirado a partir do consentimento dos voluntários humanos em tubos heparanizados e 3% de dextrano, solução salina a 0,9% igual ao volume adicionado. Após a sedimentação das células vermelhas do sangue uma lise hipotônica de células vermelhas do sangue remanescentes foram realizadas e leucócitos sedimentados a 1000 rpm. O grânulo foi recolocado em suspensão a $1,25 \times 10^5$ células/ml e divididos nos reservatórios contendo 2,5 µL de DMSO a 20% (veículo) ou 2,5 µL de medicamento em DMSO a 20%. Amostras foram incubadas por 5 minutos a 37 °C, e 2 µL de inofro de cálcio A23817 (a partir do estoque de 50 mM de DMSO diluído logo antes do ensaio em solução salina balanceada de Hanks (Invitrogen)) a 1,25 mM) foi adicionado, soluções misturadas e incubadas por 30 minutos a 37 °C. Amostras foram centrifugadas a 1.000 rpm (~200 x g) por 10 minutos a 4 °C, plasma removido e a 1:4 diluição submetida a ensaio pela concentração de LTB₄ usando ELISA (Assay Designs). As concentrações de

medicamento para atingir 50% de inibição (IC₅₀'s) de veículo LTB₄ foram determinados por regressão não linear (Graphpad Prism) de % de inibição versus log de concentração de medicamento.

Os compostos apresentados nas Tabelas 1-4 tiveram ensaios de
5 1 nM a 5 μM com este ensaio.

Exemplo 14: Composições farmacêuticas

Exemplo 14a: Composição parenteral

Para preparar uma composição farmacêutica parenteral adequada para administração por injeção, 100 mg de um sal solúvel em água de um composto de qualquer um da Fórmula (O), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), é dissolvido em DMSO e então misturado com 10 ml de solução salina estéril a 0,9%. A mistura é incorporada em uma forma de dosagem única adequada para administração por injeção.
10

Exemplo 14b: Composição Oral

Para preparar uma composição farmacêutica pela liberação oral, 100 mg de um composto de qualquer um da Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), é misturado com 750 mg de amido. A mistura é incorporada em uma unidade de dosagem oral tal como, para uma cápsula de gelatina dura, que é adequada para administração oral.
15

Exemplo 14c: Composição Sublingual (Losango duro)

Para preparar uma composição farmacêutica para liberação bucal, tal como um losango duro, misturar 100 mg de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), com 420 mg de açúcar em pó misturado, com 1,6 ml de xarope de milho claro, 2,4 ml de água destilada, e 0,42 ml de extrato de menta. A mistura é gentilmente combinada e vertida em um molde para formar um losango adequado para administração bucal.
20
25

Exemplo 14d: Composição de Inalação

Para preparar uma composição farmacêutica para liberação de

inalação, 20 mg de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), é misturado com 50 mg de ácido cítrico anidro e 100 ml de solução de cloreto de sódio de 0,9%. A mistura é incorporada em uma unidade de liberação de inalação, tal como um nebulizador, que é adequado para administração de inalação.

Exemplo 14e: Composição de gel retal

Para preparar uma composição farmacêutica para liberação retal, 100 mg de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), é misturado com 2,5 g de metilcelulose (1500 mPa), 100 mg de metilparapeno, 5 g de glicerina e 100 ml de água purificada. A mistura de gel resultante é então incorporada em unidades de liberação retal, tal como seringas, que são adequadas para administração retal.

Exemplo 14f: Composição de gel tópico

Para preparar uma composição de gel tópico farmacêutico, 100 mg de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), é misturado com 1,75 g de celulose de hidroxipropila, 10 ml de propileno glicol, 10 ml de miristato de isopropila e 100 ml de álcool USP purificado. A mistura de gel resultante é então incorporada em recipientes, tais como tubos, que são adequados para a administração tópica.

Exemplo 14g: Composição de solução oftálmica

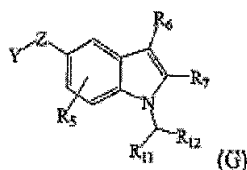
Para preparar uma composição de solução oftálmica farmacêutica, 100 mg de um composto de qualquer um de Fórmula (G), Fórmula (G-I) ou Fórmula (G-II), é misturado com 0,9 g de NaCl em 100 ml de água purificada e filtrada usando um filtro de 0,2 micron. A solução isotônica resultante é então incorporada em unidades de liberação oftálmica, tal como recipientes de gotas oculares, que são adequados para administração oftálmica.

Os Exemplos e as formas de realização aqui, são descritos para apenas propósitos ilustrativos e várias modificações ou mudanças sugeridas

para pessoas habilitadas na técnica devem estar incluídas dentro do espírito e competência deste pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes e pedidos de patentes citados neste são incorporados neste por referência para todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura da Fórmula (G):



Z é selecionado de $[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_n[C(R_1)_2]_mO$,
 5 $O[C(R_1)_2]_m[C(R_2)_2]_n$, $[C(R_2)_2]_nO[C(R_1)_2]_m$ ou $[C(R_1)_2]_nO[C(R_2)_2]_m$, em que
 cada R_1 é, independentemente, H, CF_3 ou um alquila C_1-C_5 opcionalmente
 substituído e dois R_1 no mesmo carbono podem, juntos, formar um oxo ($=O$)
 e cada R_2 é, independentemente, H, OH, OMe, CF_3 ou um alquila C_1-C_5
 opcionalmente substituído e dois R_2 no mesmo carbono podem, juntos, formar
 10 um oxo ($=O$); m é 0, 1 ou 2; cada n é, independentemente, 0, 1, 2 ou 3;

Y é -(heteroarila substituído ou não substituído); onde cada
 substituinte em Y ou Z é $(L_sR_s)_j$, em que cada L_s é, independentemente,
 selecionado de uma ligação, -O-, $-C(=O)-$, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, -NHC(O)-,
 -C(O)NH-, $S(=O)_2NH-$, -NHS($=O$)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)O-, -
 15 NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, alquila C_1-C_6 substituído ou não
 substituído, alquenila C_2-C_6 , fluoroalquila C_1-C_6 , arila substituído ou não
 substituído, heteroarila substituído ou não substituído, heteroalíclico
 substituído ou não substituído e cada R_s é, independentemente, selecionado
 de H, halogênio, $-N(R_4)_2$, -CN, $-NO_2$, N_3 , $-S(=O)_2NH_2$, alquila C_1-C_5
 20 substituído ou não substituído, cicloalquila C_3-C_{10} substituído ou não
 substituído, fluoroalquila C_1-C_6 , arila carbocíclica substituído ou não
 substituído, heteroarila substituído ou não substituído ou heteroalquila
 substituído ou não substituído; onde j é 0, 1, 2, 3 ou 4;

R_6 é L_2 -(alquila substituído ou não substituído), L_2 -
 25 (cicloalquila substituído ou não substituído), onde o substituintes opcionais no
 grupo alquila ou cicloalquila são halogênio; onde L_2 é uma ligação, O, S, -

$S(=O)$, $-S(=O)_2$, $C(O)$, $-CH(OH)$, - (alquila C_1-C_6 não substituído) ou - (alquenila C_2-C_6 não substituído);

R_7 é $L_3-X-L_4-G_1$, em que,

L_3 é uma alquila substituído ou não substituído;

5 X é uma ligação;

L_4 é uma ligação;

G_1 é tetrazolila, $NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN , $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(alquila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(alquenila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(heteroarila substituído ou não substituído) ou $-L_5$ -(arila substituído ou não substituído), em que L_5 é $-OC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O$, $-O(O)CNH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ ou $-OC(O)$;

15 cada R_8 é, independentemente, selecionado de alquila C_1-C_5 substituído ou não substituído, cicloalquila C_3-C_{10} substituído ou não substituído, fenila substituído ou não substituído ou benzila substituído ou não substituído;

20 cada R_9 é, independentemente, selecionado de H , alquila C_1-C_5 substituído ou não substituído, cicloalquila C_3-C_{10} substituído ou não substituído, fenila substituído ou não substituído ou benzila substituído ou não substituído ou dois grupos R_9 podem, juntos, formar um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros ou R_8 e R_9 podem, juntos, formar um anel heterocíclico de 5, 6, 7 ou 8 membros e

25 cada R_{10} é, independentemente, selecionado de H , $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, heteroarila ou heteroalquila;

R_5 é H , halogênio, alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído, O-alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído;

R_{11} é $L_7-L_{10}-G_6$, em que L_7 é uma ligação, $-C(O)$, $-C(O)NH$, $-NHC(O)$ ou (alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído); L_{10} é (arila substituído ou não substituído), (heteroarila substituído ou não substituído), ou (heteroalíclico substituído ou não substituído);

- 5 G_6 é OR_9 , $-C(=O)R_9$, $-C(=O)OR_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $N(R_9)_2$, tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2N(R_9)_2$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, $-C(=O)N(R_9)_2$, N $R_9C(O)R_9$, $C(R_9)_2C(=O)N(R_9)_2$, $C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-L_5$ - (heteroarila substituído ou não substituído) ou $-L_5$ -(arila carbocíclica substituído ou não substituído), em que L_5 é $-O-$, $C(=O)$, S , $S(=O)$, $S(=O)_2$, $-NH$, $-NHC(O)O$, $-NHC(O)NH-$, $-OC(O)O-$, $OC(O)NH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ ou $-OC(O)$

- ou G_6 é $W-G_7$, em que W é heteroarila substituído ou não substituído, ou heteroalíclico substituído ou não substituído ou (arila carbocíclica substituído ou não substituído) e G_7 , é H , halogênio, CN , NO_2 , N_3 , CF_3 , OCF_3 , alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_6 , fluoroalquila C_1-C_6 , tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, OH , $-OR_8$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN , $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ ou $-S(=O)_2R_8$, $-L_5$ -(alquila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(alquenila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(heteroalquila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(heteroarila substituído ou não substituído), $-L_5$ -(heteroalíclico substituído ou não substituído) ou $-L_5$ -(arila carbocíclica substituído ou não substituído), em que L_5 é uma ligação, $-O-$, $C(=O)$, S , $S(=O)$, $S(=O)_2$, NH , $-NHC(O)O$, $-NHC(O)NH-$, $-OC(O)O-$, $OC(O)NH-$, $-NHC(O)$, $-C(O)NH$, $-C(O)O$ ou $-OC(O)$;

contanto que R_{11} compreenda pelo menos uma porção aromática (substituído ou não substituído) e pelo menos uma porção cíclica

(substituído ou não substituído), em que a porção cíclica (substituído ou não substituído) é um grupo heterocíclico (substituído ou não substituído) ou um grupo heteroarila (substituído ou não substituído) e R_{11} não é um grupo trietilfenila;

- 5 R_{12} é H, (alquila C_1-C_6 substituído ou não substituído), (cicloalquila C_3-C_6 substituído ou não substituído)

ou solvato, ou sal farmacologicamente aceitável ou uma pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo.

- 10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é $[C(R_2)_2]_1C(R_1)_2O$, ou solvato, ou sal farmacologicamente aceitável ou uma pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo.

- 15 3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que Y é -(heteroarila substituído ou não substituído) ou -(arila substituído ou não substituído) e G_6 é W- G_7 , ou solvato, ou sal farmacologicamente aceitável ou uma pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo.

- 20 4. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que Y é selecionado do grupo que consiste de piridinila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, triazolila, pirazinila, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizina, ftalazinila, piridazinila, triazinila, isoindolila, pteridinila, purinila, oxadiazolila, tiadiazolila, furazanila, benzofurazanila, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, 25 imidazo[1,2-a]piridinila, tiofenopiridinila e furopiridinila, em que Y é substituído ou não substituído; ou solvato, ou sal farmacologicamente aceitável ou uma pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que Y é selecionado do grupo consistindo de piridinila ou

quinolinila, em que Y é substituído ou não substituído; ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_6 é L_2 -(alquila substituído ou não substituído) ou L_2 -(cicloalquila substituído ou não substituído), onde L_2 é uma ligação, O, S, $-S(O)_2$, $-C(O)$ ou alquila não substituído; ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que G_1 é tetrazolila, $-NHS(=O)_2R_8$, $S(=O)_2N(R_9)_2$, $-OR_9$, $-C(=O)CF_3$, $-C(O)NHS(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NHC(O)R_9$, CN, $N(R_9)_2$, $-N(R_9)C(O)R_9$, $-C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=NR_{10})N(R_9)_2$, $-C(O)NR_9C(=CR_{10})N(R_9)_2$, $-CO_2R_9$, $-C(O)R_9$, $-CON(R_9)_2$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$ ou $-S(=O)_2R_8$; ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L_3 é alquila não substituído; e G_1 é $-C(O)OR_9$; ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R_9 é H ou alquila não substituído; ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

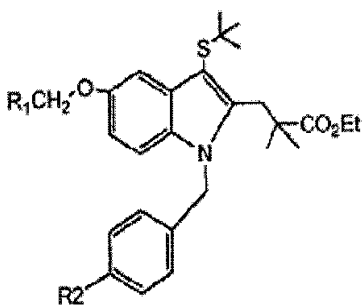
10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que L_{10} é um anel carbocíclico substituído ou não substituído heteroarila substituído ou não substituído e G_6 é W- G_7 em que W é heteroarila substituído ou não substituído, heteroalíclico substituído ou não substituído; ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga

farmaceuticamente aceitável do mesmo.

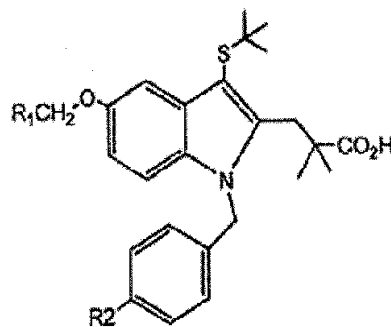
11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que L_{10} é um arila carcíclico substituído ou não substituído; ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é alquila não substituído; e G_1 é $-OR_9$; ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é da fórmula E2 ou E3:



E2

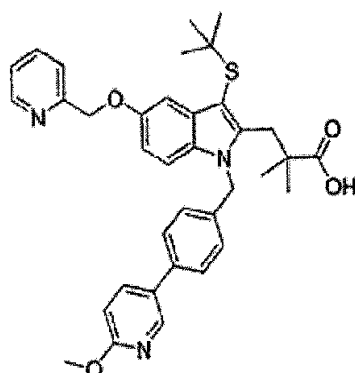


E3

em que R^1 e R^2 são grupos tais que OCH_2R_1 é YZ e $CH_2C_6H_4R_2$ é $CHR_{11}R_{12}$; ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

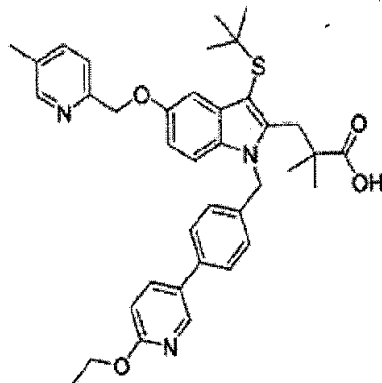
14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^1 é um grupo piridila ou piridila substituído; ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o composto tem a seguinte estrutura:



; ou solvato, ou sal
farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável
do mesmo.

- 5 16. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado
pelo fato de que o composto tem a seguinte estrutura:



ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-
droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- 10 17. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado
dentre:
- 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-2-il-benzil)-5-(piridin-2-
ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetilpropionamida (Composto 1-1); éster
etilico do ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-
5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 1-2);
éster 6-hidróxi-hexílico do ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-
15 piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
propiónico (Composto 1-3); 1-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-2-il-benzil)-5-
(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol (Composto 1-4); 1-[3-

- terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-3-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol (Composto 1-5); 1-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol (Composto 1-6); 1-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-[1,3,4]oxadiazol-2-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2-metil-propan-2-ol (Composto 1-7); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-N-pirazin-2-il-propionamida (Composto 1-10); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-N-tiazol-2-il-propionamida (Composto 1-11); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-N-piridin-3-il-propionamida (Composto 1-12); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-2,2-dimetil-propionamida (Composto 1-13); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-2,2-dimetil-propanoilguanidina (Composto 1-15); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-1); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-pirimidin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-2); ácido -[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-3-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-3); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-pirimidin-5-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-4); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-pirazin-2-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-5); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-6); ácido 3-[1-[4-(5-amino-pirazin-2-il)-benzil]-3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-7); ácido 3-[3-(3,3-dimetil-butiril)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-

- tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 2-8);
ácido 3-[3-acetil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-
2,2-dimetil-propionico (Composto 2-10); ácido 3-[3-acetil-1-[4-(6-metoxi-
piridazin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
5 propionico (Composto 2-12); ácido 3-[3-etil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-
benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico
(Composto 2-13); ácido 3-[3-(3,3-dimetil-butil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-
tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 2-14);
ácido 3-[3-ciclopropanocarbonil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-
10 benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 2-15); ácido 3-[3-
ciclobutanocarbonil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-ilbenzil)-1H-indol-2-
il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 2-16); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-
(6-hidróxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-
dimetil-propionico (Composto 2-17); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-
15 piridin-4-il-benzil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
propionico (Composto 2-18); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-
piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
propionico (Composto 2-19); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metil-
piridazin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
20 propionico (Composto 2-20); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metil-
tiazol-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
propionico (Composto 2-21); ácido 3-[3-ciclobutilmetil-5-(piridin-2-
ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico
(Composto 2-22); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-
25 benzil]-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico
(Composto 2-23); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-
1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 2-
24); ácido 3-[3-(3,3-dimetil butiril)-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-
2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propionico (Composto 2-26); ácido 3-

[3-(3,3-dimetil-butiril)-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-28); ácido 3-[3-etil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-29); ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-30); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetóxi)-1-(4-pirimidin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-31); ácido 3-[5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-terc-butilsulfanil-1-(4-pirimidin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-32); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metil-3-piridin-2-ilmetil-3H-imidazol-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-33); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-34); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-tiazol-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-35); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metil-tiazol-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-39); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-41); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-43); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-47); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-[1,3,4]tiadiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-55); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-hidroxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-62); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-

- propiãoico (Composto 2-64); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-65); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metóxi-pirimidin-5-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-
- 5 dimetil-propiãoico (Composto 2-67); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metóxi-tiazol-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-68); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-73); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-
- 10 ilmetóxi)-1-[4-(4-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-76); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-77); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(4-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-
- 15 dimetil-propiãoico (Composto 2-78); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-82); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-
- 2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-84); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-
- 20 (3-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-85); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-carbamoil-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-87); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-ciano-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- 25 propiãoico (Composto 2-88); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metóxi-tiazol-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-89); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metil-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiãoico (Composto 2-90); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-

- ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-91); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-etóxi-tiazol-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-92); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-93); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-94); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-95); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-96); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-carbamoil-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-97); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metil-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-98); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-99); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(6-metóxi-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-100); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)benzil]-5-(6-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-101); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-102); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-103); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-ciclopropil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-104); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metil-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-

- ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-105); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(5-metilpiridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-106); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-107); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-cloropiridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetilpropiónico (Composto 2-108); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-((S)-1-piridin-2-il-etóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-109); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-110); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-((S)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-111); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-112); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-((S)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-113); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-114); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-etoxitiazol-4-il)-benzil]-5-((S)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-115); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-etóxi-tiazol-4-il)-benzil]-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-116); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(3-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-117); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(3-metilpiridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-118); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(3,5-dimetil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto

- 2-119); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(3,5-dimetil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-120); ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico
- 5 (Composto 2-121); ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-122); ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-ciclobutanocarbonil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-123); ácido 3-{5-(benzotiazol-2-ilmetóxi)-3-
- 10 ciclobutilmetil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-124); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-125); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-
- 15 dimetilpropiónico (Composto 2-126); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-127); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-128); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-
- 20 [4-(2-etóxi-tiazol-4-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-129); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-metóxitiazol-4-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimeetil-propiónico (Composto 2-130); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-131); ácido 3-[3-ciclobutilmetil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-132); ácido 3-[3-ciclobutilmetil-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-
- 25 dimetil-propiónico (Composto 2-133); ácido 3-[3-isobutil-1-[4-(6-metóxi-

- piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metilpiridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-134); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-135); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-136); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-137); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-138); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-139); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-140); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-141); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(2-etóxi-tiazol-4-il)-benzil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-142); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-143); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(7-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-144); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(7-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-145); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(7-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-146); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(7-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetilpropiónico (Composto 2-147); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(3-fluoropiridin-2-il)-benzil]-5-(6-

- fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-148); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-149); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-
- 5 1-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-150); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(3-trifluoro-metil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-151); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-
- 10 indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-156); 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(3-metilpiridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-157); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(3-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-158); ácido 3-(3-terc-
- 15 butilsulfanil-5-(3,5-dimetil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-159); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(4-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-160); ácido 3-
- 20 [3-terc butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(4-metilpiridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-161); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(4-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-162); ácido 3-{3-ciclobutilmetil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-163); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- 25 propiónico (Composto 2-164); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-165); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-

- [4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(6-metil-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-166); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-metil-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-167); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metil-piridazin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-168); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-169); ácido 3-[3-isobutil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-170); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-171); 3-[1-[4-(6-metóxi-pirimidin-3-il)-benzil]-3-(2-metil-propano-2-sulfonil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-172); ácido 3-[1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-3-(2-metil-propano-2-sulfonil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-173); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(1-óxi-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-174); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-175); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-176); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-177); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-178); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metil-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-179); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-metóxi-

- piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-isoxazol-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-180); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(5-metil-isoxazol-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-181); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-isoxazol-3-ilmetóxi)-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-182); ácido 3-{3-terc-Butilsulfanil-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetilpropiónico (Composto 2-183); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-184); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(6-fluoroquinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-185); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridazin-3-il)-benzil]-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-186); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-metóxi-piridazin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-187); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(6-fluoroquinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-188); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-189); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-190); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-((R)-1-piridin-2-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-191); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-192); ácido 3-[3-terc-butisulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-193); 3-{5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-3-isobutil-

- 1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-194); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-195); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[3-(6-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-196); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-197); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-198); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(6-etóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-199); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-200); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-201); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-202); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-203); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-benzil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-204); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-tiazol-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-205); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[3-(4-metóxi-tetraidro-piran-4-il)-benzil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-206); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-207); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-3-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico

- (Composto 2-208); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-3-il-benzil)-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-209); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(6-fluoro-quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-3-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-210);
- 5 ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-211); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etilpiridin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-2-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-212); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(4-piridin-2-il-benzil)-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-
- 10 2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-213); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-piridin-3-il-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-214); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[4-(4-metóxi-piridin-2-il)-benzil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-215); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- 15 propiónico (Composto 2-216); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(3-metoxipirimidin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-217); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(3-metióxipiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-
- 20 propiónico (Composto 2-218); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-219); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-
- 25 2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-220); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-221); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-222); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-

- dimetil-propiónico (Composto 2-223); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-224); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(2-metoxipiridin-5-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-225); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(3-trifluoro-metilpiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-226); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-227); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetilpiridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(3-fluoropiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-228); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-229); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(4-metoxipiridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-230); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(2,3-dimetil-piridin-6-ilmetóxi)-1-(4-(piridin-2-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetilpropiónico (Composto 2-231); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-metil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(2-metóxi-piridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-232); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(5-etil-piridin-2-ilmetóxi)-1-(4-(2-metóxi-piridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 2-233); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(quinolin-2-ilmetóxi)-1-(4-(2-metóxi-piridin-3-il)-benzil)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetilpropiónico (Composto 2-234); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-(6-metóxi-[2,3']bipiridinil-5-ilmetil)-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 3-1); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-1-[6-(4-metóxi-fenil)-piridin-3-ilmetil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 3-2); ácido 3-[3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[6-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridin-3-ilmetil]-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 3-3); ácido 3-[3-

terc-butilsulfanil-1-[5-(4-metóxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico (Composto 3-4); ácido 3-{3-terc-butilsulfanil-5-(piridin-2-ilmetóxi)-1-[5-(4-trifluorometóxi-fenil)-piridin-2-ilmetil]-1H-indol-2-il}-2,2-dimetil-propiónico (Composto 3-5); ou solvato,
5 ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um composto como definido nas reivindicações 1 a 17, ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma
10 pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo.

19. Uso de um composto como definido nas reivindicações 1 a 17, ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento de inflamação em um
15 mamífero.

20. Uso de um composto como definido nas reivindicações 1 a 17, ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento de doença respiratória em
20 um mamífero.

21. Uso de um composto como definido nas reivindicações 1 a 17, ou solvato, ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento de doença cardoivascular
25 em um mamífero.

22. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que doença respiratória é asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

ESQUEMA I

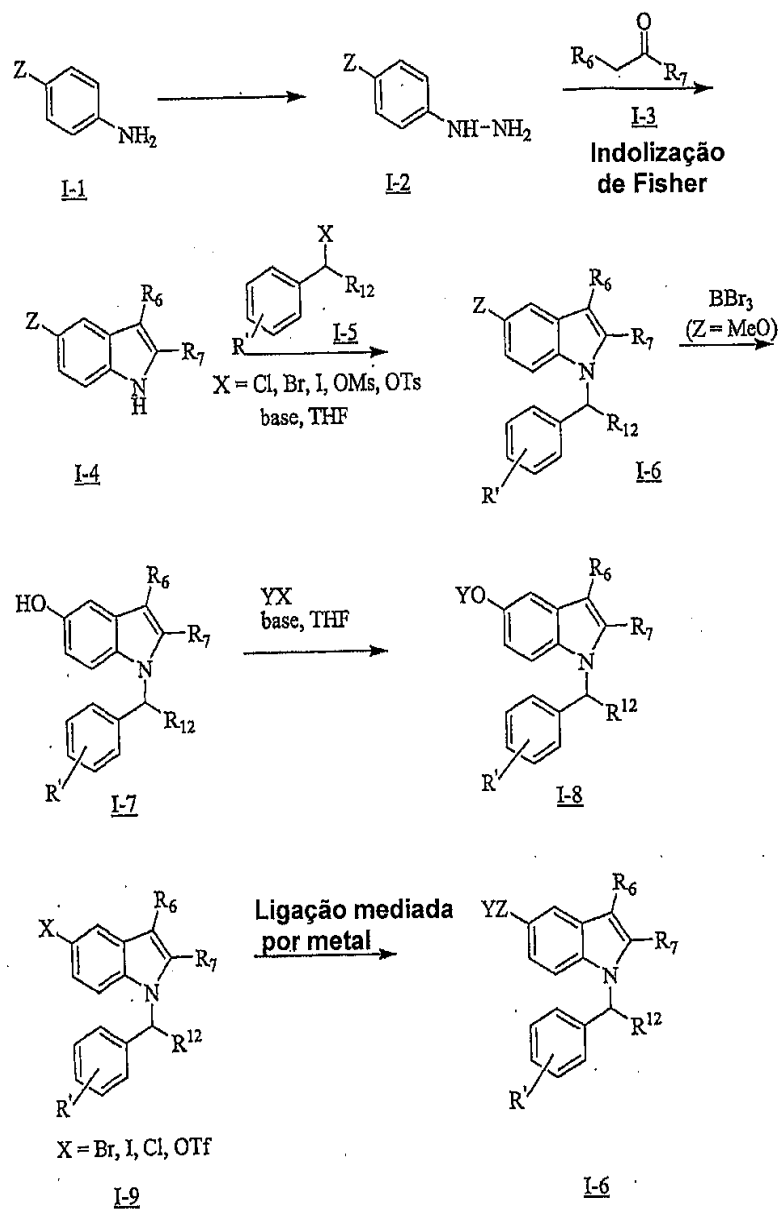
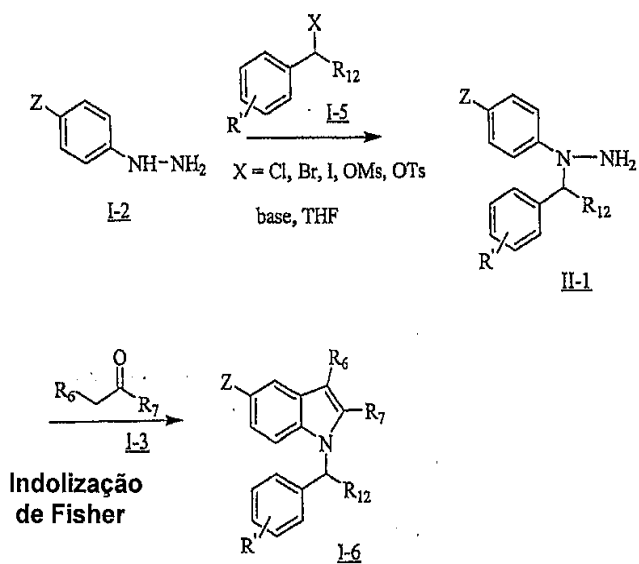


FIGURA 1

ESQUEMA II



ESQUEMA III

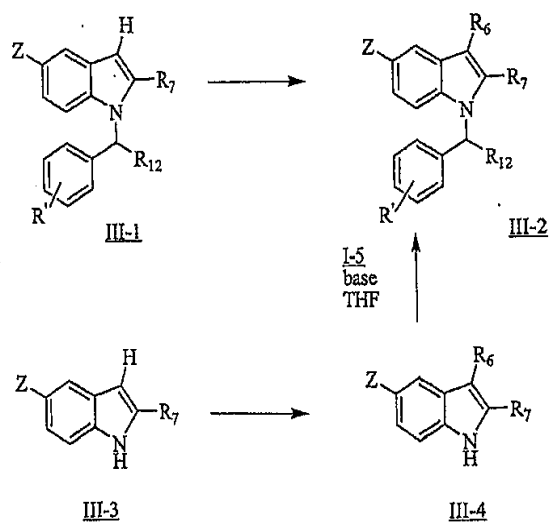
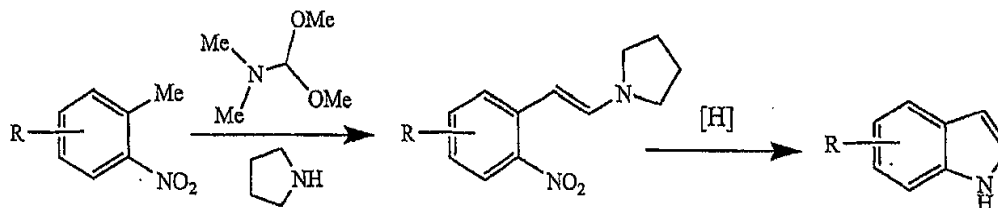
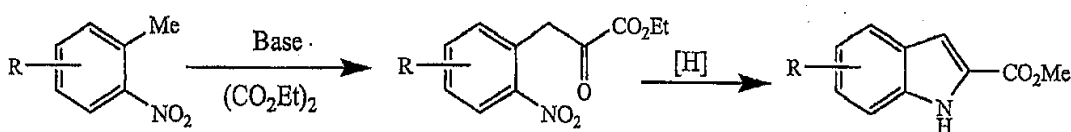


FIGURA 2

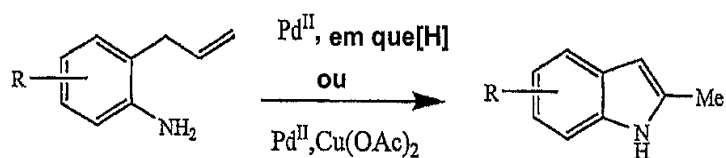
Síntese de indol de Batcho-Leimgruber



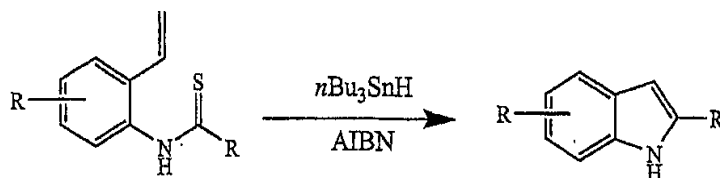
Síntese de indol de Reissert



Síntese de indol de Hegedus



Síntese de indol de Fukuyama



Síntese de indol de Sugawara

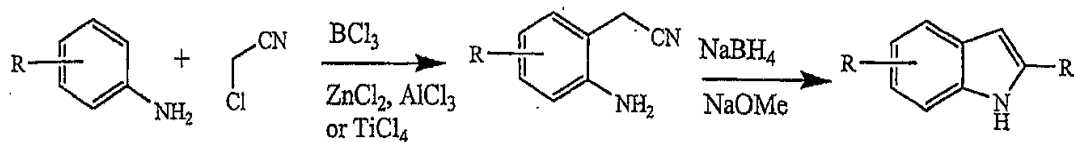
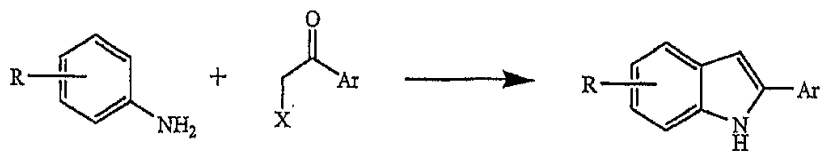
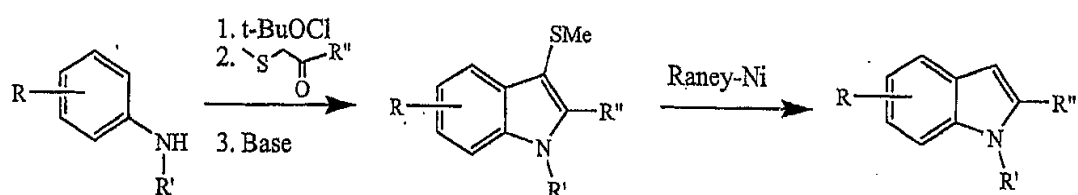


FIGURA 3

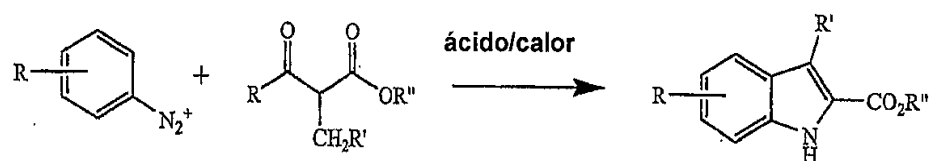
Síntese de indol de Bischer



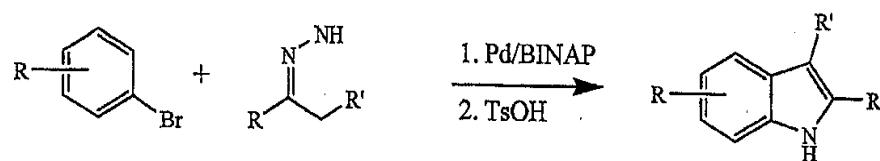
Síntese de indol de Gassman



Síntese de indol de Japp-Klingermann



Síntese de indol de Buchwald



Síntese de indol de Larock

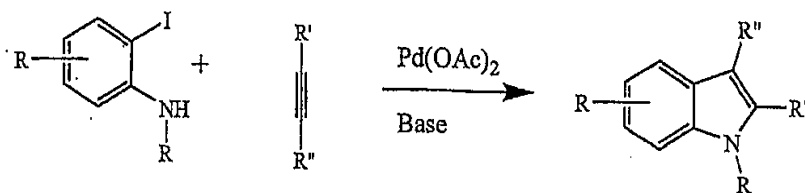
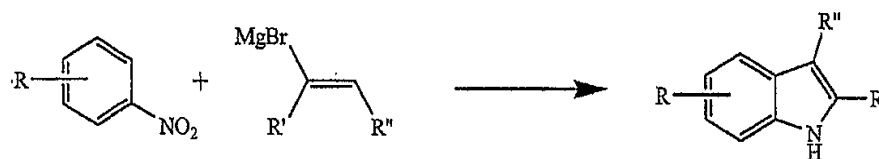
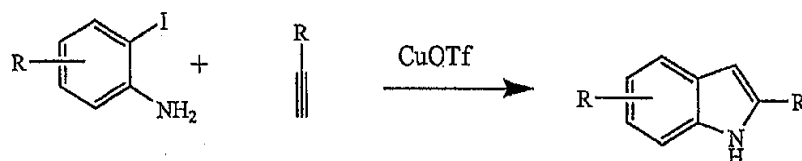


FIGURA 4

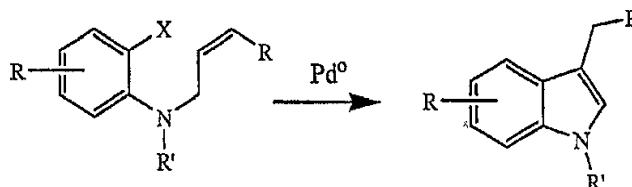
Síntese de indol de Bartoli



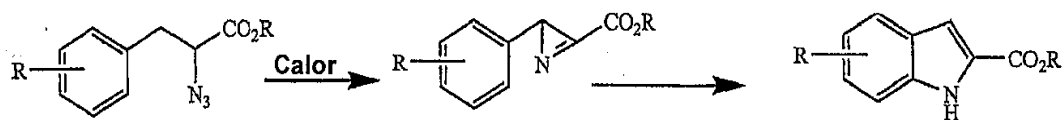
Síntese de indol de Castro



Síntese de indol de Heck



Síntese de indol de Hemetsberger



Síntese de indol de Mori-ban

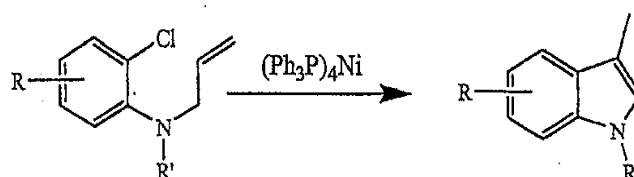
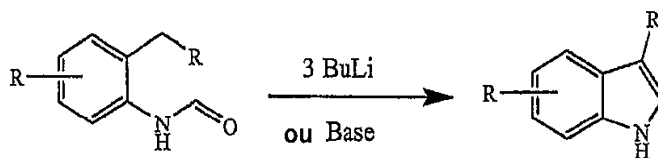
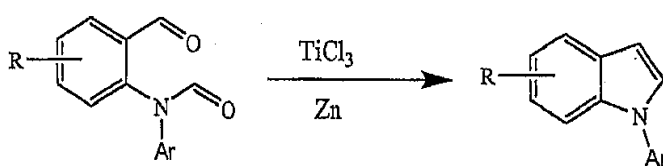


FIGURA 5

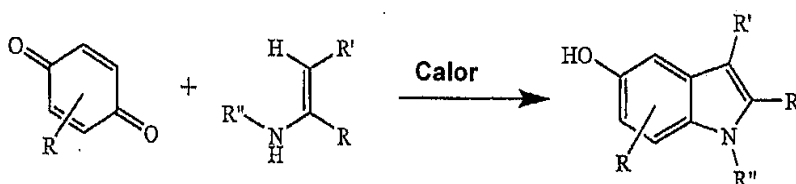
Síntese de indol de Mandelung



Síntese de indol de McMurray



Síntese de indol de Nenutzescu



Outras sínteses

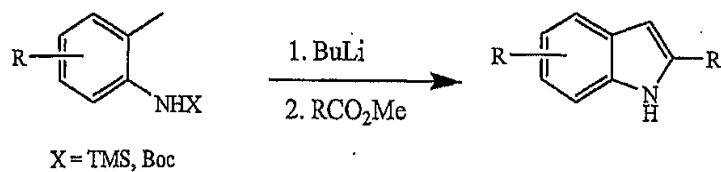
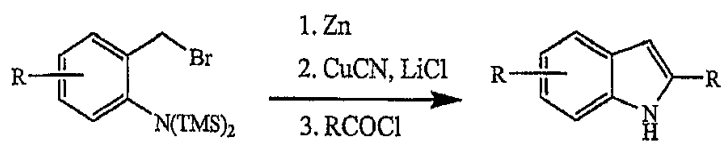
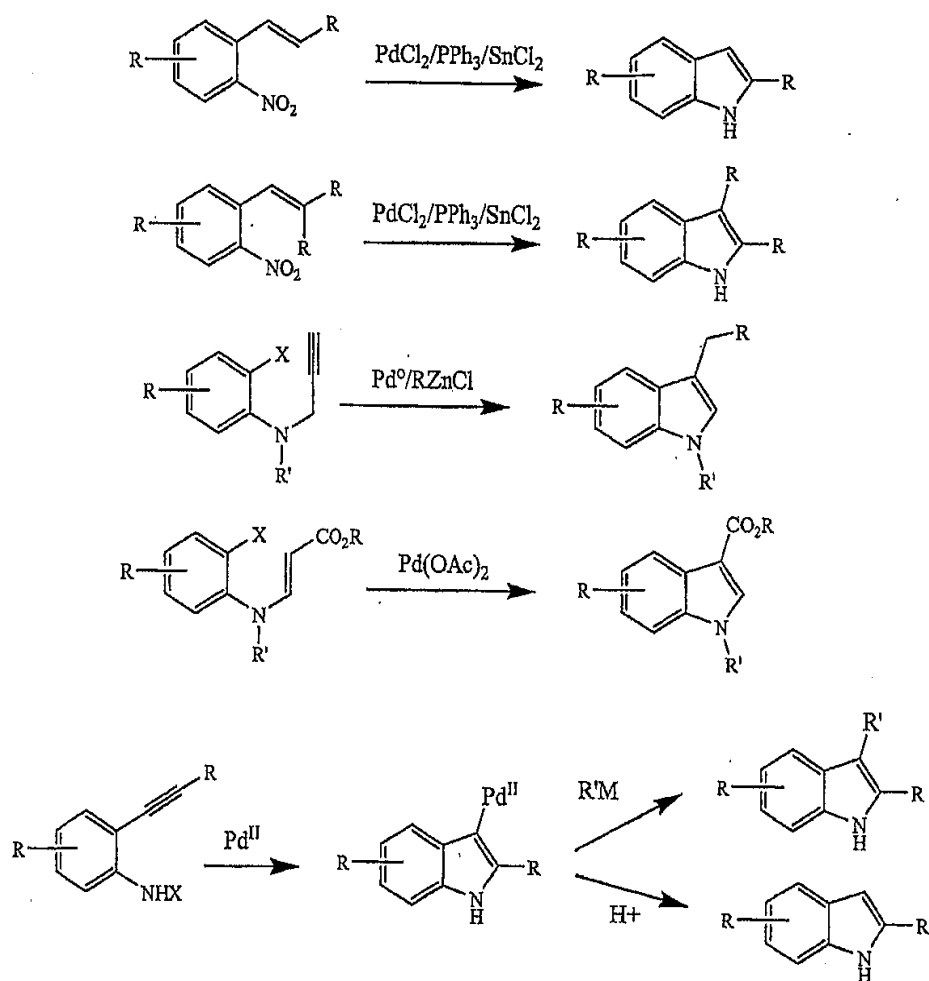
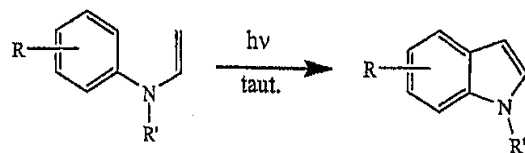


FIGURA 6

Usando paládio



Fotoquímico



Ciclização catalisada por ácido

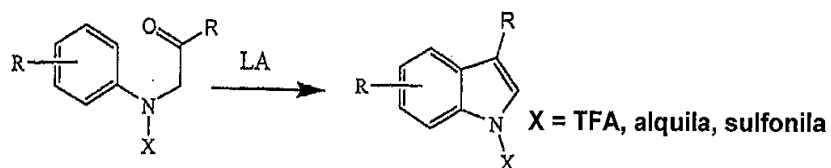


FIGURA 7

472
E



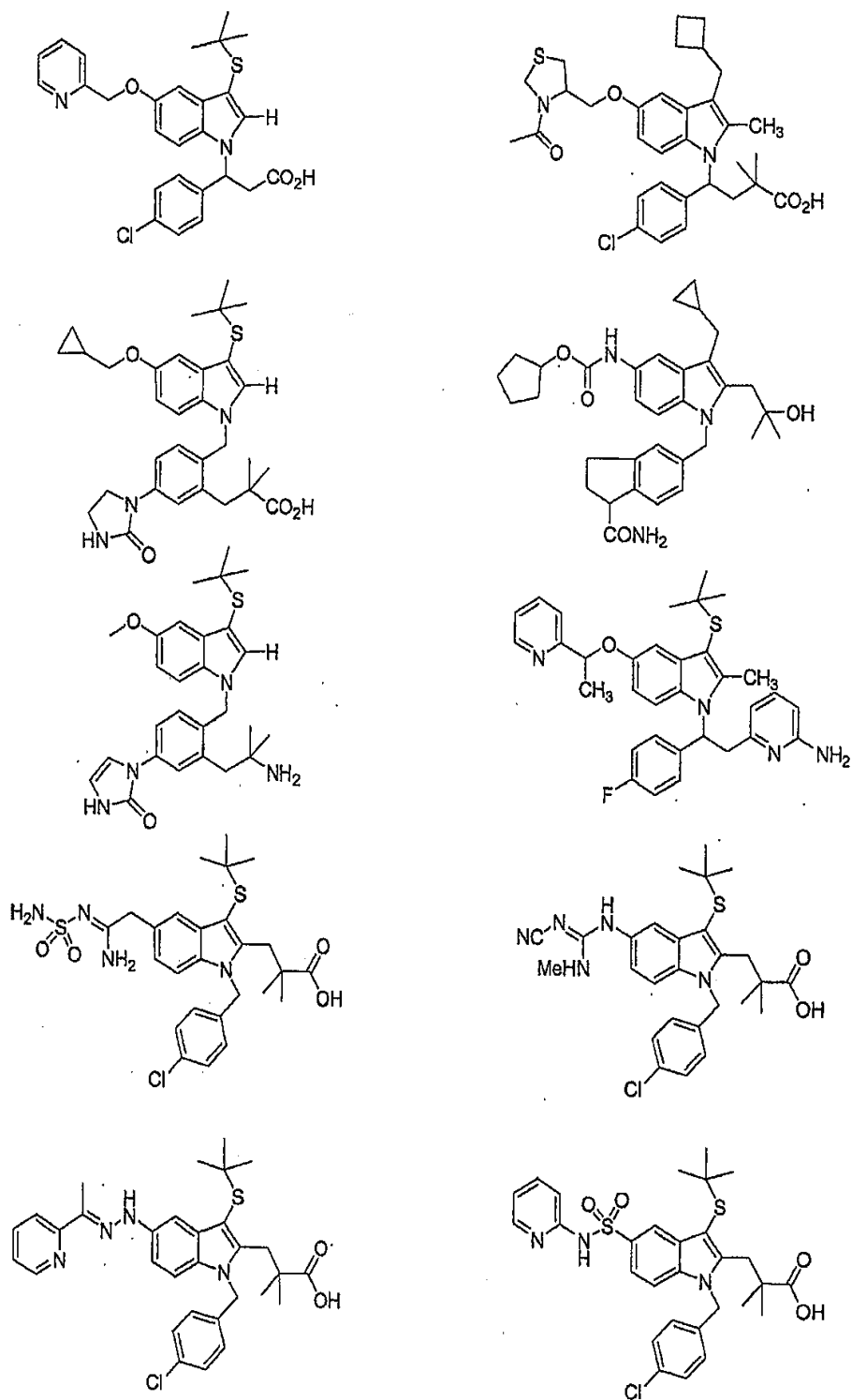


FIGURA 9

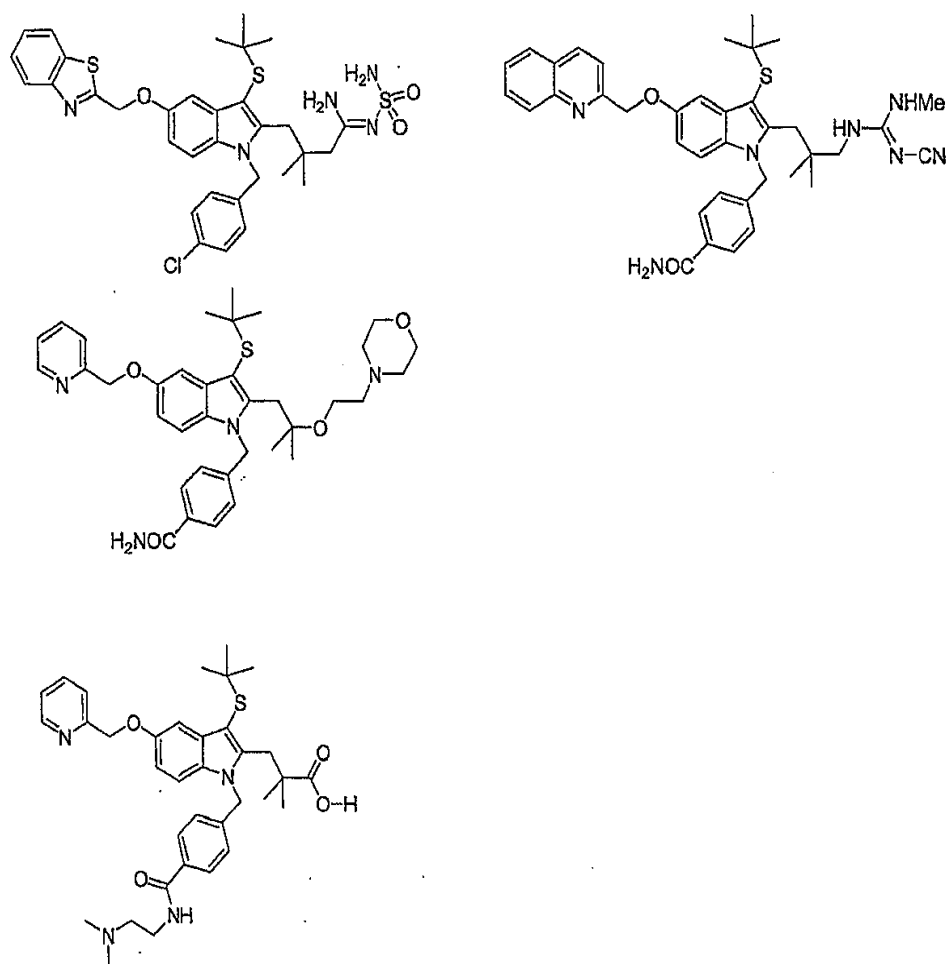


FIGURA 10

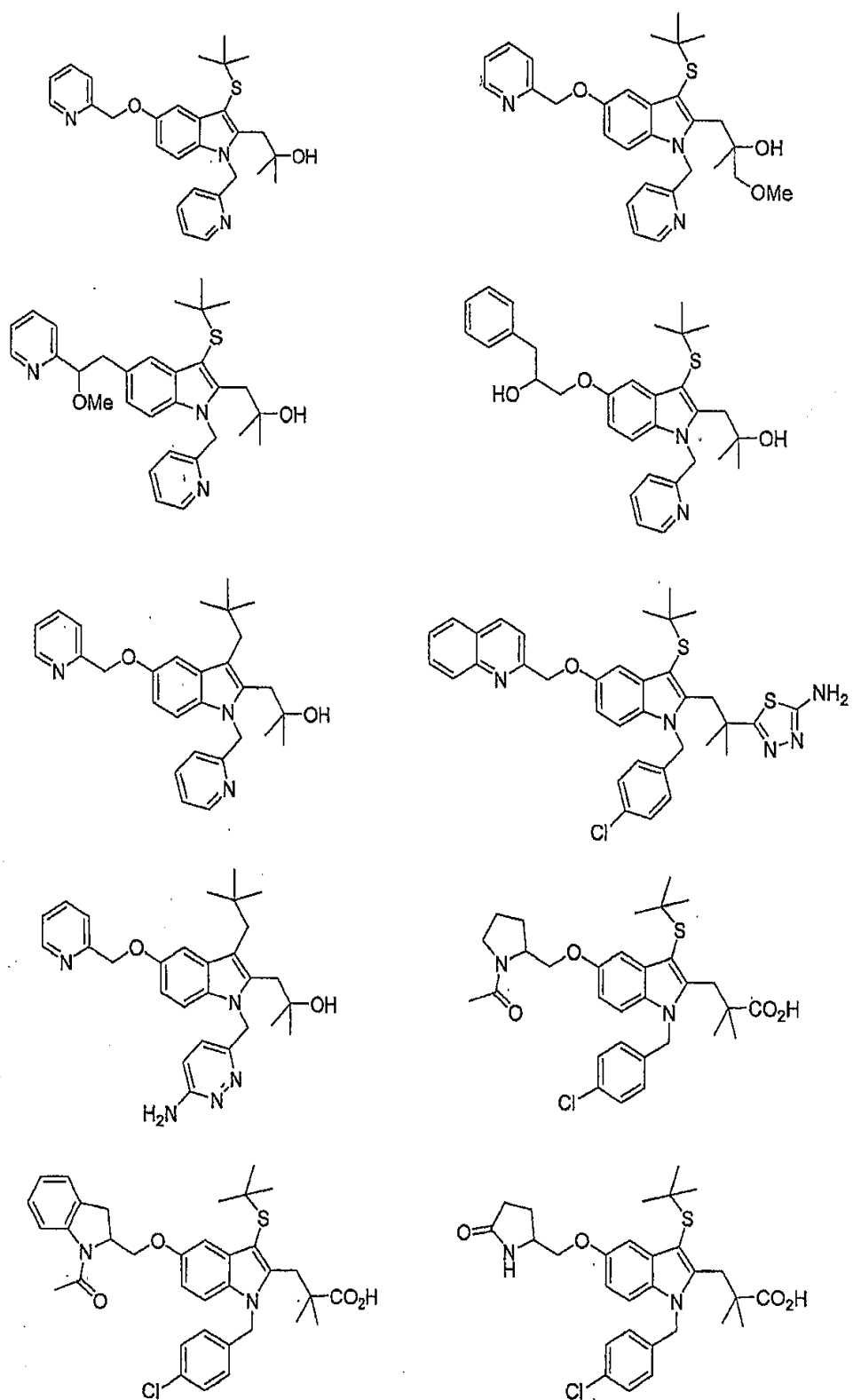


FIGURA 11

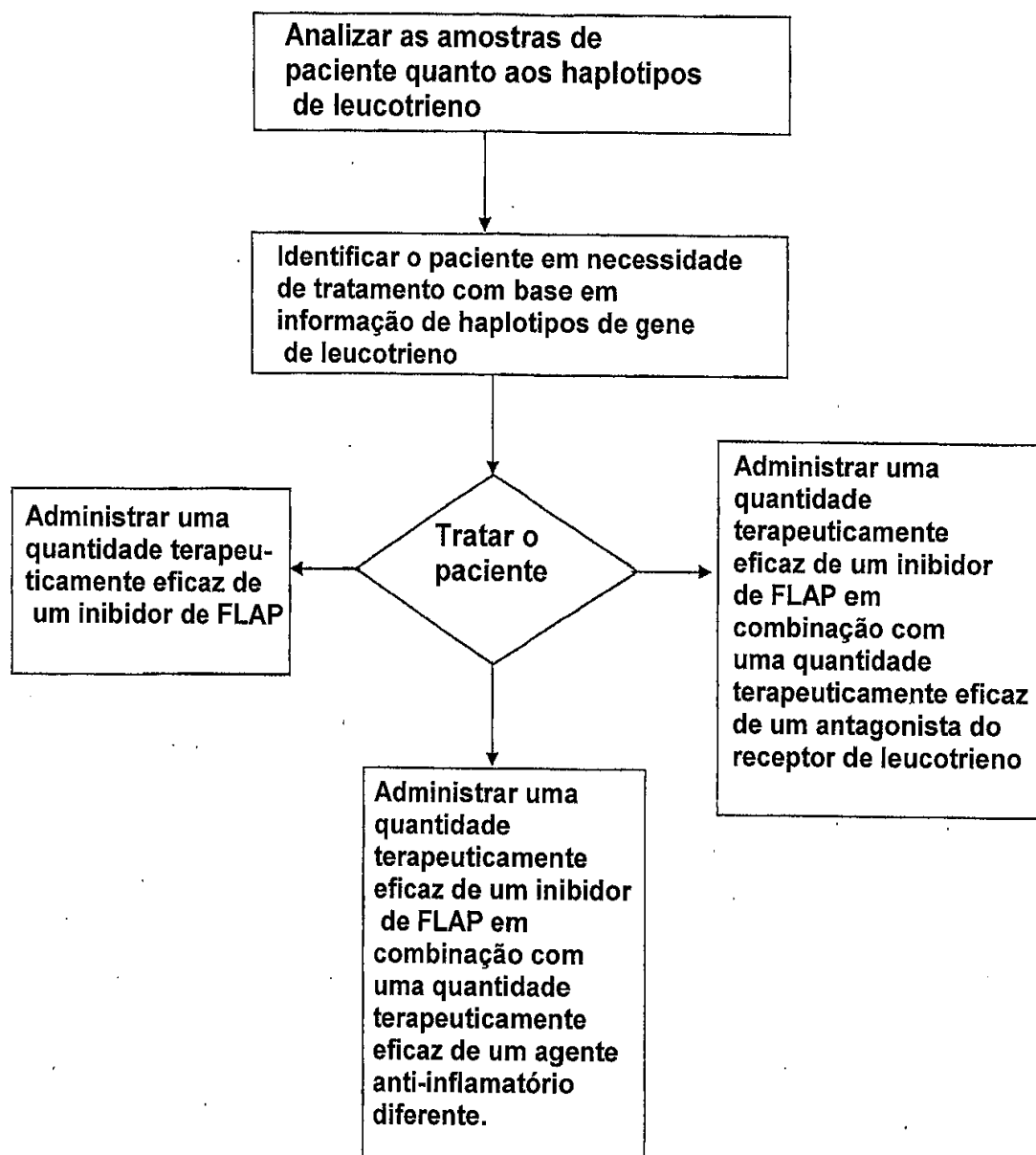


FIGURA 12

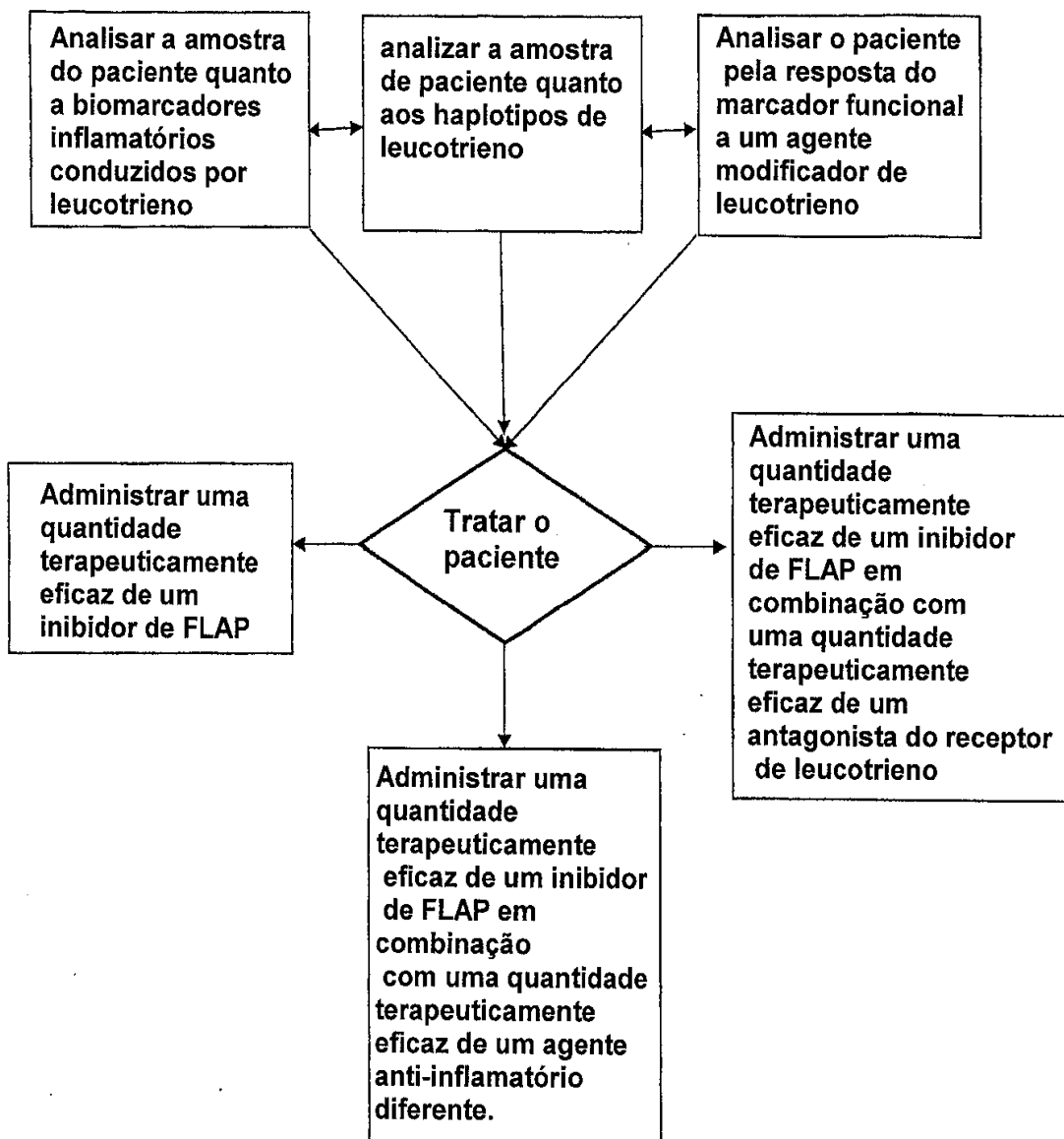


FIGURA 13

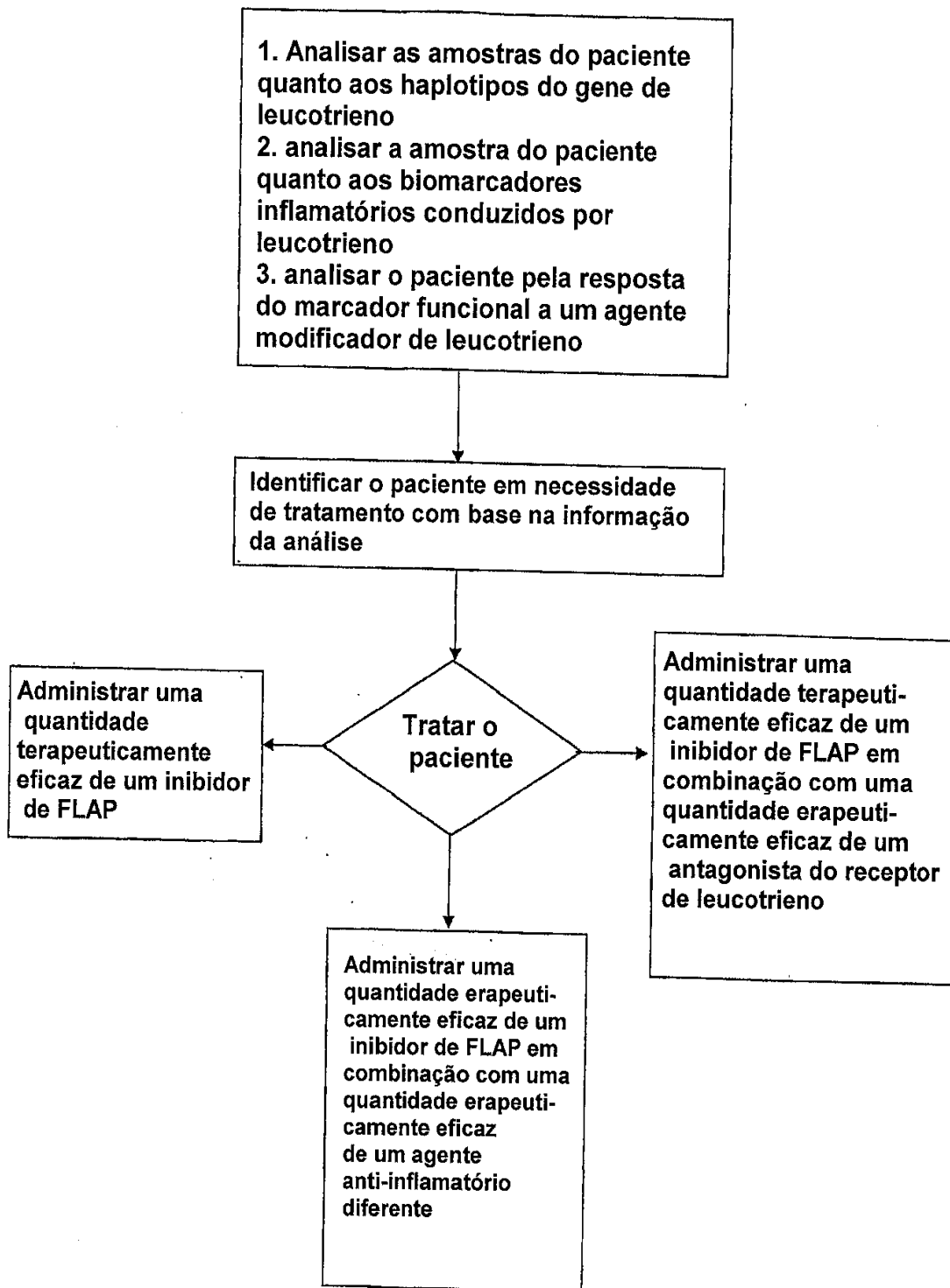
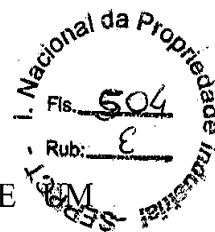


FIGURA 14



RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE COMPOSTO”

- 5 Aqui, são descritos compostos e composições farmacêuticas que contêm tais compostos, que modulam a atividade de proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP). Também são descritos aqui métodos de usar tais moduladores de FLAP, sozinhos e em combinação com outros compostos, para o tratamento respiratório, cardiovascular, e outras condições ou doenças dependentes de leucotrieno ou mediadas por leucotrieno.