

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 112667****(13) C2****(51) МПК****A61K 31/405** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61K 31/47** (2006.01)**A61K 31/4709** (2006.01)**A61K 31/573** (2006.01)**A61P 1/04** (2006.01)

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(21) Номер заявки:** а 2014 07393**(22) Дата подання заявки:** 14.12.2012**(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід:** 10.10.2016**(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції:** 61/576640**(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції:** 16.12.2011**(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку:** US**(41) Публікація відомостей
про заявку:** 10.10.2014, Бюл.№ 19**(46) Публікація відомостей
про видачу патенту:** 10.10.2016, Бюл.№ 19**(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ** PCT/GB2012/000904,
14.12.2012**(72) Винахідник(и):**
Пайтон Марк Антоні (GB),
Петтіфер Ерік Рой (GB)**(73) Власник(и):**
АТОПІКС ТЕРАПЕУТИКС ЛІМІТЕД,
265 Strand, London WC2R 1BH, United
Kingdom (GB)**(74) Представник:**
Блощинська Олена Олександрівна,
реєстр. №153**(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:**
WO 2010/042652 A2, 15.04.2010
WO 2010/039982 A1, 08.04.2010
Peterson KA et al: Comparison of
esomeprazole to aerosolized, swallowed
fluticasone for eosinophilic esophagitis. Dig
Dis Sci. 2010 May; 55(5):1313-1319
Molina-Infante J et al: Esophageal eosinophilic
infiltration responds to proton pump inhibition
in most adults. Clin Gastroenterol Hepatol.
2011 Feb;9(2):110-117**(54) КОМБІНАЦІЯ АНТАГОНІСТА CRTH2 І ІНГІБІТОРУ ПРОТОННОГО НАСОСА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ЕЗОФАГІТУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить щонайменше один антагоніст CRTH2 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один інгібітор протонного насоса, вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятої солі. Винахід також стосується використання антагоніста CRTH2 або його фармацевтично прийнятої солі, і інгібітору протонного насоса (PPI), вибраного з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятої солі, в приготуванні засобу для запобігання, лікування або зменшення інтенсивності симптомів еозинофільного езофагіту (ЕоЕ).

UA 112667 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до способу лікування еозинофільного езофагіту шляхом застосування композицій, які містять одну або більше сполук антагоніста CRTH2 і один або більше інгібіторів протонного насоса.

5 Попередній рівень техніки

Еозинофільний езофагіт (ЕоЕ) характеризується ознаками і симптомами, пов'язаними з порушенням діяльності стравоходу (Liacouras et al., J. Allergy Clin. Immunol. 128:3-20 (2011)). У дорослих такі ознаки і симптоми включають дисфагію, біль у грудях, затримку харчових залишків і біль у верхньому відділі черевної порожнини (Croese et al., Gastrointest. Endosc. 58:516-522 (2003); Furuta and Straumann, Aliment. Pharmacol. Ther. 24:173-182 (2006)). Клінічні виявлення у дітей варіюються в залежності від віку. У немовлят часто виникають труднощі при їхньому годуванні і нездатність до покращення свого самопочуття, у той час як у дітей шкільного віку такі ознаки і симптоми з більшою імовірністю супроводжуються блювотою або болями (Liacouras et al., 2011). Наявність еозинофілів в тканині стравоходу, взятої для аналізу шляхом біопсії, виявляють з використанням гістологічних методів. Вважається, що ЕоЕ має алергічну етіологію у 70 % пацієнтів, хворих на ЕоЕ, які мають поточне або пост-алергічне захворювання або позитивні ін'єкційні (шкіряні) проби на їжу або інші алергени (Blanchard and Rothenberg, Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 18:133-43 (2008)). Ознаки і симптоми ЕоЕ є, як правило, не піддаються лікуванню з використанням інгібіторів протонного насоса (PPI), хоча деякі пацієнти все ж таки демонструють клінікопатологічну реакцію на PPI (Molina-Infante et al., Clin. Gastroenterol. Hepatol. 9:110-117 (2011)), і це було описано як "PPI-сприятливий еозинофільний лейкоцитоз стравоходу", який можна відрізнити від еозинофільного езофагіту, основанийому на реакції на PPI (Liacouras et al., 2011).

Кортикостероїди для місцевого застосування, використовувані при лікуванні ЕоЕ без належної документації, є дуже ефективними при зменшенні еозинофільного навантаження стравоходу – процесу, який вважають опосередкованим стимулюванням еозинофільного апоптозу. Подвійні сліпі випробування, в яких використовували контрольні групи з плацебо, продемонстрували, що як флутиказон, так і будесонід, являють собою засоби, які є ефективними при використанні на перших етапах лікування і які знижують еозинофільне навантаження і інтенсивність симптомів як у дітей, так і у дорослих, хворих на ЕоЕ (Schaefer et al., Clin. Gastroenterol. Hepatol. 6:165-173 (2008); Konikoff et al., Gastroenterology 131:1381-1391 (2006); Dohil et al., Gastroenterology 139:418-429 (2010); Straumann et al., Gastroenterology 139:1526-1537 (2010)).

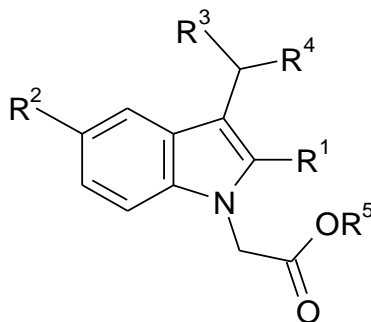
Хоча PPI не користуються широкою прихильністю у хворих на ЕоЕ, багато пацієнтів залишаються на цих ліках з метою контролю відрігання кислоти шлункового соку (кислотний рефлюкс), яке може бути побічним явищем запального пошкодження дистального (нижнього) відділу стравоходу.

Короткий виклад суті винаходу

Одним з аспектів даного винаходу відноситься до створення способу запобігання, лікування або зменшення інтенсивності симптомів еозинофільного езофагіту (ЕоЕ) у індивідуума, який включає застосування до зазначеного індивідуума терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антагоніста CRTH2 або його фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одного інгібітору протонного насоса (PPI) або його фармацевтично прийнятної солі.

45 Інший аспект даного винаходу відноситься до створення композиції, яка містить щонайменше один антагоніст CRTH2 або його фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один інгібітор протонного насоса або його фармацевтично прийнятну сіль.

В одному з варіантів здійснення винаходу антагоніст CRTH2 являє собою сполуку загальної формули (I):



(I)

де

 R^1 – C_1 - C_6 алкіл; R^2 – галоген;

5 R^3 – арил або гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, CN, R^6 , COR^6 , CH_2R^6 , OR^6 , SR^6 , SO_2R^6 або SO_2YR^6 ; де

R^6 – C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, будь-який з котрих може необов'язково бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, CN, NO_2 , C_1 - C_6 алкілу або $O(C_1$ - C_6 алкілу); а

Y – NH або C_1 - C_4 алкілен з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом;

10 R^4 – H або C_1 - C_4 алкіл; а

R^5 – водень, C_1 - C_6 алкіл, арил, $(CH_2)_mOC(=O)C_1$ - C_6 алкіл, $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$, $(CH_2)_mN(R^7)_2$ або $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$; де

m – 1 або 2;

n – 1 – 4;

15 X – OR^7 або $N(R^7)_2$;

R^7 – водень або метил; а

R^8 – C_1 - C_{18} алкіл;

або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або комплекс.

В одному з варіантів здійснення винаходу R^5 – водень.

20 В іншому варіанті здійснення винаходу R^5 – C_1 - C_6 алкіл, арил, $(CH_2)_mOC(=O)C_1$ - C_6 алкіл, $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$, $(CH_2)_mN(R^7)_2$ або $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$.

В іншому варіанті здійснення винаходу

R^1 – C_1 - C_4 алкіл;

R^2 – фтор;

25 R^3 необов'язково заміщений і являє собою хінолін, хіноксалін, ізохінолін, тіазол, феніл, нафталін, тіофен, пірол або піридин; а

R^4 – H або метил.

В одному з варіантів здійснення винаходу сполука загальної формули (I) являє собою:

30 {3-[1-(4-Хлор-феніл)-етил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-[1-(4-трифторметил-феніл)-етил]-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{3-[1-(4-трет-Бутил-феніл)-етил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-3-[1-(4-метансульфоніл-феніл)-етил]-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-(1-нафталін-2-іл-етил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

35 {5-Фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-3-(8-гідроксихінолін-2-ілметил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-(хіноксалін-2-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-3-(4-метокси-бензил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-(1,3-тіазол-2-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;

40 {3-(4-Хлор-бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-(4-трифторметил-бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-(4-трет-бутил-бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-[(4-фенілфеніл)метил]індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-3-(4-метансульфоніл-бензил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

45 {5-Фтор-3-[(6-фторхінолін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{2-Метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Хлор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{3-[[1-(Бензолсульфоніл)пірол-2-іл]метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-([1-[(4-метилбензол)сульфоніл]пірол-2-іл]метил)індол-1-іл]-оцтову

50 кислоту;

{3-([1-[(2,4-Дифторбензол)сульфоніл]пірол-2-іл]метил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову

кислоту;

{3-[[2-(Бензолсульфоніл)феніл]метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{3-([2-[(4-Хлорбензол)сульфоніл]феніл]метил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

55 {5-Фтор-3-([2-[(4-фторбензол)сульфоніл]феніл]метил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{3-[[2-(Бензолсульфоніл)піридин-3-іл]метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-Фтор-3-([2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл]метил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову

кислоту;

{3-([2-[(4-Хлорбензол)сульфоніл]піридин-3-іл]метил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову

60 кислоту;

- 2-(3-(4-(Бензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(4-(4-Хлорбензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(3-(Бензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-3-(3-(4-фторбензилсульфоніл)бензил)-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 5 2-(3-(2-(Бензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(4-(4-Фторбензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(2-(Циклогексилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-2-метил-3-(2-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 10 2-(3-(2-(Циклопентилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-2-метил-3-(3-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-2-метил-3-(2-(піролідин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(4-(Циклогексилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(4-(Циклопентилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 15 2-(3-(2-(Циклобутилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-2-метил-3-(3-(піролідин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-2-метил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-феноксibenзил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(4-метоксифенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(4-метилфенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 20 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(2,4-дихлорфенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(4-фторфенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(3,4-дифторфенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(4-ціанофенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(4-хлорфенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 25 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(2-ціанофенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(4-метилфенокси)піридин-3-іл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[(3-метансульфонілнафталін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[(1-метансульфонілнафталін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[(6-метансульфонілнафталін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 30 [5-Фтор-2-метил-3-(хінолін-3-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(хіноксалін-6-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(хінолін-7-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[(6-метансульфонілхінолін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[(4-метансульфонілхінолін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 35 (5-Фтор-2-метил-3-{піразоло[1,5-а]піридин-3-ілметил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-3-{імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметил}-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(метилсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{3-(метилсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(етилсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 40 (3-{{4-(Етилсульфаніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(n-пропілсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(i-пропілсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(t-бутилсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пентан-3-ілсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 45 [3-{{4-[(Циклопропілметил)сульфаніл]феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 {3-[(4,4-Диметил-2,3-дигідро-1-бензотіопіран-6-іл)метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(Етансульфоніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 50 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(пропан-1-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(пропан-2-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(Бутан-1-сульфоніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(Бутан-2-сульфоніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(2-метилпропан-2-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 55 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(пентан-1-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(Циклопропілметан)сульфонілфеніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(пропілсульфамоїл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(Бутилсульфамоїл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 60 (5-Фтор-2-метил-3-{{3-(пропілсульфамоїл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;

- (3-{{3-(Бутилсульфамоїл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(трифторметан)сульфонілфеніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{4-(Етансульфоніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пропан-1-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 5 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пропан-2-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{4-(Бутан-1-сульфоніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(2-метилпропан-2-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пентан-1-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пентан-3-ілсульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 10 [3-{{4-[[Циклопропілметил]сульфоніл]феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пропілсульфамоїл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{4-(Бутилсульфамоїл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(трифторметокси)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 15 (5-Фтор-3-{{4-метансульфоніл-3-(трифторметил)феніл}метил}-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-3-{{4-метансульфоніл-3-(трифторметокси)феніл}метил}-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[[5-метансульфонілтіофен-2-іл]метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 20 {3-[[4,4-диметил-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1λ⁶-бензотіопіран-6-іл]метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 [3-{{1-[[4-Хлорбензол]сульфоніл]пірол-2-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-3-{{1-[[4-фторбензол]сульфоніл]пірол-2-іл}метил}-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 25 [5-Фтор-3-{{1-[[4-метоксибензол]сульфоніл]пірол-2-іл}метил}-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 {3-[[1-(2,4-Дихлор-бензолсульфоніл)пірол-2-іл]метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-3-{{1-[[4-метансульфонілбензол]сульфоніл]пірол-2-іл}метил}-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 30 {5-Фтор-2-метил-3-[[2-фенілфеніл]метил]індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 (3-{{1-(Бензолсульфоніл)індол-2-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(4-Хлорфеніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(4-метилфеніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 35 {5-Фтор-2-метил-3-[[3-феноксифеніл]метил]індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-3-{{4-[[4-фторфеніл]карбоніл]-1-метилпірол-2-іл}метил}-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-2-метил-3-[[6-[[3-(трифторметил)феніл]метил]піридин-3-іл]метил]індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 40 {5-Фтор-2-метил-3-[[3-фенокситіофен-2-іл]метил]індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(Бензолсульфоніл)-1,3-тіазол-5-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 {3-[[1-Бензилпіразол-4-іл]метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 (3-{{5-(4-Хлорфенокси)-1-метил-3-(трифторметил)піразол-4-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 45 [3-{{5-[[4-Хлорбензол]сульфоніл]фуран-2-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [3-{{5-[[4-Хлорбензол]сульфоніл]тіофен-2-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [3-{{3-[[4-Хлорбензол]сульфоніл]тіофен-2-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 50 {3-[[2-Бензилфеніл]метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 або складні C₁-C₆ алкілові, арилові, (CH₂)_mOC(=O)C₁-C₆ алкілові, ((CH₂)_mO)_nCH₂CH₂X, (CH₂)_mN(R⁷)₂ або CH((CH₂)_mO(C=O)R⁸)₂ ефіри будь-якої з наведених вище сполук; де
 m – 1 або 2;
 n – 1 – 4;
 55 X – OR⁷ або N(R⁷)₂;
 R⁷ – водень або метил; а
 R⁸ – C₁-C₁₈ алкіл.
 В одному з варіантів здійснення винаходу РРІ вибраний з групи, що складається з
 60 омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або

їхньої фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу антагоніст CRTH2 являє собою (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, а PPI вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу антагоніст CRTH2 являє собою [5-фтор-3-(4-метансульфоніл-бензил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, а PPI вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу антагоніст CRTH2 являє собою (3-[(2-(бензолсульфоніл)піридин-3-іл]метил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, а PPI вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу антагоніст CRTH2 являє собою [5-фтор-3-((2-(4-фторбензол)сульфоніл)піридин-3-іл]метил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, а PPI вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу антагоніст CRTH2 являє собою 5-(ацетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, а PPI вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу дія зазначеного щонайменше одного антагоніста CRTH2 і зазначеного щонайменше одного інгібітору протонного насоса є синергетичною.

Інший аспект даного винаходу відноситься до створення способу запобігання, лікування або зменшення інтенсивності симптомів еозинофільного езофагіту (ЕоЕ) у індивідуума, який включає застосування до зазначеного індивідуума терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антагоніста CRTH2 і щонайменше одного інгібітору протонного насоса (PPI) і додаткове застосування щонайменше одного кортикостероїда. В одному з варіантів здійснення винаходу кортикостероїд вибраний з групи, що складається з гідрокортизону, дексаметазону, метилпреднізолону і преднізолону.

Інший аспект даного винаходу відноситься до створення способу запобігання, лікування або зменшення інтенсивності симптомів еозинофільного езофагіту (ЕоЕ) у індивідуума, який включає застосування до зазначеного індивідуума терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антагоніста CRTH2 і щонайменше одного інгібітору протонного насоса (PPI) і додаткове застосування анти-IL-3 моноклонального антитіла.

Інший аспект даного винаходу відноситься до створення способу запобігання, лікування або зменшення інтенсивності симптомів еозинофільного езофагіту (ЕоЕ) у індивідуума, який включає застосування до зазначеного індивідуума терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антагоніста CRTH2 і щонайменше одного інгібітору протонного насоса (PPI) і додаткове застосування монтелукасту.

Інший аспект даного винаходу відноситься до створення набору для лікування еозинофільного езофагіту, який містить: (а) щонайменше один антагоніст CRTH2; і (b) щонайменше один інгібітор протонного насоса; причому набір є упакованим в один або більше придатні для цього контейнери. В одному з варіантів здійснення винаходу зазначеним одним або більше придатних для цього контейнерами є блістерна упаковка.

Інший аспект даного винаходу відноситься до забезпечення підтримки послідовності схеми лікування еозинофільного езофагіту, яка включає:

(а) спочатку застосування до індивідуума, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості кортикостероїда протягом першого заданого відрізка часу; і

(b) подальше застосування до зазначеного індивідуума терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антагоніста CRTH2 або його фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одного інгібітору протонного насоса або його фармацевтично прийнятної солі протягом другого заданого відрізка часу.

Короткий опис креслень

Фігура 1 – стовпчаста діаграма, на якій показана різниця в зміні (в %) еозинофільного навантаження стравоходу в його проксимальному і дистальному відділах за результатами аналізу тканин, взятих шляхом біопсії, при порівнянні групи пацієнтів з використанням плацебо і групи пацієнтів, яких лікували (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтовою

кислотою в якості антагоніста CRTH2.

Фігура 2 – стовпчаста діаграма, на якій порівнюється зміна (в %) еозинофільного навантаження стравоходу у пацієнтів, які отримували (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту і езомепразол, тільки (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту, тільки езомепразол або плацебо.

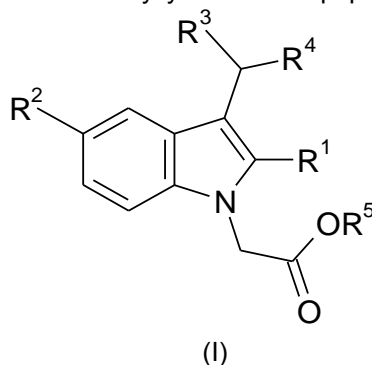
Детальний опис винаходу

У відповідності до даного винаходу, запропоновані способи і композиції для запобігання, лікування або зменшення інтенсивності симптомів еозинофільного езофагіту (ЕоЕ) у індивідуума, які включають застосування до зазначеного індивідуума терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антагоніста CRTH2 і щонайменше одного інгібітору протонного насоса (PPI). У відповідності до даного винаходу, запропоновані також композиції, які містять антагоніст CRTH2 і/або PPI для використання при запобіганні, лікуванні або зменшенні інтенсивності симптомів ЕоЕ у індивідуума.

ЕоЕ характеризується наявністю алергічної реакції із залученням, на додаток до еозинофілів, мастоцитів і Th2-клітин. Кількість мастоцитів, що несуть IgE-рецептор, в ЕоЕ-тканині зростає, і дослідження транскриптому мастоцитів в такій тканині виявили наявність продуктів, породжених мастоцитами, таких як, наприклад, карбоксипептидаза А3 і триптаза (Abonia et al., J. Allergy Clin. Immunol. 126:140-149 (2010)). Кількість цитокінів, породжуваних Th2-клітинами, інтерлейкін 4, 5 і 13 в ЕоЕ-тканині також зростає (Blanchard et al., J. Allergy Clin. Immunol. 127:208-217 (2011)). Фактори, які продукуються активованими мастоцитами і Th2-клітинами і які відкриті дії антигенів в тканині стравоходу, є, цілком імовірно, важливими в стимулюванні еозинофільного лейкоцитозу тканини і інших аспектів патології захворювання. Простагландин D2 (PGD2) є одним з таких продуктів, які продукуються у високих концентраціях мастоцитами і Th2-клітинами у відповідь на імунологічну активацію (Pettipher, Br. J. Pharmacol. 153 Suppl. 1:S191-S199 (2008)), і викликає активацію Th-клітин, еозинофілів і базофілів завдяки обумовленій високим ступенем спорідненості його взаємодії з CRTH2 рецептором, який зв'язаний з G-протеїном (гомологічна молекула хемотактичного рецептора, експресована на Th2-клітинах – відома також як DP2) (Hirai et al., J. Exp. Med. 193:255-261 (2001)). Мастоцито-залежна активація Th2-клітин, яка стимулює посилену міграцію і продукування цитокінів, опосередкована PGD2, що діє на CRTH2 (Gyles et al., Immunology 119:362-368 (2006); Xue et al., Clin. Exp. Immunol. 156:126-133 (2009)). Активація Th2-клітин, викликана паракрином, також інгібується антагоністами CRTH2 (Vinall et al., Immunology 121:577-584 (2007)). Дослідження на моделях тварин свідчать про те, що генетична екстирпація CRTH2 або застосування антагоністів CRTH2 є ефективним засобом в зменшенні накопичення еозинофілів і лімфоцитів і Th2-залежного продукування цитокінів у відповідь на алерген в сенсibilізованих дихальних шляхах і шкірі (Pettipher, 2008).

Таким чином, робиться припущення, що PGD2, що продукується мастоцитами у відповідь на харчові або інгаляційні алергени, сприятимуть накопиченню еозинофілів і патології захворювання в ЕоЕ.

В одному з варіантів здійснення винаходу антагоністи CRTH2 розкриті в опублікованій заявці США № 2011/0124683 і являють собою сполуку загальної формули (I):



де

R^1 – C_1 - C_6 алкіл;

R^2 – галоген;

R^3 – арил або гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, CN, R^6 , COR^6 , CH_2R^6 , OR^6 , SR^6 , SO_2R^6 або SO_2YR^6 ; де

R^6 – C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_8 циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, будь-який з котрих може необов'язково бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, CN, NO_2 , C_1 - C_6 алкілу або $O(C_1$ - C_6 алкілу); а

Y – NH або C₁-C₄ алкілен з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом;
 R⁴ – H або C₁-C₄ алкіл; а
 R⁵ – водень, C₁-C₆ алкіл, арил, (CH₂)_mOC(=O)C₁-C₆ алкіл, ((CH₂)_mO)_nCH₂CH₂X, (CH₂)_mN(R⁷)₂
 або CH((CH₂)_mO(C=O)R⁸)₂; де

5 m – 1 або 2;

n – 1 – 4;

X – OR⁷ або N(R⁷)₂;

R⁷ – водень або метил; а

R⁸ – C₁-C₁₈ алкіл;

10 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або комплекс. Дивись також патенти США №№ 7,582,672, 7,750,027, 7,999,119 і 8,044,088 і опубліковані заявки США №№ 2009/0192195 і 2010/0022613.

В одному з варіантів здійснення винаходу сполука загальної формули (I) являє собою антагоніст CRTH2, в якому R⁵ – водень.

15 В альтернативному варіанті здійснення винаходу сполука загальної формули (I) являє собою проліки для антагоніста CRTH2, а R⁵ – C₁-C₆ алкіл, арил, (CH₂)_mOC(=O)C₁-C₆ алкіл, ((CH₂)_mO)_nCH₂CH₂X, (CH₂)_mN(R⁷)₂ або CH((CH₂)_mO(C=O)R⁸)₂; де

m – 1 або 2;

n – 1 – 4;

20 X – OR⁷ або N(R⁷)₂;

R⁷ – водень або метил; а

R⁸ – C₁-C₁₈ алкіл.

В одному з варіантів здійснення винаходу сполука загальної формули (I) являє собою, незалежно або в будь-якій комбінації, сполуку, де:

25 R¹ – C₁-C₄ алкіл, переважно метил або етил, але, більш переважно метил;

R² – фтор;

R⁴ – H або метил; а

R³ – хінолін, хіноксалін, ізохінолін, тiazол, феніл, нафталін, тіофен, пірол або піридин, будь-який з котрих може необов'язково бути заміщений, як це зазначено вище.

30 В іншому варіанті здійснення винаходу R⁴ у формулі (I) являє собою H.

В одному з варіантів здійснення винаходу R³ у формулі (I) являє собою необов'язково заміщений хінолін, феніл, нафталін, тіофен, пірол або піридин.

В іншому варіанті здійснення винаходу, коли R³ – хінолін або ізохінолін, він переважно не заміщений або заміщений одним або більше галоген-замісниками, переважно фтором.

35 В одному з варіантів здійснення винаходу, коли R³ – піридил, він являє собою 3-піридилну частку.

В іншому варіанті здійснення винаходу, коли R³ – феніл, нафталін, тіофен, пірол або піридин, він може необов'язково мати один або більше замісників, причому замісники, які заслуговують особливої уваги, включають OR⁶, SO₂R⁶ або SO₂YR⁶; де R⁶ і Y – як це визначено вище.

40 В одному з варіантів здійснення винаходу R⁶ у формулі (I) являє собою C₁-C₆ алкіл, 4 – 6-членну циклоалкільну групу, 5- або 6-членну гетероциклільну групу або феніл, будь-який з котрих може бути заміщений так, як це визначено вище.

В одному з варіантів здійснення винаходу Y, при його присутності, являє собою CH₂ частку.

45 В іншому варіанті здійснення винаходу, коли R³ заміщений SO₂R⁶ або SO₂YR⁶, група R⁶, є, як правило, не заміщеною або заміщеною одним або більше замісниками, вибраними з метилу і галогену, переважно хлором або фтором.

В іншому варіанті здійснення винаходу, коли R³ заміщений OR⁶, група R⁶ може бути не заміщена або заміщена одним або більше замісниками, вибраними з галогену, ціано, C₁-C₄ алкілу і O(C₁-C₄ алкілу).

50 Приклади сполуки формули (I), які заслуговують особливої уваги, включають:

{3-[1-(4-Хлор-феніл)-етил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-[1-(4-трифторметил-феніл)-етил]-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

55 {3-[1-(4-трет-Бутил-феніл)-етил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

{5-Фтор-3-[1-(4-метансульфоніл-феніл)-етил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

[5-Фтор-2-метил-3-(1-нафталін-2-іл-етил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

(5-Фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;

(5-Фтор-2-метил-3-нафталін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;

[5-Фтор-3-(8-гідроксихінолін-2-ілметил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

60 [5-Фтор-2-метил-3-(хіноксалін-2-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;

- [5-Фтор-3-(4-метокси-бензил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(1,3-тіазол-2-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [3-(4-Хлор-бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(4-трифторметил-бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 5 [5-Фтор-2-метил-3-(4-трет-бутил-бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-2-метил-3-[(4-фенілфеніл)метил]індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-3-(4-метансульфоніл-бензил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[(6-фторхінолін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 (2-Метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 10 (5-Хлор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{[1-(Бензолсульфоніл)пірол-2-іл]метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-({[1-(4-метилбензол)сульфоніл]пірол-2-іл}метил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 15 [3-({1-[(2,4-Дифторбензол)сульфоніл]пірол-2-іл}метил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 (3-{[2-(Бензолсульфоніл)феніл]метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 [3-({2-[(4-Хлорбензол)сульфоніл]феніл}метил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]феніл}метил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 (3-{[2-(Бензолсульфоніл)піридин-3-іл]метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 20 [5-Фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [3-({2-[(4-Хлорбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 25 2-(3-(4-(Бензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(4-(4-Хлорбензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(3-(Бензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-3-(3-(4-фторбензилсульфоніл)бензил)-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(2-(Бензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(4-(4-Фторбензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 30 2-(3-(2-(Циклогексилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-2-метил-3-(2-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(2-(Циклопентилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-2-метил-3-(3-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-2-метил-3-(2-(піролідин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 35 2-(3-(4-(Циклогексилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(4-(Циклопентилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(3-(2-(Циклобутилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-2-метил-3-(3-(піролідин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 2-(5-Фтор-2-метил-3-(4-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 40 [5-Фтор-2-метил-3-(2-феноксибензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(4-метоксифенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(4-метилфенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(2,4-дихлорфенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(4-фторфенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 45 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(3,4-дифторфенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(4-ціанофенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(4-хлорфенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(2-(2-ціанофенокси)бензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(4-метилфенокси)піридин-3-іл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 50 {5-Фтор-3-[(3-метансульфонілнафталін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[(1-метансульфонілнафталін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[(6-метансульфонілнафталін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(хінолін-3-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-2-метил-3-(хіноксалін-6-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 55 [5-Фтор-2-метил-3-(хінолін-7-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[(6-метансульфонілхінолін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-3-[(4-метансульфонілхінолін-2-іл)метил]-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{піразоло[1,5-а]піридин-3-ілметил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-3-{імідазо[1,2-а]піридин-2-ілметил}-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 60 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(метилсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;

- (5-Фтор-2-метил-3-{{3-(метилсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(етилсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{4-(Етилсульфаніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(n-пропілсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 5 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(i-пропілсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(t-бутилсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пентан-3-ілсульфаніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 [3-{{4-{{Циклопропілметил}сульфаніл}феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову
 10 кислоту;
 {3-{{4,4-Диметил-2,3-дигідро-1-бензотіопіран-6-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову
 кислоту;
 (3-{{2-(Етансульфоніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(пропан-1-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(пропан-2-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 15 (3-{{2-(Бутан-1-сульфоніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(Бутан-2-сульфоніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(2-метилпропан-2-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(пентан-1-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(Циклопропілметан)сульфоніл}феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову
 20 кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(пропілсульфамоіл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(Бутилсульфамоіл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{3-(пропілсульфамоіл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{3-(Бутилсульфамоіл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 25 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(трифторметан)сульфоніл}феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{4-(Етансульфоніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пропан-1-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пропан-2-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{4-(Бутан-1-сульфоніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 30 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(2-метилпропан-2-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пентан-1-сульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пентан-3-ілсульфоніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 [3-{{4-{{Циклопропілметил}сульфоніл}феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл]-оцтову
 35 кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(пропілсульфамоіл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{4-(Бутилсульфамоіл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{4-(трифторметокси)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-3-{{4-метансульфоніл-3-(трифторметил)феніл}метил}-2-метил-індол-1-іл)-оцтову
 40 кислоту;
 (5-Фтор-3-{{4-метансульфоніл-3-(трифторметокси)феніл}метил}-2-метил-індол-1-іл)-оцтову
 кислоту;
 {5-Фтор-3-{{5-метансульфонілтіофен-2-іл}метил}-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;
 {3-{{4,4-диметил-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1λ⁶-бензотіопіран-6-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-
 1-іл}-оцтову кислоту;
 45 [3-{{1-{{4-Хлорбензол}сульфоніл}пірол-2-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-3-{{1-{{4-фторбензол}сульфоніл}пірол-2-іл}метил}-2-метил-індол-1-іл]-оцтову
 кислоту;
 [5-Фтор-3-{{1-{{4-метоксибензол}сульфоніл}пірол-2-іл}метил}-2-метил-індол-1-іл]-оцтову
 50 кислоту;
 {3-{{1-(2,4-Дихлор-бензолсульфоніл)пірол-2-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову
 кислоту;
 [5-Фтор-3-{{1-{{4-метансульфонілбензол}сульфоніл}пірол-2-іл}метил}-2-метил-індол-1-іл]-
 оцтову кислоту;
 {5-Фтор-2-метил-3-{{2-фенілфеніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 55 (3-{{1-(Бензолсульфоніл)індол-2-іл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-{{2-(4-Хлорфеніл)феніл}метил}-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (5-Фтор-2-метил-3-{{2-(4-метилфеніл)феніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 {5-Фтор-2-метил-3-{{3-феноксифеніл}метил}індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 [5-Фтор-3-{{4-{{4-фторфеніл}карбоніл}-1-метилпірол-2-іл}метил}-2-метил-індол-1-іл]-оцтову
 60 кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-[(6-{[3-(трифторметил)феніл]метил}піридин-3-іл)метил]індол-1-іл}-оцтову кислоту;

{5-Фтор-2-метил-3-[(3-фенокситіофен-2-іл)метил]індол-1-іл}-оцтову кислоту;

{3-[(2-(Бензолсульфоніл)-1,3-тіазол-5-іл)метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

5 {3-[(1-Бензилпіразол-4-іл)метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

{3-[(5-(4-Хлорфенокси)-1-метил-3-(трифторметил)піразол-4-іл)метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

{3-[(5-{(4-Хлорбензол)сульфоніл}фуран-2-іл)метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

10 {3-[(5-{(4-Хлорбензол)сульфоніл}тіофен-2-іл)метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

{3-[(3-{(4-Хлорбензол)сульфоніл}тіофен-2-іл)метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

{3-[(2-Бензилфеніл)метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл}-оцтову кислоту;

15 або C_1-C_6 складні алкілові, арилові, $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ алкілові, $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$, $(CH_2)_mN(R^7)_2$ або $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$ ефіри будь-якої з зазначених вище сполук; де

$m - 1$ або 2 ;

$n - 1 - 4$;

$X - OR^7$ або $N(R^7)_2$;

20 $R^7 -$ водень або метил; а

$R^8 - C_1-C_{18}$ алкіл.

Сполуки загальної формули (I), в яких $R^5 -$ водень, виявляють активність антагоністів CRTN2.

25 Проліки являють собою будь-які сполуки з ковалентним зв'язком, які вивільнюють активну вихідну лікарську речовину відповідно до загальної формули (I) *in vivo*. Приклади таких проліків включають сполуки загальної формули (I), в яких $R^5 - C_1-C_6$ алкіл, арил, $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ алкіл, $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$, $(CH_2)_mN(R^7)_2$ або $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$; де

$m - 1$ або 2 ;

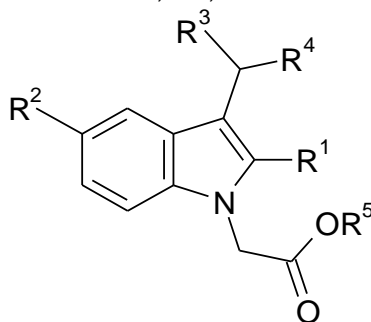
$n - 1 - 4$;

30 $X - OR^7$ або $N(R^7)_2$;

$R^7 -$ водень або метил; а

$R^8 - C_1-C_{18}$ алкіл.

Інші антагоністи CRTN2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в патенті США № 7,754,735 і мають формулу (II):



(II)

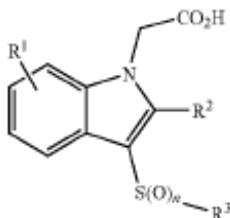
35 та їхні фармацевтично прийнятні солі або сольвати, в яких $R^1 -$ водень, галоген, CN, нітро, SO_2R^4 , OH, OR^4 , SR^4 , SOR^4 , $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NR^9SO_2R^4$, $NR^9CO_2R^4$, NR^9COR^4 , гетероарил, арил (необов'язково заміщений хлором або фтором), C_2-C_6 алкеніл, C_2-C_6 алкініл, або C_1-C_6 алкіл, причому останні три групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, OR^8 і NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, де $x - 0, 1$ або 2 ; $R^2 -$ водень, галоген, CN, SO_2R^4 або $CONR^5R^6$, CH_2OH , CH_2OR^4 або C_{1-7} алкіл, при цьому остання група необов'язково заміщена одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, OR^8 і NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, де $x - 0, 1$ або 2 ; $R^3 -$ хінолін, 1,2-бензізотіазол, бензо[b]тіофен, або індол, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, CN, нітро, OH, SO_2R^4 , OR^4 , SR^4 , SOR^4 , $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NR^9SO_2R^4$, $NR^9CO_2R^4$, NR^9CO_2H , NR^9COR^4 , C_2-C_6 алкенілу, C_2-C_6 алкінілу, C_{1-6} алкілу, причому останні три групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, OR^8 і NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, де $x=0, 1$ або 2 ; R^4 представляє арил, гетероарил або C_{1-6} алкіл, всі з яких можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, арилу, гетероарила, OR^{10} і $NR^{11}R^{12}$,

$S(O)_xR^{13}$ (де $x=0, 1$ або 2), $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$; R^5 , а R^6 незалежно представляє атом водню, C_{1-6} алкільну, або арильну або гетероарильну групу, причому три останніх з них можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно
 5 вибраними з атомів галогену, арилу, OR^8 і $NR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$; або R^5 і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, можуть утворювати 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або більше атомів, вибраних з O , $S(O)_x$, де $x=0, 1$ або 2 , NR^{16} , а саме кільце необов'язково заміщене C_{1-3} алкілом; R^7 і R^{13} незалежно представляють C_{1-6} алкільну, арильну або гетероарильну групу, всі з яких
 10 можуть бути необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену; R^8 представляє атом водню, $C(O)R^9$, C_{1-6} алкільну, арильну або гетероарильну групу, всі з яких можуть бути необов'язково заміщені атомами галогену або арильною групою; кожний з R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , і R^{15} незалежно представляє атом водню, C_{1-6} алкільну, арильну або гетероарильну групу, всі з яких можуть бути необов'язково заміщені атомом галогену; а R^{16} – водень, C_{1-4} алкіл, $-COC_1-C_4$ алкіл, $COYC_1-C_4$ алкіл, де Y – O або NR^7 .

15 Приклади сполук формули (II) включають 3-(2-хлор-4-хінолініл)-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(2-хлор-4-хінолініл)-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(2-хлор-4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-3-(4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(2-хлор-4-хінолініл)-5-метокси-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(2-хлор-4-хінолініл)-2,6-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(2-хлор-4-хінолініл)-2,4-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2,5-
 20 диметил-3-(7-метил-4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2,5-диметил-3-(8-метил-4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(6-фтор-4-хінолініл)-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(6-метокси-4-хінолініл)-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2,5-диметил-3-(4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2,5-диметил-3-[8-(трифторметил)-4-хінолініл]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(7-хлор-4-хінолініл)-2,5-диметил-6-(метилсульфоніл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-фтор-4-хінолініл)-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(2,8-диметил-4-хінолініл)-2,5-
 25 диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2,5-диметил-3-[7-(трифторметил)-4-хінолініл]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-бром-2-метил-4-хінолініл)-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-метокси-2-метил-4-хінолініл)-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(6,8-диметил-4-хінолініл)-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-хлор-4-хінолініл)-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-метил-5-нітро-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-2-метил-3-(8-метил-4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-метокси-2-метил-3-(8-метил-4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту, натрієву сіль; 3-(7-хлор-4-хінолініл)-5-фтор-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-фтор-2-метил-3-[8-(трифторметил)-4-хінолініл]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-фтор-2-метил-3-(8-метил-4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-3-(8-метил-4-хінолініл)-5-(трифторметил)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-нітрохінолін-4-іл)-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-ціано-4-хінолініл)-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2,5-диметил-3-[8-(метилсульфоніл)-4-хінолініл]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-[8-(дифторметокси)-4-хінолініл]-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-аміно-3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-метил-5-[(метилсульфоніл)аміно]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-(ацетиламіно)-3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(7-хлор-4-хінолін-4-іл)-5-фтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл] оцтову кислоту; 5-хлор-2-метил-3-(8-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-(гідроксиметил)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-(метоксиметил)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2-[(ацетилокси)метил]-5-хлор-3-(7-хлор-4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-[(метиламіно)метил]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-[(метилтіо)метил]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-[(метилсульфоніл)метил]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(7-хлор-4-хінолініл)-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-2-метил-3-[8-(трифторметил)-4-хінолініл]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-ціано-2-метил-3-(8-метил-4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-ціано-2-метил-3-[8-(трифторметил)-4-хінолініл]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(7-хлор-4-хінолініл)-5-ціано-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-хлор-4-хінолініл)-5-ціано-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-ціано-2-метил-3-(2-метил-4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-хлор-4-хінолініл)-5-фтор-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-фтор-2-метил-3-(7-метил-4-хінолініл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-5-(трифторметил)-3-[8-(трифторметил)-4-хінолініл]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-фтор-4-хінолініл)-2-метил-5-(трифторметил)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-хлор-4-хінолініл)-2-метил-5-(трифторметил)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(8-хлор-4-хінолініл)-2-метил-5-(метилсульфоніл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-3-(8-метил-4-хінолініл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-5-(метилсульфоніл)-3-[8-

(трифторметил)-4-хінолініл]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-(7-хлор-4-хінолініл)-2-метил-5-(метилсульфоніл)-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-2-метил-3-[8-(метилсульфоніл)-4-хінолініл]-1Н-індол-1-оцтову кислоту; і 5-фтор-2-метил-3-[8-(метилсульфоніл)-4-хінолініл]-1Н-індол-1-оцтову кислоту.

- 5 Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в патенті США № 7,723,373 і мають формулу (III):

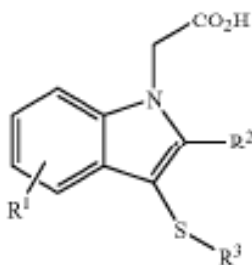


(III)

- та їхні фармацевтично прийнятні солі, в яких: n представляє 1 або 2; R¹ – один або більше замісників, незалежно вибраних з галогену, CN, нітро, SO₂R⁴, OR⁴, SR⁴, SOR⁴, SO₂NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, NR⁹SO₂R⁴, NR⁹CO₂R⁴, NR⁹COR⁴, арилу, гетероарилу, C₂-C₆ алкеніл, C₂-C₆ алкінілу або C₁₋₆ алкілу, причому останні три групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, OR⁷ і NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, S(O)_xR⁷, де x – 0, 1 або 2; R² – водень, галоген, CN, SO₂R⁴ або CONR⁵R⁶, COR⁴ або C₁₋₇ алкіл, при цьому остання група необов'язково заміщена одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, OR⁸ і NR⁵R⁶, S(O)_xR⁷, де x – 0, 1 або 2; R³ – арил або 5 – 7-членне гетероарильне кільце, яке містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S і O, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, нітро, SO₂R⁴, OH, OR⁴, SR⁴, SOR⁴, SO₂NR⁵R⁶, CONR⁵R⁶, NR⁵R⁶, NR⁹SO₂R⁴, NR⁹CO₂R⁴, NR⁹COR⁴, C₂-C₆ алкенілу, C₂-C₆ алкінілу, C₁-C₆ алкілу, причому останні три групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, OR⁷ і NR⁸R⁹, S(O)_xR⁷, де x – 0, 1 або 2; R⁴ представляє арил, гетероарил або C₁-C₆ алкіл, всі з яких можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, арилу, гетероарилу, OR¹⁰ і NR¹¹R¹², S(O)_xR¹³ (де x=0, 1 або 2), CONR¹⁴R⁵, NR¹⁴COR¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴SO₂R¹⁵, CN, нітро; R⁵ і R⁶ незалежно представляють атом водню, C₁-C₆ алкільну, арильну або гетероарильну групу, причому останні три групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, арилу, OR¹³ і NR¹⁴R¹⁵, CONR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴COR¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, NR¹⁴SO₂R¹⁵, CN, нітро; або R⁵ і R⁶ разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, можуть утворювати 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або більше атомів, вибраних з O, S(O), де x – 0, 1 або 2, NR¹⁶, а саме кільце необов'язково заміщене C₁-C₃ алкілом; R⁷ і R¹³ незалежно представляють C₁-C₆ алкільну, арильну або гетероарильну групу, всі з яких можуть бути необов'язково заміщені атомами галогену; R⁸ представляє атом водню, C(O)R⁹, C₁-C₆ алкіл (необов'язково заміщений атомами галогену, арильною або гетероарильною групами, обидві з яких можуть також бути необов'язково заміщені одним або більше атомами фтору); арильну або гетероарильну групу, яка може бути необов'язково заміщена одним або більше атомами галогену; кожний з R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵ незалежно представляє атом водню, C₁-C₆ алкільну, арильну або гетероарильну групу (всі з яких можуть бути необов'язково заміщені одним або більше атомами галогену); а R¹⁶ – водень, C₁₋₄ алкіл, -C(O)C₁-C₄ алкіл, C(O)YC₁-C₄ алкіл, Y – O або NR⁷.
- 40 Приклади сполук, які мають формулу (III), включають 3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 6-хлор-3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 7-хлор-3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-4-ціано-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-6-ціано-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-4-(етилсульфоніл)-7-метокси-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-5-ціано-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-5-ціано-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту, 4-хлор-3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-метоксифеніл)сульфоніл]-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-2,5-диметил-1Н-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-ціанофеніл)сульфоніл]-2,5-

диметил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(2-метилфеніл)сульфоніл]-2,5-диметил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(2-етилфеніл)сульфоніл]-2,5-диметил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2-метил-4-нітро-1H-індол-1-оцтову кислоту; 4-(ацетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-4-(етиламіно)-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]-2,5-диметил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-2-метил-4-феніл-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)сульфоніл]-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту, 3-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту і 5-фтор-2-метил-3-[[4-(трифторметил)феніл]сульфоніл]-1H-індол-1-оцтову кислоту.

Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в патенті США № 7,687,535 і мають формулу (IV):



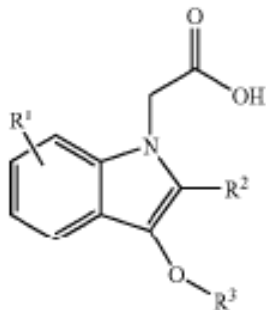
(IV)

та їхні фармацевтично прийнятні солі, в яких: R^1 – один або більше замісників, незалежно вибраних з $NR^4SO_2R^5$, $NR^4CO_2R^6$, NR^4COR^6 , $NR^4SO_2NR^5R^6$, $NHSO_2R^5$, $NHCO_2R^6$, $NHCOR^6$, $NHCONR^4$, $NHSO_2NR^5R^6$ або гетероарилу, причому останній може бути необов'язково заміщений галогеном, CN, OR^7 , C_{1-3} алкілу (який може бути необов'язково заміщений атомами галогену); R^2 – водень, галоген, CN, SO_2R^4 або $CONR^5R^6$, CH_2OH , CH_2OR^4 або C_{1-7} алкіл, причому остання група необов'язково заміщена одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, OR^8 і NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, де $x = 0, 1$ або 2 ; R^3 – арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з водню, галогену, CN, OH, SO_2R^4 , OR^4 , SR^4 , SOR^4 , $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NHSO_2R^4$, $NHCOR^4$, $NHCO_2R^4$, $NR^7SO_2R^4$, $NR^7CO_2R^4$, NR^7COR^4 , C_2-C_6 алкенілу, C_2-C_6 алкінілу, C_{1-6} алкілу, причому останні три групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, OR^8 і NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, де $x = 0, 1$ або 2 ; R^4 представляє арил, гетероарил або C_{1-6} алкіл, всі з яких можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, арилу, гетероарилу, OR^{10} , OH, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_xR^{13}$ (де $x = 0, 1$ або 2), $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN, нітро; R^5 і R^6 незалежно представляють атом водню, C_{1-6} алкільну, або арильну або гетероарильну групу, три останніх з яких можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, арилу, OR^8 і $NR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$; CN, нітро, C_{1-3} алкілу (який може бути необов'язково заміщений атомами галогену); або R^5 і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, можуть утворювати 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або більше атомів, вибраних з O, $S(O)_x$, де $x = 0, 1$ або 2 , NR^{16} , а саме кільце необов'язково заміщене C_{1-3} алкілом; R^7 і R^{13} незалежно представляють C_{1-6} алкільну, арильну або гетероарильну групу, всі з яких можуть бути необов'язково заміщені атомами галогену; R^8 представляє атом водню, $C(O)R^9$, C_{1-6} алкіл (необов'язково заміщений атомами галогену або арилом), арильну або гетероарильну групу (необов'язково заміщену галогеном); кожний з R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} незалежно представляє атом водню, C_{1-6} алкільну, арильну або гетероарильну групу (всі з яких можуть бути необов'язково заміщені атомами галогену); а R^{16} – водень, C_{1-4} алкіл, COC_1-C_4 алкіл або $COYC_1-C_4$ алкіл, де Y – O або NR^7 .

Приклади сполук, які мають формулу (IV), включають 4-(ацетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-4-(5-піримідиніл)-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-4-піразиніл-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(2-хлорфеніл)тіо]-2-метил-5-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(3-хлорфеніл)тіо]-2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(3-метоксифеніл)тіо]-2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-

метоксифеніл)тіо]-2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(2-трифторметилфеніл)тіо]-2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(8-хінолініл)тіо]-2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(2-метилетил)феніл)тіо]-2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-
 5 (ацетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 4-(ацетилетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)тіо]-4-[циклопропілкарбоніл)аміно]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 4-(бензоїламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 4-(ацетиламіно)-3-[(3-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)тіо]-4-[[диметиламіно)сульфоніл)аміно]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-4-[[1-метил-1H-імідазол-4-іл)сульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)тіо]-4-[[диметиламіно)ацетил)аміно]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 4-(ацетиламіно)-2-метил-3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 4-(ацетиламіно)-3-[(2-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 4-(ацетиламіно)-2-метил-3-[[4-(етилсульфоніл)феніл)тіо]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[(4-хлорфеніл)тіо]-4-[[етиламіно)карбоніл)аміно]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-4-(5-піримідиніл)-1H-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-4-(2-тіофеніл)-1H-індол-1-оцтову кислоту; 4-(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)-2-метил-3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 4-(3-фураніл)-2-метил-3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-5-[(метилсульфоніл)аміно]-3-[[3-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-5-[(метилсульфоніл)аміно]-3-[[2-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-5-(5-піримідиніл)-1H-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-5-(3-тіофеніл)-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-(3,5-диметил-4-ізоксазоліл)-2-метил-3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-5-(3-піридиніл)-1H-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-3-[[4-(метилсульфоніл)феніл)тіо]-5-(1H-піразоліл)-1H-індол-1-оцтову кислоту і 4-(ацетиламіно)-3-[(4-ціанофеніл)тіо]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту.

Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в патенті США № 7,709,521 і мають формулу (V):



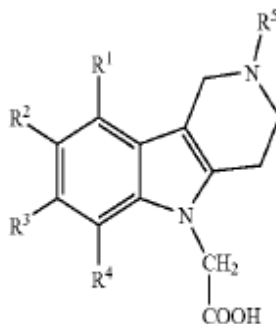
(V)

та їхні фармацевтично прийнятні солі або сольвати, де R^1 – один або більше замісників, вибраних з водню, галогену, CN, нітро, SO_2R^4 , OH, OR^4 , $S(O)_xR^4$, $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NR^9SO_2R^4$, $NR^9SO_2NR^5R^6$, $NR^9CO_2R^4$, NR^9COR^4 , арилу, гетероарилу, C_2-C_6 алкенілу, C_2-C_6 алкінілу або C_{1-6} алкілу, причому останні п'ять груп необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, $NR^9SO_2R^4$, $NR^9CO_2R^4$, NR^9COR^4 , OR^8 і NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, де $x = 0, 1$ або 2 ; R^2 – водень, галоген, CN, SO_2R^4 або $CONR^5R^6$, CH_2OH , CH_2OR^4 або C_{1-7} алкіл, при цьому остання група необов'язково заміщена одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, OR^8 і NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, де $x = 0, 1$ або 2 ; R^3 – арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з водню, галогену, CN, нітро, OH, SO_2R^4 , OR^4 , SR^4 , SOR^4 , $SO_2NR^5R^6$, $CONR^5R^6$, NR^5R^6 , $NHSO_2R^4$, $NHCO_2R^4$, $NHCOR^4$, $NR^7SO_2R^4$, $NR^7CO_2R^4$, NR^7COR^4 , NHC_{1-6} алкілу, NR^5R^6 , C_2-C_6 алкенілу, C_2-C_6 алкінілу, C_{1-6} алкілу, причому останні три групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, CN, OR^8 і NR^5R^6 , $S(O)_xR^7$, де $x = 0, 1$ або 2 ; R^4 представляє арил, гетероарил або C_{1-6} алкіл, всі з яких можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, арилу, гетероарилу, OR^{10} , OH, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_xR^{13}$ (де $x = 0, 1$ або 2), $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN, нітро; R^5 і R^6 незалежно представляють атом водню, C_{1-6} алкільну, або арильну або гетероарильну групу, при цьому останні три групи можуть бути

необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з атомів галогену, арилу, OR^8 і $NR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $NR^{14}COR^{15}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}SO_2R^{15}$, CN, нітро, або R^5 і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, можуть утворювати 3 – 8-членне насичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або більше атомів, вибраних з O, S(O)_x, де x=0, 1 або 2, NR^{16} , а саме кільце необов'язково заміщене C_{1-3} алкілом; R^7 і R^{13} незалежно представляють C_1-C_6 алкільну, арильну або гетероарильну групу, всі з яких можуть бути необов'язково заміщені атомами галогену; R^8 представляє атом водню, $C(O)R^9$, C_1-C_6 алкіл (необов'язково заміщений атомами галогену або арилом), арильну або гетероарильну групу (необов'язково заміщену галогеном); кожний R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} незалежно представляє атом водню, C_1-C_6 алкільну, арильну або гетероарильну групу (всі з яких можуть бути необов'язково заміщені атомами галогену); а R^{16} – водень, C_{1-4} алкіл, $-COC_1-C_4$ алкіл, $COYC_1-C_4$ алкіл, де Y – O або NR^7 .

Приклади сполук, які мають формулу (V), включають 3-(4-хлорфенокси)-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-фтор-2-метил-3-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-хлорфенокси)-2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 4-(ацетиламіно)-3-(4-хлорфенокси)-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-хлорфенокси)-2-метил-5-(метилсульфоніл)-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-хлорфенокси)-2-метил-5-(трифторметил)-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-хлорфенокси)-2-метил-5-[(метилсульфоніл)аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-хлорфенокси)-5-[(етилсульфоніл)аміно]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-карбоксифенокси)-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-фтор-2-метил-3-[4-[(метиламіно)карбоніл]фенокси]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[4-[(етиламіно)карбоніл]фенокси]-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-фтор-2-метил-3-[4-[(1-метилетил)аміно]карбоніл]фенокси]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-карбоксифенокси)-5-хлор-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-фтор-3-[4-(метоксикарбоніл)фенокси]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-[4-(метоксикарбоніл)фенокси]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-2-метил-3-[4-[(метиламіно)карбоніл]фенокси]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-3-[4-[(етиламіно)карбоніл]фенокси]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; натрій 5-хлор-2-метил-3-[4-[(1-метилетил)аміно]карбоніл]фенокси]-1H-індол-1-ацетат; 3-[4-[(2-аміноетил)аміно]карбоніл]фенокси]-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 2,5-диметил-3-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 2-метил-3-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-5-(трифторметил)-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-хлор-α,2-диметил-3-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 5-ціано-2-метил-3-[4-(метилсульфоніл)фенокси]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-хлорфенокси)-4-[(етилсульфоніл)аміно]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-хлорфенокси)-4-[[диметиламіно)сульфоніл]аміно]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-хлорфенокси)-2-метил-4-піразиніл-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-хлорфенокси)-2-метил-4-[(1-метилетил)сульфоніл]аміно]-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенокси]-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[4-(етилсульфоніл)фенокси]-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-[4-(етилсульфоніл)фенокси]-2-метил-5-(трифторметил)-1H-індол-1-оцтову кислоту; 3-(4-ціанофенокси)-2-метил-5-(трифторметил)-1H-індол-1-оцтову кислоту; і 3-(4-ціанофенокси)-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту.

Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в патенті США № 7,714,132 і мають формулу (VI):



(VI)

де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 незалежно представляють водень, C_1-C_5 -алкіл, C_1-C_5 -алкокси, галоген, нітро, ціано або форміл; а R^5 представляє C_0-C_5 -алкіл-карбоніл, C_2-C_5 -алкеніл-карбоніл, C_1-C_5 -

алкокси-карбоніл, C₁-C₅-алкіл, C₁-C₅-алкіл-карбамоїл, арил-C₁-C₅-алкіл, арил-карбоніл, арил-C₁-C₅-алкіл-карбоніл, арил-C₁-C₅-алкокси-карбоніл, арил-карбамоїл, арил-тіокарбамоїл, арил-C₁-C₅-алкіл-карбамоїл, арил-C₁-C₅-алкіл-тіокарбамоїл, циклоалкіл-карбоніл, циклоалкіл-C₁-C₅-алкіл-карбоніл, циклоалкіл-C₁-C₅-алкокси-карбоніл, циклоалкіл-карбамоїл, гетероарил-C₁-C₅-алкіл, гетероарил-карбоніл, гетероарил-C₁-C₅-алкіл-карбоніл або гетероарил-C₁-C₅-алкокси-карбоніл; за умови, що, коли R¹, R², R³ і R⁴ представляють водень, то R⁵ не є етокси-карбонільною групою або трет-бутоксикарбонільною групою; та їхні оптично чисті енантіомери, суміші енантіомерів, рацемати, оптично чисті діастеріоізмери, суміші діастеріоізомерів, діастеріоізомерні рацемати, суміші діастеріоізомерних рацематів, мезоформи і солі.

10 Приклади сполук, які мають формулу (VI), включають: (2-бензилоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-бутоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-9H-флуорен-9-ілметоксикарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-ацетил-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-фенілацетил-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-бензоїл-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; [2-(3,4,5-триметокси-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; (2-циклогексанкарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; [2-(4-метокси-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(тіофен-2-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(фуран-2-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; (2-циклопропанкарбоніл-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; [2-(нафталін-1-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(2-метокси-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(4-трифторметил-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(3,5-bis-трифторметил-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(3-циклопентил-пропіоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(3-феніл-пропіоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(біфеніл-4-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(4-трет-бутил-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(4-трифторметокси-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-((E)-бут-2-еноїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(4-хлор-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(3,5-диметокси-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; (2-дифенілацетил-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-гексаноїл-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; [2-(3-хлор-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(4-бром-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(піридин-3-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; (2-бензоїл-8-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-бензоїл-8-бром-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-бензоїл-8-метил-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-бензоїл-6-метил-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; [2-(піразин-2-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(2-бром-3-метил-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(4'-етил-біфеніл-4-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(2-бром-5-метил-бензоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(2-хлор-6-метил-піридин-4-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(біфеніл-2-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(5-бром-фуран-2-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(3-метил-фуран-2-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(2-метил-фуран-3-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(бензо[b]тіофен-2-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(5-хлор-тіофен-2-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(фуран-3-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(2-нафталін-2-іл-ацетил)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(тіофен-3-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(2-нафталін-1-іл-ацетил)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; гас. [2-(2-циклогексил-2-феніл-ацетил)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; (2-фенілкарбамоїл-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-етилкарбамоїл-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-фенілетил-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл)-ацетат натрію; [2-(3-феніл-пропіл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-ацетат натрію; [2-(2-етокси-нафталін-1-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(3-метил-тіофен-2-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-b]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(5-метил-тіофен-2-

карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-*b*]індол-5-іл]-оцтову кислоту; і [2-(піридин-4-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-*b*]індол-5-іл]-оцтову кислоту.

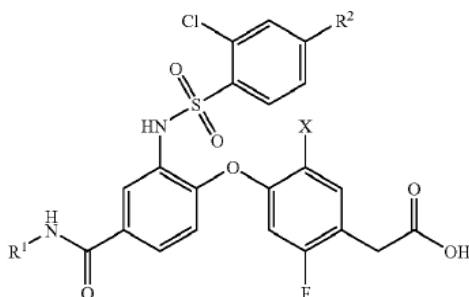
У варіанті здійснення винаходу, який заслуговує особливої уваги, сполука загальної формули (VI) являє собою: [2-(нафталін-1-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піrido[4,3-*b*]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(3-хлор-бензоіл)-1,2,3,4-тетрагідро-піrido[4,3-*b*]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(4'-етил-біфеніл-4-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піrido[4,3-*b*]індол-5-іл]-оцтову кислоту; [2-(2-бром-3-метил-бензоіл)-1,2,3,4-тетрагідро-піrido[4,3-*b*]індол-5-іл]-оцтову кислоту; (2-бензоіл-8-бром-1,2,3,4-тетрагідро-піrido[4,3-*b*]індол-5-іл)-оцтову кислоту; (2-бензоіл-1,2,3,4-тетрагідро-піrido[4,3-*b*]індол-5-іл)-оцтову кислоту; [2-(4-бром-бензоіл)-1,2,3,4-тетрагідро-піrido[4,3-*b*]індол-5-іл] оцтову кислоту; або [2-(фуран-2-карбоніл)-1,2,3,4-тетрагідро-піrido[4,3-*b*]індол-5-іл] оцтову кислоту.

[illegible]

[illegible]

фенілтіокарбамоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-*b*]індол-5-іл]-оцтової кислоти; (2-*p*-
 толілтіокарбамоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-*b*]індол-5-іл]-оцтової кислоти; (2-*m*-
 толілтіокарбамоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-*b*]індол-5-іл]-оцтової кислоти; і (2-*o*-
 толілтіокарбамоїл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридо[4,3-*b*]індол-5-іл]-оцтової кислоти.

5 Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в опублікованій патентній заявці США № 2009/275659 і мають формулу (VII):



(VII)

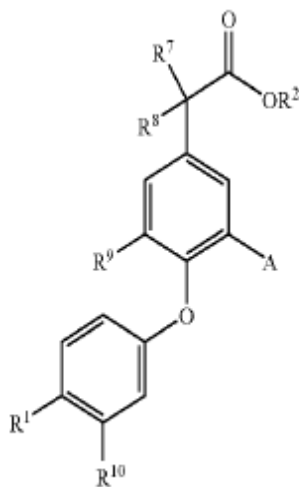
10 та їхні солі, де R^1 – алкіл або циклоалкіл; R^2 – галоген, алкіл, галоген-алкіл, алкокси, галоген-
 алкокси або циклоалкіл; а X – хлор або фтор. У варіанті здійснення винаходу, який заслуговує
 особливої уваги, сполука формули (VII) являє собою [5-хлор-4-(2-[(2-хлор-4-
 циклопропілфеніл)сульфоніл]аміно}-4-[(1,1-диметилетил)карбамоїл]фенокси)-2-фторфеніл]-
 оцтову кислоту.

15 Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в опублікованій патентній заявці США № 2011/0034558.

У варіанті здійснення винаходу, який заслуговує особливої уваги, сполука являє собою [2'-
 (3-бензил-1-етил-уреїдометил)-6-метокси-4'-трифторметил-біфеніл-3-іл]-оцтову кислоту і всі її
 фармацевтично прийнятні сольвати (включаючи гідрати), проліки, метаболіти і фармацевтично
 20 прийнятні солі.

Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в міжнародній публікації патентної заявки № WO 2011/085033. У
 варіанті здійснення винаходу, який заслуговує особливої уваги, сполука являє собою 2-(3-(2-
 ((трет-бутилтіо)метил)-4-(2,2-диметил-пропіліламіно)фенокси)-4-метоксифеніл)-оцтову кислоту
 та її фармацевтично прийнятні солі, сольвати, поліморфи, аморфні фази і метаболіти.

25 Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в опублікованій патентній заявці США № 2010/0173955 і мають формулу (VIII):



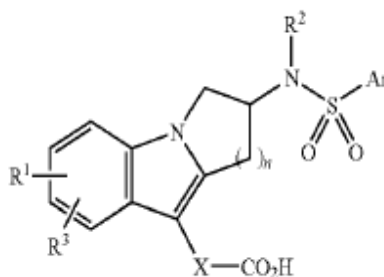
(VIII)

30 або їхню сіль, де: R^1 – $Ar^1-L^1-W-L^2$; L^2 – $-(CR^dR^d)_m$; W – $-CONR^{3a}$ або $-NR^{3b}CO$; кожний з R^{3a}
 і R^{3b} – H або метил; L^1 – $-(CR^aR^b)_n$, $-(CH=CH)-$ або $-O(CR^aR^b)$, за умови, що, коли W – $-NR^{3b}CO$,
 то L^1 не є $-(CH=CH)-$; n і m – незалежно 0, 1 або 2; кожний з R^a , R^b , R^c і R^d – незалежно H, F, OH,

метил або циклопропіл, або R^a і R^b або R^c і R^d разом з вуглецем, до якого вони прикріплені, утворюють циклопропільне кільце; Ar^1 – феніл або нафтил, кожний з яких не заміщений або заміщений одним або більше замісниками, вибраними незалежно з F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , SF_5 , метилу, етилу, циклопропілу, t-бутилу або OMe, або Ar^1 – 1,2,3,4-тетрагідронафтил, який не заміщений або заміщений метокси, за умови, що, коли Ar^1 – нафтил або 1,2,3,4-тетрагідронафтил, то $n = 0$; R^2 – H, C_1 - C_6 алкіл, залишок амінокислоти або дипептиду або $CHR^e(CH_3)_qR^f$; q – від 1 до 6; R^e – H, метил або етил; R^f – NR^gR^h , в якому R^g і R^h кожний незалежно представляє атом водню або C_1 - C_4 алкільну групу або R^g і R^h разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють 5 – 6-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить гетероатом другого кільця, вибраний з N і O, де зазначене гетероциклічне кільце являє собою необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з C_1 - C_6 алкілу; A – CN, CH_2NH_2 , $CH_2NR^{4a}C(=O)R^5$ або $CH_2NR^{4b}SO^2R^6$, Cl, OMe, $(1-4C)$ алкіл, циклопропіл, H, F, Br, $CH_2NH(1-4C)$ алкіл), $CH_2N(1-4C)$ алкіл) $_2$, тініл або феніл, який не заміщений або заміщений SO_2Me ; кожний з R^{4a} і R^{4b} – H або метил; R^5 – C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкіл, $hetAr^1$ або Ar^2 ; R^6 – C_1 - C_6 алкіл, $NH(C_1-C_6)$ алкіл), $N(C_1-C_6)$ алкіл) $_2$, Ar^3 або $hetAr^2$; $hetAr^1$ – 6-членний гетероарил, який не заміщений або заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з атому галогену і групи формули $-NR^5aR^{5b}$, в якій кожний з R^{5a} і R^{5b} незалежно представляє атом водню, або $(1-4C)$ алкільну групу або разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють піролідинільну, піперидинільну або морфолінову групу; $hetAr^2$ – 5 – 6-членний гетероарил, який не заміщений або заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з C_1 - C_4 алкілу; Ar^2 – феніл, який не заміщений або заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з атому галогену, CN, SF_5 , циклопропілу, C_1 - C_4 алкільної групи, C_1 - C_4 алкоксильної групи і фтор- C_1 - C_4 алкільної групи; Ar^3 – як це визначено для Ar^2 ; R^7 і R^8 – незалежно H, метил або F; R^9 – H або метил; а R^{10} – H або F.

Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в опублікованій патентній заявці США № 2011/0034482. У варіанті здійснення винаходу, який заслуговує особливої уваги, сполука являє собою {4,6-bis(диметиламіно)-2-(4-(4-(трифторметил)бензамідо)бензил)піримідин-5-іл}-оцтову кислоту та її фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати.

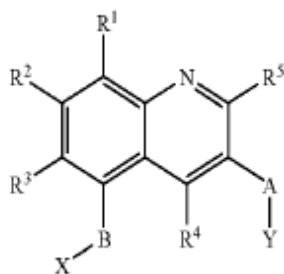
Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в опублікованій патентній заявці США № 7,696,222 і мають формулу (IX):



(IX)

та їхні фармацевтично прийнятні солі, де: $n = 1$ або 2; Ar – арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений 1 – 4 групами, незалежно вибраними з R^c ; X вибраний з $-C(R^a)(R^b)-$, $-C(R^a)(R^b)-C(R^a)(R^b)-$, $-C(R^a)=C(R^a)-$, $-OC(R^a)(R^b)-$ і $-SC(R^a)(R^b)-$; R^1 вибраний з H, галогену і C_{1-6} алкілу; R^2 вибраний з H і C_{1-6} алкілу; R^3 вибраний з H, галогену, C_{1-6} алкілу, O C_{1-6} алкілу, SC_{1-6} алкілу, $S(O)_n$ C_{1-6} алкілу, CN, арилу і гетероарилу; R^a і R^b – незалежно H, галоген, арил, гетероарил, C_{1-6} алкіл або галоген- C_{1-6} алкіл; або R^a і R^b разом атомом вуглецю, до якого вони обидва прикріплені, завершують утворення C_{3-6} циклоалкільного кільця; або R^a і R^b разом з сусідніми атомами вуглецю, до яких вони прикріплені, завершують утворення C_{3-6} циклоалкільного кільця; а R^c вибраний з галогену, CN, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілу, галоген- C_{1-6} алкокси і C_{1-6} алкілу. В конкретному варіанті здійснення винаходу, який заслуговує особливої уваги, сполука формули (IX) являє собою {7-[[4-фторфеніл]сульфоніл](метил)аміно]-6,7,8,9-тетрагідропіrido[1,2-a]індол-10-іл}-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль.

Інші антагоністи CRTH2, які можуть бути використані при практичній реалізації винаходу, включають ті, що розкриті в опублікованій патентній заявці США № 7,858,640 і мають формулу (X):



(X)

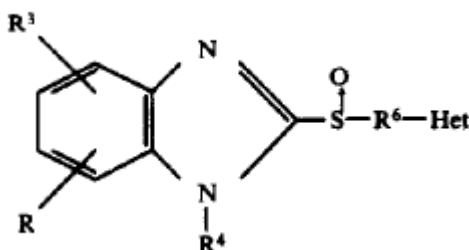
в якій: R^1, R^2, R^3, R^4 і R^5 – незалежно водень, C_1 - C_6 алкіл, повністю або частково фторований C_1 - C_6 алкіл, циклопропіл, галоген, $-S(O)_nR^6$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^6$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)R^6$, $-NO_2$, $-CN$ або група $-OR^9$; де кожний R^6 – незалежно C_1 - C_6 алкіл, повністю або частково фторований C_1 - C_6 алкіл, циклоалкіл, арил або гетероарил; R^7, R^8 – незалежно C_1 - C_6 алкіл, повністю або частково фторований C_1 - C_6 алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл- $(C_1$ - C_6 алкіл)-, арил, гетероарил або водень; R^9 – водень, C_1 - C_6 алкіл, повністю або частково фторований C_1 - C_6 алкіл, циклоалкіл, циклоалкіл- $(C_1$ - C_6 алкіл)- або група $-SO_2R^6$; A – $-CHR^{10}$, $-C(O)-$, $-S(O)_n-$, $-O-$ або $-NR^{10}$, де n – ціле число від 0 до 2, а R^{10} – водень, C_1 - C_3 алкіл або повністю або частково фторована C_1 - C_3 алкільна група; B – прямий зв'язок або двовалентний радикал, вибраний з $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CHR^{11}$, $-CR^{11}R^{12}$, $-CH_2CHR^{11}$ в будь-якій з двох орієнтацій, $-CH_2CR^{11}R^{12}$ в будь-якій з двох орієнтацій, $-CHR^{11}CHR^{12}$ в будь-якій з двох орієнтацій, і двовалентні радикали формули $-(CR^{11}R^{12})_p-Z-$, де Z прикріплений до кільця, яке несе R^1, R^2 і R^3 ; де R^{11} – C_1 - C_3 алкіл, циклопропіл або повністю або частково фторований C_1 - C_3 алкіл; R^{12} – метил або повністю або частково фторований метил; p – незалежно 1 або 2; а Z – $-O-$, $-NH-$ або $-S(O)_n-$, де n – ціле число від 0 до 2; X – карбонова кислота, тетразол, 3-гідроксиізоксазол, гідроксамова кислота, фосфінат, фосфонат, фосфонамід або група сульфонових кислот або група формули $C(=O)NHSO_2R^6$ або $SO_2NHC(=O)R^6$; Y – арильна, гетероарильна, арил-злита-гетероциклоалкільна, гетероарил-злита-циклоалкільна, гетероарил-злита-гетероциклоалкільна або арил-злита-циклоалкільна група.

У варіанті здійснення винаходу, який заслуговує особливої уваги, сполука формули (X) вибрана з групи, що складається з: [8-хлор-3-(4-хлорбензил)-4-дифторметокси-2-етилхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [3-(4-хлорбензил)-4-дифторметокси-2-етил-8-фторхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [3-(2,4-дихлорбензил)-2-дифторметокси-8-фтор-4-метилхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [4-дифторметокси-2-етил-8-фтор-3-(4-фторбензил)хінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [3-(2,4-дифторбензил)-4-дифторметокси-2-етил-8-фторхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [3-(2,4-дихлорбензил)-4-дифторметокси-2-етил-8-фторхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [3-(4-хлор-2-фторбензил)-2-дифторметокси-8-фтор-4-метилхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [8-хлор-3-(4-хлорбензил)-2-дифторметокси-4-метилхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [3-(2-хлор-4-фторбензил)-4-дифторметокси-2-етил-8-фторхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [3-(2-хлор-4-фторбензил)-2-дифторметокси-8-фтор-4-метилхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [8-хлор-3-(4-хлор-2-фторбензил)-4-дифторметокси-2-етилхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, [3-(4-хлор-2-фторбензил)-4-дифторметокси-2-етил-8-фторхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти, {4-дифторметокси-2-етил-8-фтор-3-[4-(морфолін-4-сульфоніл)бензил]хінолін-5-ілокси}-оцтової кислоти, {4-дифторметокси-2-етил-8-фтор-3-[4-(піролідін-1-карбоніл)бензил]хінолін-5-ілокси}-оцтової кислоти, 2-[3-(2,4-дихлорбензил)-2-дифторметокси-8-фтор-4-метилхінолін-5-ілокси]-пропіонової кислоти, (S)-2-[3-(2,4-дихлорбензил)-2-дифторметокси-8-фтор-4-метилхінолін-5-ілокси]-пропіонової кислоти, 2-[8-хлор-3-(4-хлорбензил)-2-дифторметокси-4-метилхінолін-5-ілокси]-пропіонової кислоти, {8-хлор-4-дифторметокси-2-етил-3-[4-(піролідін-1-карбоніл)бензил]хінолін-5-ілокси}-оцтової кислоти, {3-[2-хлор-4-(піролідін-1-карбоніл)бензил]-4-дифторметокси-2-етил-8-фторхінолін-5-ілокси}-оцтової кислоти, (S)-2-[3-[2-хлор-4-(піролідін-1-карбоніл)бензил]-4-дифторметокси-2-етил-8-фторхінолін-5-ілокси]-пропіонової кислоти, (S)-2-[3-(2,4-дихлорбензил)-4-дифторметокси-2-етил-8-фторхінолін-5-ілокси]-пропіонової кислоти, [3-(2-хлор-4-циклобутилкарбамоїлбензил)-4-дифторметокси-2-етил-8-фторхінолін-5-ілокси]-оцтової кислоти; і (S)-2-[3-(2-хлор-4-циклобутилкарбамоїлбензил)-4-дифторметокси-2-етил-8-фторхінолін-5-ілокси]-пропіонової кислоти; та їхніх фармацевтично прийнятних солей і N-оксидів.

Дивись також приведені нижче опубліковані заявки, в яких розкриті антагоністи CRTH2: WO-A-03/066046, WO-A-03/066047, WO-A-03/097042, WO-A-03/097598, WO-A-03/101981, WO-A-

03/101961, WO-A-2004/007451, WO-A-2005/019171, WO-A-2005/054232, WO-A-2004/089884, WO-A-2004/089885, WO-A-2005/018529, WO-A-2006/005909, WO2006/021759, WO-A-2007/039736, WO-A-2007/052023, WO-A-2006/075139, WO-A-2007/068894, WO-A-2007/138282, WO-A-2008/119917, WO-A-2008/113965, WO-A-2008/074966, WO-A-2008/078069, WO-A-2007/144625, WO-A-2007/028999, WO-A-2007/031747, WO-A-2006/136859, WO-A-2006/111560, WO-A-2005/094816, WO-A-2005/040112, WO-A-2005/040114, WO-A-2004/096777, WO-A-2005/123731, WO-A-2006/125784, WO-A-2007/045867, WO-A-2006/034419, WO-A-2006/036994, WO-A-2007/022501, WO-A-2004/106302, WO-A-2004/032848, WO-A-2005/100321, WO-A-2006/091674, WO-A-2004/058164, WO-A-2005/007094, WO-A-2007/036743, WO-A-2004/035543, WO-A-2007/062797, WO-A-2007/062773, WO-A-2007/062678, WO-A-2007/062677, WO-A-2005/116001, WO-A-2005/115382, WO-A-2005/115374, WO-A-2006/111560, WO-A-2006/037982, WO-A-2006/056752, WO-A-2007/039741, WO-A-2005/073234, WO-A-2005/105727, WO-A-2006/063763, WO-A-2006/125593 і WO-A-2006/125596.

В одному з варіантів здійснення винаходу інгібітор протонного насоса (PPI) розкритий в патенті США № 4,045,563 і являє собою сполуку, яка має формулу (XI)



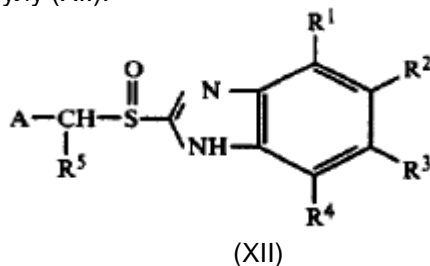
(XI)

де R і R³ – однакові або різні і вибрані з групи, що складається з водню, алкілу, галогену, ціано, карбокси, карбоксиалкілу, карбоалкокси, карбоалкоксиалкілу, карбамоїлу, карбамоїлокси, гідрокси, алкокси, гідроксиалкілу, трифторметилу і ацилу в будь-якому положенні, R⁴ вибраний з групи, що складається з водню, алкілу, ацилу, карбоалкокси, карбамоїлу, алкілкарбамоїлу, діалкілкарбамоїлу, алкілкарбонілметилу, алкоксикарбонілметилу і алкілсульфонілу, R⁶ вибраний з групи, що складається з алкілу з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, який має від 1 до 4 атомів вуглецю, завдяки чому лише одна метиленова група присутня між S і Het, а Het вибраний з групи, що складається з імідазолілу, імідазолінілу, бензімідазолілу, тіазолілу, тіазолінілу, хінолілу, піпериділу і піридилу, які можуть бути додатково заміщені переважно в 3 – 5 положенні нижчими алкільними групами, такими як, наприклад, метил, етил і пропіл, і/або галоген-замісниками, такими як, наприклад, хлор і бром, та її фармацевтично прийнятні солі.

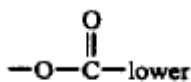
Приклади сполуки, яка має формулу (XI), включають 2-[2-піридилметилсульфініл]бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(4,6-диметил)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-етил)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(4-метил, 6-хлор)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-метокси)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-гідрокси)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-ацетил)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-карбокси)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-карбетокси)бензімідазол, 2-[2-(4-хлор)піридилметилсульфініл]бензімідазол, 2-[2-(5-метил)піридилметилсульфініл]бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-N-метилбензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(метил)метилсульфініл]бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(4-метил)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(N-ацетил)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(N-метоксикарбоніл)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-метил)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-хлор)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-ізопропіл)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-t-бутил)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(5-n-пропіл)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(N-карбамоїл)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(N-метилкарбамоїл)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(N-ацетилметил)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(N-етоксикарбонілметил)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(N-метилсульфоніл)бензімідазол, 2-[2-(4-метил)піридилметилсульфініл]-(5-метил)бензімідазол, 2-[2-(5-метил)піридилметилсульфініл]-(5-метил)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(6-хлор)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(етил)метилсульфініл]бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(етил)метилсульфініл]-(5-хлор)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(етил)метилсульфініл]-(5-метил)бензімідазол, 2-[2-(3-метил)піридилметилсульфініл]бензімідазол, 2-[2-(5-етил)піридилметилсульфініл]-(5-метил)бензімідазол, 2-[2-(5-

етил)піридилметилсульфініл]бензімідазол, 2-[2-піридил-(етил)метилсульфініл]-(5-
 етил)бензімідазол, 2-[2-піридил-(метил)метилсульфініл]-(5-метил)бензімідазол, 2-[2-піридил-
 (метил)метилсульфініл]-(5-ціано)бензімідазол, 2-[2-піридил-(метил)метилсульфініл]-(5-
 трифтор)бензімідазол, 2-[2-піридил-(етил)метилсульфініл]-(5-метил)бензімідазол, 2-[2-піридил-
 (етил)метилсульфініл]-(5-ціано)бензімідазол, 2-[2-піридил-(етил)метилсульфініл]-(5-
 трифтор)бензімідазол, 2-[2-піридилметилсульфініл]-(4-хлор)бензімідазол, 2-[2-піридил-
 (ізопропіл)метилсульфініл]бензімідазол, 2-[2-піридил-(метил)метилсульфініл]-(5,6-
 диметил)бензімідазол і 2-[2-піридил-метилсульфініл]-(5,6-диметил)бензімідазол.

В іншому варіанті здійснення винаходу PPI розкритий в патенті США № 4,853,230 і являє собою сполуку, яка має формулу (XII):



де А необов'язково заміщений гетероциклічною групою, R^1 , R^2 , R^3 і R^4 – однакові або різні і вибрані з водню, нижчого алкілу, нижчого алкокси, $-CF_3$,

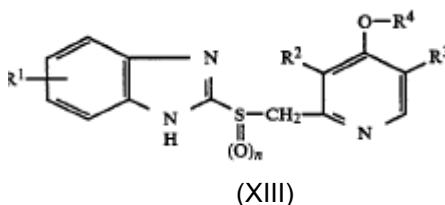


алкілу або галогену, а R^5 – Н або нижча алкільна група, де "нижчий" означає 1 – 6 атомів вуглецю, та її фармацевтично прийнятні солі.

Приклади сполуки формули (XII) включають (RS)-6-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метилсульфініл)-1Н-бензо[d]імідазол.

В іншому варіанті здійснення винаходу PPI являє собою (S)-енантіомер 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпіридин-2-іл)метил)сульфініл]-1Н-бензо[d]імідазолу або його лужну сіль, як це розкрито в патенті США № 5,714,504.

В іншому варіанті здійснення винаходу PPI розкритий в патенті США № 4,628,098 і являє собою сполуку, яка має формулу XIII:

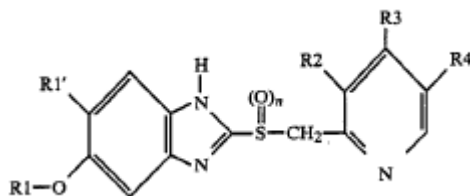


та її фармацевтично прийнятні солі, де R^1 – водень, метокси або трифторметил, R^2 і R^3 – незалежно водень або метил, R^4 – C_{2-5} фторований алкіл, а n означає 0 або 1, та їхні фармацевтично прийнятні солі.

Приклади сполуки формули XIII включають 2-[4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[4-(2,2,2-трифторетокси)-5-метил-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-5-метил-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-5-метил-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[5-метил-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[3,5-диметил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-пірид-2-іл]метилсульфінілбензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл]метилсульфініл-5-трифторметилбензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл]метилсульфініл-5-метоксибензімідазол, 2-[4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-[5-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-[3,5-диметил-4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-[4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-

[5-метил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-[5-метил-4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-5-метил-пірид-2-іл]метилтіобензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл-метилтіо-5-трифторметилбензімідазол, 2-[3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл-метилтіо-5-метоксибензімідазол, і 2-[4-(2,2,2-трифторетокси)-пірид-2-іл]метилтіо-5-метоксибензімідазол та їхні фармацевтично прийнятні солі.

В іншому варіанті здійснення винаходу PPI розкритий в патенті США № 4,758,579 і являє собою сполуку, яка має формулу (XIV):



(XIV)

та їхні фармацевтично прийнятні солі, де R1 представляє $1-3C$ -алкільний радикал, який повністю або переважно заміщений фтором, або хлордифторметильний радикал, а R1' представляє водень (-H), галоген, трифторметил, $1-3C$ -алкільний радикал або $1-3C$ -алкоксильний радикал, який необов'язково, повністю або переважно заміщений фтором, або R1 і R1' разом, з включенням атома кисню, до якого R1 прикріплений, представляють $1-2C$ -алклендіоксильний радикал, який необов'язково, повністю або частково заміщений фтором, або хлортрифторетилендіоксильний радикал, R3 представляє $1-3C$ -алкоксильний радикал, один з радикалів R2 і R4 представляє $1-3C$ -алкоксильний радикал, а інший представляє атом водню (H) або $1-3C$ -алкільний радикал, а n представляє число 0 або 1.

Приклади сполуки формули (XIV) включають 2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилсульфініл]-5-трифторметокси-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)-метилтіо]-5-трифторметокси-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилсульфініл]-5-(1,1,2,2-тетрафторетокси)-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилтіо]-5-(1,1,2,2-тетрафторетокси)-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилсульфініл]-5-(2,2,2-трифторетокси)-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)-метилтіо]-5-(2,2,2-трифторетокси)-1H-бензімідазол, 5-дифторметокси-2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилсульфініл]-1H-бензімідазол, 5-дифторметокси-2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилтіо]-1H-бензімідазол, 5-хлордифторметокси-2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилсульфініл]-1H-бензімідазол, 5-хлордифторметокси-2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилтіо]-1H-бензімідазол, 5,6-bis(дифторметокси)-2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилсульфініл]-1H-бензімідазол, 5,6-bis(дифторметокси)-2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилтіо]-1H-бензімідазол, 5-дифторметокси-6-метокси-2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилсульфініл]-1H-бензімідазол, 5-дифторметокси-6-метокси-2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)-метилтіо]-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-5-трифторметокси-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилтіо]-5-трифторметокси-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-5-(1,1,2,2-тетрафторетокси)-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилтіо]-5-(1,1,2,2-тетрафторетокси)-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-5-(2,2,2-трифторетокси)-1H-бензімідазол, 2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилтіо]-5-(2,2,2-трифторетокси)-1H-бензімідазол, 5-дифторметокси-2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-1H-бензімідазол, 5-дифторметокси-2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилтіо]-1H-бензімідазол, 5-хлордифторметокси-2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-1H-бензімідазол, 5-хлордифторметокси-2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилтіо]-1H-бензімідазол, 5,6-bis(дифторметокси)-2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-1H-бензімідазол, 5,6-bis(дифторметокси)-2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилтіо]-1H-бензімідазол, 5-дифторметокси-6-метокси-2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-1H-бензімідазол, 5-дифторметокси-6-метокси-2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилтіо]-1H-бензімідазол, 2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилсульфініл]-5-трифторметокси-1H-бензімідазол, 2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилтіо]-5-трифторметокси-1H-бензімідазол, 2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилсульфініл]-5-(1,1,2,2-тетрафторетокси)-1H-бензімідазол, 2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилтіо]-5-

[illegible]

діетокси-5-метил-2-піридил)метилсульфініл]-2,2-дифтор-5Н-[1,3]-діоксоло[4,5-*f*]бензімідазол, 6,6,7-трифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилтіо]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,6,7-трифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилсульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,6,7-трифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-2-піридил)метилтіо]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,6,7-трифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 2-[(3,4-діетокси-2-піридил)метилтіо]-6,6,7-трифтор-6,7-дигідро-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 2-[(3,4-діетокси-2-піридил)метилсульфініл]-6,6,7-трифтор-6,7-дигідро-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 2-[(3,4-діетокси-5-метил-2-піридил)метилтіо]-6,6,7-трифтор-6,7-дигідро-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 2-[(3,4-діетокси-5-метил-2-піридил)метилсульфініл]-6,6,7-трифтор-6,7-дигідро-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,6-дифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-2-піридил)метил-сульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,6-дифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилтіо]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,6-дифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилсульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,6,7,7-тетрафтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-2-піридил)метилтіо]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,6,7,7-тетрафтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,6,7,7-тетрафтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилтіо]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,6,7,7-тетрафтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилсульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6-хлор-6,7,7-трифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилсульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6-хлор-6,7,7-трифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилтіо]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6-хлор-6,7,7-трифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6-хлор-6,7,7-трифтор-6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-2-піридил)метилтіо]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)-метилтіо]-5Н-[1,3]-діоксоло[4,5-*f*]бензімідазол, 6-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)-метилсульфініл]-5Н-[1,3]-діоксоло[4,5-*f*]бензімідазол, 6-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилтіо]-5Н-[1,3]-діоксоло[4,5-*d*]бензімідазол, 6-[(4,5-диметокси-2-піридил)метил-сульфініл]-5Н-[1,3]-діоксоло[4,5-*f*]бензімідазол, 6-[(3,4-диметокси-2-піридил)-метилтіо]-5Н-[1,3]-діоксоло[4,5-*f*]бензімідазол, 6-[(3,4-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-5Н-[1,3]-діоксоло[4,5-*f*]бензімідазол, 6-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилтіо]-5Н-[1,3]-діоксоло[4,5-*f*]бензімідазол, 6-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилсульфініл]-5Н-[1,3]-діоксоло[4,5-*f*]бензімідазол, 6,7-дигідро-2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилтіо]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,7-дигідро-2-[(4,5-диметокси-3-метил-2-піридил)метилсульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилтіо]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-5-метил-2-піридил)метилсульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,7-дигідро-2-[(3,4-диметокси-2-піридил)метилтіо]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол, 6,7-дигідро-2-[(4,5-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-1Н-[1,4]-діоксина[2,3-*f*]бензімідазол і фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

В іншому варіанті здійснення винаходу РРІ являє собою 2-((4-(3-метоксипропіл)-3-метилпіридин-2-іл)метилсульфініл)-1Н-бензімідазол, як це розкрито в патентах США №№ 5,035,899 і 5,045,552.

В іншому варіанті здійснення винаходу РРІ являє собою (R)-2-(((3-метил-4-(2,2,2-трифторетокси)-2-піридиніл)метил)сульфініл)-1Н-бензімідазол, як це розкрито в патентах США №№ 6,462,058, і 6,664,276.

Термін "приблизно" використовується в даному описі для позначення заданого числа, плюс або мінус від 1 до 10 %.

Термін "індивідуум" використовується в даному описі з посиланням на тварину і включає, наприклад, ссавців, таких як, наприклад, людина, і тварини ветеринарної групи, такі як, наприклад, вівці, лосі, олені, коні, велика рогата худоба, свині, кози, собаки, кішки, щури, миші і птахи.

В одному з варіантів здійснення винаходу, алкільні групи являють собою "C₁-C₆ алкільні" групи, які відносяться до насиченого вуглеводню з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, який має від одного до шести атомів вуглецю і необов'язково заміщений одним або більше галоген-замісниками або одним або більше C₃-C₇ циклоалкільними групами. Приклади цієї групи включають метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, t-бутил, n-гексил, трифторметил, 2-хлоретил, метиленциклопропіл, метиленциклобутил, метиленциклобутил і метиленциклопентил.

В одному з варіантів здійснення винаходу "C₃-C₇ циклоалкіл" відноситься до насиченого 3 –

7-членного карбоциклічного кільця. Приклади таких груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

В одному з варіантів здійснення винаходу алкіленові групи являють собою "C₁-C₄ алкіленові" групи, які двозаміщені насиченим вуглеводнем з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, який має від одного до чотирьох атомів вуглецю.

"Галоген" відноситься до фтору, хлору, бромов або йоду.

В одному з варіантів здійснення винаходу "арил" відноситься до ароматичної кільцевої системи, яка має від 5 до 14 атомів вуглецю в кільці і містить до трьох кілець. Приклади арильних груп включають бензол і нафталін.

В одному з варіантів здійснення винаходу "гетероарил" відноситься до кільцевої системи ароматичної природи, яка має від 5 до 14 атомів в кільці, щонайменше одним з яких є гетероатом, вибраний з N, O і S, і містить до трьох кілець. У випадку, коли гетероарильна група містить більше ніж одне кільце, не всі кільця мають мати ароматичну природу. Кільця, які не є повністю ароматичними, можуть бути заміщені однією або більше оксогрупами. Приклади гетероарильних груп включають пірол, тіофен, тіазол, піридин, піримідин, індол, бензофуран, бензімідазол, тетрагідрокінолін, індолін, хінолін, ізохінолін, хіноксалін, імідазо[1,2-а]піридин, піразоло[1,5-а]піридин, 2,3-дигідро-1-бензотіопіран і 2,3-дигідро-1-бензотіопіран-1λ⁶-діон.

В одному з варіантів здійснення винаходу "гетероцикліл" відноситься до насиченої кільцевої системи, яка має від 4 до 8 атомів в кільці, щонайменше одним з яких є гетероатом, вибраний з N, O і S і який може бути необов'язково заміщений однією або більше оксогрупами. Приклади гетероциклічних груп включають азетидиніл, піперидиніл; тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, діоксаніл, тіоморфолініл, 1,1-діоксо-1λ⁶-тіоморфолініл, морфолініл, піроліл, піперизиніл, азепаніл, 1,4-діазепаніл, 1,4-оксазепаніл і азоканіл.

Придатні і прийнятні з фармацевтичної і ветеринарної точок зору солі сполуки загальної формули (I) включають основні солі реакції приєднання, такі як, наприклад, солі натрію, калію, кальцію, алюмінію, цинку, магнію, і солі інших металів, а також холін, діетаноламін, етаноламін, етилдіамін, мегуліл та інші добре відомі основні солі реакції приєднання, як це узагальнено в J. Med. Chem., 50, 6665-6672 (2007), і/або відомі фахівцям в даній галузі техніки.

В тих випадках, коли це доцільно, прийнятні з фармацевтичної або ветеринарної точки зору солі можуть також включати солі органічних кислот, головним чином, карбонових кислот, включаючи, але не обмежуючись ними, ацетат, трифторацетат, лактат, глюконат, цитрат, тартрат, малеат, малат, пантотенат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бутират, диглюконат, циклопентанат, глюкогептанат, гліцерофосфат, оксалат, гепаноат, гексаноат, фумарат, нікотинат, памоат, пектинат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропріонат, тартрат, лактобіонат, піволат, камфорат, ундеканат і сукцинат, органічних сульфонових кислот, таких як, наприклад, метансульфонат, етансульфонат, 2-гідроксietансульфонат, камфорсульфонат, 2-нафталінсульфонат, бензолсульфонат, р-хлорбензолсульфонат і р-толуолсульфонат; і солі неорганічних кислот, таких як, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, гідрододид, сульфат, бісульфат, гемісульфат, тіоціанат, персульфат, фосфорних і сульфонових кислот. Солі, які не є прийнятними з фармацевтичної або ветеринарної точки зору, все ж можуть знайти застосування як корисні проміжні сполуки.

Якщо в сполуці, описаній в даному описі, присутній є хіральний центр або інша форма ізомерного центра, то маєтись на увазі, що даний опис охоплює всі форми такого ізомера або ізомерів, включаючи енантіомери і діастеріоізомери. Сполуки, які містять хіральний центр, можуть бути використані як рацемічна суміш, енантіомерно збагачена суміш, або така рацемічна суміш може бути відокремлена з використанням добре відомих технологій, а окремий енантіомер може бути використаний і сам по собі.

Термін "запобігання" є признаним в даній галузі техніки і, коли використовується в зв'язку з езофагітом, включає застосування композиції, яка зменшує або затримує частоту появи симптомів езофагіту у суб'єкта по відношенню до суб'єкта, який не отримує таку композицію. Так, запобігання езофагіту включає, наприклад, зменшення у суб'єктів утруднення ковтання їжі (дисфагія), печії, болів у грудях, болів у животі, нудоти, блювання, кашлю і нездатності до покращення свого самопочуття.

Термін "лікування" включає повернення до первісного стану, зменшення або припинення виникнення симптомів, клінічних ознак і патології, що лежить в основі езофагіту, таким чином, щоб поліпшити або стабілізувати стан суб'єкта.

В одному з варіантів здійснення винаходу антагоніст CRTH2 і PPI входять до складу однієї і тієї ж лікарської форми. В іншому варіанті здійснення винаходу антагоніст CRTH2 і PPI входять до складу окремих лікарських форм.

Термін "застосовують в комбінації з" відноситься до спільного застосування антагоніста CRTH2 з PPI, причому таке застосування може бути одночасним, послідовним або роздільно.

У випадку, коли антагоніст CRTH2 і PPI входять до складу окремих лікарських форм, застосування антагоніста CRTH2 може передувати застосуванню PPI або відбуватися безпосередньо після такого застосування через інтервали, які можуть коливатися в межах від хвилин до годин. В одному з варіантів здійснення винаходу антагоніст CRTH2 і PPI можуть застосовуватися один за іншим в межах приблизно 1 хвилини, приблизно 5 хвилин, приблизно 10 хвилин, приблизно 30 хвилин, приблизно 60 хвилин, приблизно 2 годин, приблизно 4 годин, приблизно 6 годин, приблизно 8 годин, приблизно 10 годин, приблизно 12 годин, приблизно 18 годин або приблизно 24 годин. В іншому варіанті здійснення винаходу антагоніст CRTH2 і PPI можуть застосовуватися один за іншим в межах приблизно 1 хвилини, приблизно 5 хвилин, приблизно 30 хвилин або приблизно 60 хвилин.

В одному з варіантів здійснення винаходу антагоніст CRTH2 і PPI застосовують у відповідності до однакової схеми застосування. В іншому варіанті здійснення винаходу антагоніст CRTH2 і PPI застосовують у відповідності до різних схем застосування. В одному з варіантів здійснення винаходу антагоніст CRTH2 може застосовуватися двічі на день, у той час як PPI може застосовуватися один раз на день. В іншому варіанті здійснення винаходу антагоніст CRTH2 і PPI застосовують один раз на день.

Антагоніст CRTH2 може застосовуватися певними дозами у відповідності до схем прийняття лікарського засобу, відомих в даній галузі техніки. Величина дози може коливатися в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 250 мг на день. В одному з варіантів здійснення винаходу антагоніст CRTH2 може застосовуватися в дозі величиною 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 або 250 мг на день у вигляді одиничних або роздільних доз. В іншому варіанті здійснення винаходу дозу величиною 50, 70 або 100 мг застосовують один раз на день. В іншому варіанті здійснення винаходу дозу величиною 50, 70 або 100 мг застосовують двічі на день. В іншому варіанті здійснення винаходу, дозу, величина якої коливається в межах приблизно від 0,001 мг до приблизно 10 мг на кг маси тіла, застосовують один раз на день. Варіювання у величині дози може залежати від віку, маси і стану суб'єкта, до якого застосовують лікування, його або її індивідуальної реакції на лікарський засіб, вибору лікарської форми і вибраного способу застосування лікарського засобу, а також від відрізка часу і інтервалу, протягом яких здійснюють застосування.

PPI може застосовуватися дозами у відповідності до схем прийняття лікарського засобу, відомих в даній галузі техніки. Величина дози може коливатися в межах від приблизно 0,01 мг до приблизно 60 мг на день. В одному з варіантів здійснення винаходу PPI може застосовуватися в дозі величиною 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 або 70 мг на день у вигляді одиничних або роздільних доз. В одному з варіантів здійснення винаходу PPI являє собою омепразол, а величина дози становить 10, 20 або 40 мг на день. В іншому варіанті здійснення винаходу PPI являє собою лансопразол, а величина дози становить 15 або 30 мг на день. В іншому варіанті здійснення винаходу PPI являє собою рабепразол, а величина дози становить 20 мг на день. В іншому варіанті здійснення винаходу PPI являє собою пантопразол, а величина дози становить 20 або 40 мг на день. В іншому варіанті здійснення винаходу PPI являє собою езомепразол, а величина дози становить 20 або 40 мг на день. В іншому варіанті здійснення винаходу PPI являє собою декслансопразол, а величина дози становить 30 або 60 мг на день.

В одному з варіантів здійснення винаходу лікарські форми, як вони описані в даному описі, можуть бути синергетичними за своєю природою, що означає, що терапевтичний ефект комбінації антагоніста CRTH2 і PPI є більшим ніж сума індивідуальних ефектів.

В іншому варіанті здійснення винаходу лікарські форми, як вони описані в даному описі, можуть бути адитивними за своєю природою, що означає, що терапевтичний ефект комбінації антагоніста CRTH2 і PPI є більшим ніж індивідуальний ефект кожного лікарського засобу.

В одному з варіантів здійснення винаходу лікарська форма містить (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і омепразол або його фармацевтично прийнятну сіль. В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма містить (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і лансопразол або його фармацевтично прийнятну сіль. В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма містить (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і рабепразол або його фармацевтично прийнятну сіль. В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма містить (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і пантопразол або його фармацевтично прийнятну сіль. В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма містить (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтову

прийнятну сіль. В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма містить 5-(ацетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і рабепразол або його фармацевтично прийнятну сіль. В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма містить 5-(ацетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і пантопразол або його фармацевтично прийнятну сіль. В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма містить 5-(ацетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і езомепразол або його фармацевтично прийнятну сіль. В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма містить 5-(ацетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1Н-індол-1-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль і декслансопразол або його фармацевтично прийнятну сіль.

В одному з варіантів здійснення винаходу лікарська форма містить антагоніст CRTH2 і PPI без кортикостероїда. В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма містить антагоніст CRTH2, PPI і кортикостероїд. В одному з варіантів здійснення винаходу кортикостероїд являє собою гідрокортизон, ацетат гідрокортизону, ацетат кортизону, півалат тіксокортолу, преднізолон, метилпреднізолон або преднізон. В іншому варіанті здійснення винаходу кортикостероїд являє собою тріамцінолон ацетонід, тріамцінолон спирт, мометазон, амцинолід, будесонід, десонід, флуоцинолід, флуоцинолон ацетонід або галцинолід. В іншому варіанті здійснення винаходу кортикостероїд являє собою бетаметазон, бетаметазон натрій фосфат, дексаметазон, дексаметазону натрій фосфат або флуокортолон. В іншому варіанті здійснення винаходу кортикостероїд являє собою гідрокортизон-17-валерат, аклометазон дипропріонат, бетаметазон валерат, бетаметазон дипропріонат, преднікарбат, клобетазон-17-бутират, клобетазон-17-пропіонат, флуокортолон капроат, флуокортолон півалат або флупредніден ацетат. В іншому варіанті здійснення винаходу кортикостероїд являє собою гідрокортизон-17-бутират, 17-ацепонат, 17-бутеprat або преднікарбат.

В одному з варіантів здійснення винаходу лікарська форма містить антагоніст CRTH2 і PPI з анти-IL-3 антитілом. В одному з варіантів здійснення винаходу анти-IL-3 антитіло являє собою моноклональне антитіло. В додатковому варіанті здійснення винаходу анти-IL-3 антитіло являє собою моноклональне антитіло людини або гуманізоване моноклональне антитіло. Анти-IL-3 антитіла відомі з літератури і розкриті в, наприклад, Lokker et al., J. Immunol. 146:893-898 (1991) і Finkelman et al., J. Immunol. 151:1235-1244 (1993).

В іншому варіанті здійснення винаходу лікарська форма містить антагоніст CRTH2 і PPI з монтелукастом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід забезпечує підтримку послідовності схеми лікування еозинофільного езофагіту.

В одному з варіантів здійснення даний винахід забезпечує підтримку послідовності схеми лікування еозинофільного езофагіту, яка включає:

(а) спочатку застосування до індивідуума, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості кортикостероїда протягом першого заданого відрізка часу; і

(b) подальше застосування до зазначеного індивідуума терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антагоніста CRTH2 або його фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одного інгібітору протонного насоса або його фармацевтично прийнятної солі протягом другого заданого відрізка часу

Спосіб у відповідності до даного винаходу включає спочатку застосування до індивідуума, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості кортикостероїда протягом першого заданого відрізка часу. В одному з варіантів здійснення винаходу кортикостероїд являє собою флутиказон. В іншому варіанті здійснення винаходу кортикостероїд являє собою будесонід. Кортикостероїд може застосовуватися у відповідності до інструкції виробника конкретного кортикостероїда, застосовуваного для даного винаходу. В одному з варіантів здійснення винаходу кортикостероїд застосовують один раз на день. В іншому варіанті здійснення винаходу кортикостероїд застосовують двічі на день. Тривалість першого заданого відрізка часу може бути визначена особою, яка має професійні знання в даній галузі техніки. В одному з варіантів здійснення винаходу перший заданий відрізок часу знаходиться в межах між 1 і 24 тижнями, між 1 і 16 тижнями, між 1 і 4 тижнями і між 1 і 3 тижнями.

Дози проковтуваного стероїду для настання клінічної ремісії представлені в Таблиці 1. Ремісія, як правило, настає після лікування протягом 1 – 3 тижнів. Стероїдом, який заслуговує особливої уваги, є в'язкий будесонід для перорального застосування. Straumann, A., et al., Clinical Gastroenterology and Hepatology 9:400-409 (2011) описали подвійне сліпе випробування для виявлення, чи достатнім є зниження величини дози будесоніду до 0,25 мг, застосованої двічі на день, для підтримки ремісії у порівнянні з плацебо. Будесонід є більш ефективним ніж

плацебо, але лише частково ефективним у придушенні тканинного еозинофільного лейкоцитозу. Таким чином, існує незадоволена медична потреба у нових методах лікування для підтримки хворих в стані клінічної ремісії.

Таблиця 1

	Діти (< 10 років)	Підлітки і дорослі
Флутиказон (від MDI)	88 – 440 мкг двічі на день	440 – 880 мкг двічі на день
Будесонід (пероральні в'язкі лікарські форми)	0,5 мг двічі на день	1 мг двічі на день

5

Спосіб у відповідності до даного винаходу включає також послідовне застосування до індивідуума, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антагоніста CRTH2 і щонайменше одного PPI протягом другого заданого відрізка часу. В одному з варіантів здійснення винаходу такий щонайменше один антагоніст CRTH2 вибраний з групи, що складається з (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індол-1-іл)-оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, [5-фтор-3-(4-метансульфоніл-бензил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, (3-[[2-(бензолсульфоніл)піридин-3-іл]метил]-5-фтор-2-метил-індол-1-іл)-оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі, [5-фтор-3-((2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл)метил)-2-метил-індол-1-іл]-оцтової кислоти або її фармацевтично прийнятної солі і 5-(ацетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1H-індол-1-оцтової кислоти. В одному з варіантів здійснення винаходу PPI вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі. В одному з варіантів здійснення винаходу застосування щонайменше одного антагоніста CRTH2 і щонайменше одного PPI може бути розпочате в межах відрізка часу, що знаходиться між 0 і 30 днями після завершення застосування кортикостероїда.

10

15

20

Зазначений щонайменше один антагоніст CRTH2 і зазначений щонайменше один PPI можуть застосовуватися одночасно або в різні проміжки часу. В одному з варіантів здійснення винаходу застосування щонайменше одного антагоніста CRTH2 і щонайменше одного PPI розпочинають одразу ж після завершення застосування кортикостероїда. Антагоніст CRTH2 може застосовуватися у відповідності до інструкції виробника конкретного антагоніста CRTH2, використовуюваного для даного винаходу. В одному з варіантів здійснення винаходу антагоніст CRTH2 застосовують один раз на день. PPI може застосовуватися у відповідності до інструкції виробника конкретного антагоніста PPI, використовуюваного для даного винаходу. В одному з варіантів здійснення винаходу PPI застосовують один раз на день. В іншому варіанті здійснення винаходу PPI застосовують двічі на день.

25

30

Тривалість другого заданого відрізка часу може бути визначена особою, яка має професійні знання в даній галузі техніки. В одному з варіантів здійснення винаходу перший заданий відрізок часу знаходиться в межах між 1 і 24 тижнями, між 1 і 16 тижнями, між 1 і 4 тижнями і між 1 і 3 тижнями.

35

Спосіб у відповідності до даного винаходу включає також послідовне застосування до індивідуума, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антагоніста CRTH2 і щонайменше одного PPI і додаткове застосування кортикостероїда протягом другого заданого відрізка часу. В одному з варіантів здійснення винаходу величина дози кортикостероїда для першого заданого відрізка часу більше ніж величина дози кортикостероїда для другого заданого відрізка часу.

40

Лікарські форми, які містять PPI, відомі і описані в згаданих вище патентних документах. Відомо, що PPI нестійкі до дії кислоти. Таким чином, пероральні лікарські форми, які містять PPI, можуть включати ентросолюбільне покриття, яке залишається всередині шлунку неушкодженим і розчинюється в кишковому тракті. В одному з варіантів здійснення винаходу лікарська форма присутня у вигляді таблетки або гранули з ентросолюбільним покриттям, яка містить (1) серцевину, яка містить PPI, (2) перший шар, нанесений на серцевину у вигляді покриття, і (3) другий шар, нанесений на перший шар, який являє собою ентросолюбільне покриття. Серцевина може містити PPI і відповідний носій, такий як, наприклад, манітол або лактоза, і зв'язувальну речовину, таку як, наприклад, гідроксипропілцелюлоза або полівінілпіролідон. Перший або проміжний шар може містити фактично водо-нерозчинний плівко-утворюючий матеріал, такий як, наприклад, етилцелюлоза і полівінілацетат, і необов'язково лужний матеріал, такий як, наприклад, оксид або сіль лужноземельних металів, наприклад, оксид магнію, ангідрид кремнію, силікат кальцію, гідроксид магнію, карбонат магнію,

45

50

гідроксид алюмінію, стеарат кальцію і стеарат магнію. Ентеросолюбильне покриття може містити фталат гідроксиметилцелюлози, ацетатфталат целюлози, співполімер метакрилової кислоти і метилметакрилату і полівінілацетатфталат. В одному з варіантів здійснення винаходу в серцевині присутніми є як PPI, так і антагоніст CRTH2. В іншому варіанті здійснення винаходу PPI і антагоніст CRTH2 в серцевині не присутні, але підмішані до таблеток або гранул з ентеросолюбильним покриттям. В іншому варіанті здійснення винаходу такі таблетки або гранули з ентеросолюбильним покриттям знаходяться в капсулі.

Антагоністи CRTH2 і PPI можуть застосовуватися також у вигляді лікарської форми, яка може являти собою таку лікарську форму, яка придатна для перорального, ректального, назального, бронхіального (інгаляційного), місцевого (включаючи очні краплі, трансбукальне, пероральне в'язке і сублінгвальне застосування), вагінального або парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне і внутрішньошкіряне) застосування і можуть бути приготовлені з використанням будь-якого зі способів, добре відомих в даній галузі техніки.

Така лікарська форма може бути приготована шляхом об'єднання визначених вище активних засобів з носієм. Взагалі, такі лікарські форми готують шляхом рівномірного і щільного об'єднання активного засобу з рідкими носіями або тонко подрібненими твердими носіями, або з тими, й іншими, з подальшим, якщо виникає така потреба, формуванням продукту.

Лікарські форми для перорального застосування у відповідності до даного винаходу можуть бути присутніми: у вигляді дискретних одиниць, таких як, наприклад, капсули, саше, таблетки, які можуть бути виготовлені як жувальні таблетки або коржик, кожний з яких містить задану кількість активного засобу; у вигляді порошку або гранул; у вигляді дрібних частинок для обприскування їжі; у вигляді розчину або суспензії активного засобу у водному рідкому або безводному рідкому середовищі; або у вигляді рідкої емульсії "олія-у-воді" або у вигляді рідкої емульсії "вода-в-олії"; або у вигляді болюса і тому подібне.

Щодо композицій для перорального застосування (наприклад, таблетки і капсули), термін "прийнятний носій" включає розріджувачі, зокрема такі загальновідомі носії як, наприклад, зв'язувальні засоби, наприклад, сироп, акація, желатин, сорбіт, трагакант, полівінілпіролідон (Повідон), метилцелюлоза, етилцелюлоза, натрієва карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, сахароза і крохмаль; носії і наповнювачі, такі як, наприклад, кукурудзяний крохмаль, желатин, лактоза, сахароза, мікрокристалічна целюлоза, каолін, манітол, дикальційфосфат, хлорид натрію і альгінова кислота; і змащувальні речовини, такі як, наприклад, стеарат магнію, стеарат натрію та стеарати інших металів, гліцеролстеарат, стеаринова кислота, силіконова рідина, парафіни на основі тальку, масла і колоїдальний діоксид кремнію. Також можуть бути використані смакові засоби, такі як, наприклад, перцева м'ята, олія гаультерії, вишнева есенція і тому подібне. Може стати бажаним додавання барвників з метою полегшення розпізнавання рівня дозування. Таблетки можуть бути також виготовлені з покриттям з використанням способів, добре відомих в даній галузі техніки.

Таблетка може бути виготовлена шляхом пресування або формування, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути приготовлені шляхом пресування активного засобу у відповідній машині у вільно текучій формі, наприклад, у вигляді порошку або гранул, необов'язково змішаних зі зв'язувальною речовиною, змащувальним засобом, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активною речовиною або диспергатором. Формовані таблетки можуть бути виготовлені у відповідній машині шляхом формування суміші розмеленої у порошок сполуки, змоченої інертним рідким розріджувачем. Таблетки можуть необов'язково бути виготовлені з покриттям або рифленням і можуть бути приготовлені таким чином, щоб забезпечувати уповільнене або регульоване вивільнення активного засобу.

Інші лікарські форми, придатні для перорального застосування, включають коржик, які містять активний засіб в смаковій добавці, як правило, у сахарозі і акації або трагаканті; пастилки, які містять активний засіб в інертній основі, наприклад, у желатині або гліцерині, або у сахарозі і акації; і засоби для полоскання рота, які містять активний засіб у відповідному рідкому носії.

В одному з варіантів здійснення винаходу антагоніст CRTH2 і PPI можуть бути присутніми в одній і тій же лікарській формі (наприклад, обидва можуть застосовуватися в таблетках), у той час як в іншому варіанті здійснення винаходу антагоніст CRTH2 і PPI можуть застосовуватися в різних лікарських формах (наприклад, один може застосовуватися у вигляді таблетки, у той час як інший може застосовуватися у вигляді пероральної суспензії).

В одному з варіантів здійснення винаходу забезпечується наявність набору, який містить пакувальний засіб, який надійно локалізує щонайменше один антагоніст CRTH2 і щонайменше

один PPI. Набір містить інструкцію, яка сприяє розумінню порядку застосування антагоніста CRTH2 і PPI. В одному з варіантів здійснення винаходу пакувальний засіб являє собою блистерну упаковку. В іншому варіанті здійснення винаходу набір містить блистерну упаковку, розроблену для розміщення однієї або більше таблеток з CRTH2, однієї або більше таблеток з PPI і інструкції щодо їхнього застосування. Типові блистерні упаковки відомі в даній галузі техніки.

Приклади

Після представлення загального опису даного винаходу, останній може стати більш зрозумілим шляхом посилання на наступні приклади, які надані в даному описі виключно з метою ілюстрування і не спрямовані на будь-яке обмеження винаходу, якщо інше не обумовлене.

Приклад 1

8-Тижневе дослідження пацієнтів, хворих на активний еозинофільний езофагіт

План дослідження

Дослідження являло собою рандомізоване, подвійне сліпе, з використанням контрольної групи пацієнтів з плацебо, дослідження (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметил-індо-1-іл)-оцтової кислоти (OC000459), яке проводили в одному окремому медичному центрі протягом 8 тижнів на пацієнтах, хворих на активний (≥ 20 еозинофілів на площу, видиму при максимальному збільшенні об'єктива використовуваного мікроскопа (eos/hpf) і симптоми), еозинофільний езофагіт (ЕоЕ), сприйнятливий і/або стійкий до дії кортикостероїдів. В процесі дослідження порівнювали результати у пацієнтів, які двічі на день приймали 100 мг OC000459 з результатами у пацієнтів, які двічі на день приймали плацебо. В дослідженні були задіяні 26 пацієнтів, причому 14 пацієнтів приймали OC000459, а 12 пацієнтів приймали плацебо. Інтенсивність перебігу захворювання оцінювали з використанням клінічних, ендоскопічних, гістологічних засобів дослідження, а також за допомогою біологічних маркерів. Головною кінцевою точкою дослідження було досягнення зменшення еозинофільного навантаження стравоходу.

Дослідження групи пацієнтів

Для визначення суб'єктів використовували наступні критерії:

Критерії включення до групи:

1. Чоловіки і жінки віком 18 – 75 років.

2. Заздалегідь діагностований і симптоматично виділений еозинофільний езофагіт.

3. Відповідне еозинофільне запалення тканин за показниками середнього еозинофільного навантаження ≥ 20 eos/hpf, виявленого у 8 зразках тканини, взятих для аналізу шляхом біопсії, при першому медичному огляді.

4. Здатність успішно ковтати плацебо під наглядом клінічного персоналу.

5. Відсутність в організмі всіх лікарських препаратів для лікування ЕоЕ (включаючи стероїди для місцевого застосування) протягом щонайменше 2 тижнів перед першим медичним оглядом і відсутність в організмі системних стероїдів протягом щонайменше 90 днів перед тестуванням.

Присутність інгібітору протонного-насоса дозволена, якщо це потрібно для лікування побічного кислотного рефлюксу.

Критерії виключення з групи:

1. Інші причини езофагіту (гастроезофагіальний рефлюкс (GERD), утворення пептичної виразки і/або інфекційне захворювання).

2. Інші причини езофагіального або узагальненого еозинофільного лейкоцитозу (тобто, гіпереозинофільні синдроми, паразитарне інфекційне захворювання, GERD).

3. Залежність пацієнта, хворого на ЕоЕ, від рівня сезонних алергенів, і участь пацієнта в дослідженні матиме місце протягом алергічної пори року.

4. Історія аномального шлункового або дуоденального еозинофільного лейкоцитозу (наприклад, гіпереозинофільні синдроми (HES), васкуліт Чарга-Штрауса, EG або паразитарне інфекційне захворювання).

5. Прийом заборонених для призначення або продаваних без рецепта лікарських препаратів в межах 4 тижнів перед першим медичним оглядом і протягом всього випробування, включаючи вітаміни і лікарські засоби з трав.

Результати

Після 8-тижневого лікування активного ЕоЕ з використанням OC000459 загальне середнє число еозинофілів зменшилося з 114,7 до 74,2 eos/hpf, у той час як при застосування плацебо жодного зменшення не спостерігали (з 102,8 до 99,4 eos/hpf). Проте, дія лікарського засобу була більш гостро виражена в проксимальному верхньому відділі стравоходу ніж в його дистальному відділі. Різниця в зміні (в %) еозинофільного навантаження у порівнянні з плацебо показана на

Фігурі 1.

Наведені дані свідчать не лише про те, що інфільтрація еозинофілів у верхній відділ стравоходу може бути опосередкована дією CRTH2, але й про те, що накопичення еозинофілів в дистальному відділі стравоходу є стійким до дії CRTH2. Це, можливо, можна пояснити тим, що кислотний рефлюкс може бути відповідальним за еозинофільне запалення в дистальному відділі стравоходу, що узгоджується з доповідями про ослаблення еозинофільного лейкоцитозу у деяких пацієнтів, хворих на ЕоЕ, завдяки використанню PPI (Molina-Infante et al., 2011). Ці дані підкреслюють два основних компоненти накопичення еозинофілів в ЕоЕ – механізм виникнення алергії, опосередкований дією CRTH2, і залежний від кислотного рефлюксу процес, який ослабляється завдяки лікуванню з використанням PPI. Таким чином, припускається висновок, що комбінації антагоністів CRTH2 з PPI будуть ефективними при лікуванні ЕоЕ шляхом блокування як алергічних, так і кислотно-рефлюксних шляхів.

Трьох пацієнтів лікували з використанням як ОС000459, так і езомепразолу, застосовуючи почергово одну з двох доз величиною 20 мг і 40 мг один раз на день. Як показано на Фігурі 2, ці пацієнти продемонстрували кардинальне зменшення еозинофільного навантаження у порівнянні з тими пацієнтами, до яких застосовували лише ОС000459.

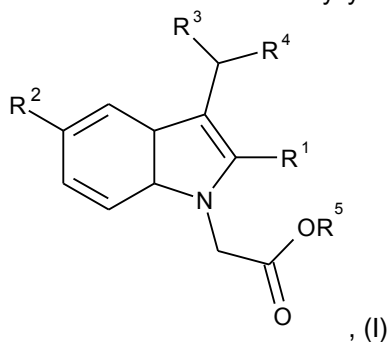
Висновки

ОС000459 знижує еозинофільне навантаження в проксимальному, але не в дистальному, відділі стравоходу, у пацієнтів, хворих на ЕоЕ. При його поєднанні з PPI з метою ослаблення кислотного рефлюксу має місце значне зниження загального еозинофільного навантаження. Отже, комбінація антагоніста CRTH2 з PPI є ефективним способом регулювання запалення стравоходу при ЕоЕ, який може бути зручнішим і безпечнішим ніж використання на сучасному етапі кортикостероїдів для місцевого застосування.

Після ознайомлення з повним описом даного винаходу фахівці в даній галузі техніки зрозуміють, що даний винахід може бути здійснений в межах широкого і еквівалентного діапазону умов, форм та інших параметрів, не порушуючи його об'єму або будь-якого варіанта його здійснення. Всі патенти, патентні заявки і публікації, процитовані в даному описі, повністю включені в нього шляхом посилання на них в усієї їхньої повноті.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, яка містить щонайменше один антагоніст CRTH2 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один інгібітор протонного насоса, вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі, де вказаний антагоніст CRTH2 являє собою сполуку загальної формули (I):



де

R¹ - C₁-C₆-алкіл;

R² - галоген;

R³ - арил або гетероарил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, CN, R⁶, COR⁶, CH₂R⁶, OR⁶, SR⁶, SO₂R⁶ або SO₂YR⁶;

R⁶ - C₁-C₆-алкіл, C₃-C₈-циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, будь-який з котрих може необов'язково бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену, OH, CN, NO₂, C₁-C₆-алкілу або O(C₁-C₆-алкілу); і

Y - NH або C₁-C₄-алкілен з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом;

R⁴ - H або C₁-C₄-алкіл; а

R⁵ - водень, C₁-C₆-алкіл, арил, (CH₂)ₘOC(=O)C₁-C₆-алкіл, ((CH₂)ₘO)ₙCH₂CH₂X, (CH₂)ₘN(R⁷)₂ або CH((CH₂)ₘO(C=O)R⁶)₂; де

m - 1 або 2;

n - 1-4;

X - OR⁷ або N(R⁷)₂;

R⁷ - водень або метил; а

R⁸ - C₁-C₁₈-алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат, сольват або комплекс.

5 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що в сполучі загальної формули (I) R⁵ - водень.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що в сполучі загальної формули (I) R⁵ - C₁-C₆-алкіл, арил, (CH₂)_mOC(=O)C₁-C₆-алкіл, ((CH₂)_mO)_nCH₂CH₂X, (CH₂)_mN(R⁷)₂ або CH((CH₂)_mO(C=O)R⁸)₂.

10 4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 1-3, яка **відрізняється** тим, що в сполучі загальної формули (I), незалежно або в будь-якій комбінації:

R¹ - C₁-C₄-алкіл;

R² - фтор;

R³, необов'язково заміщений, - хінолін, хіноксалін, ізохінолін, тiazол, феніл, нафталін, тіофен, пірол або піридин; а

R⁴ - H або метил.

5. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що сполука загальної формули (I) являє собою:

{3-[1-(4-хлорфеніл)-етил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

20 {5-фтор-2-метил-3-[1-(4-трифторметилфеніл)-етил]-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{3-[1-(4-трет-бутилфеніл)-етил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-фтор-3-[1-(4-метансульфоніл-феніл)-етил]-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

[5-фтор-2-метил-3-(1-нафталін-2-ілметил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

(5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

25 (5-фтор-2-метил-3-нафталін-2-ілметиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

[5-фтор-3-(8-гідроксихінолін-2-ілметил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

[5-фтор-2-метил-3-(хіноксалін-2-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;

[5-фтор-3-(4-метоксибензил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

[5-фтор-2-метил-3-(1,3-тіазол-2-ілметил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;

30 [3-(4-хлорбензил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

[5-фтор-2-метил-3-(4-трифторметилбензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

[5-фтор-2-метил-3-(4-трет-бутилбензил)-індол-1-іл]-оцтову кислоту;

{5-фтор-2-метил-3-[(4-фенілфеніл)метил]індол-1-іл]-оцтову кислоту;

[5-фтор-3-(4-метансульфоніл-бензил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

35 {5-фтор-3-[(6-фторхінолін-2-іл)метил]-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

(2-метил-3-хінолін-2-ілметиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

(5-хлор-2-метил-3-хінолін-2-ілметиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

(3-[[1-(бензолсульфоніл)пірол-2-іл]метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

[5-фтор-2-метил-3-({1-[(4-метилбензол)сульфоніл]пірол-2-іл}метил)індол-1-іл]-оцтову кислоту;

40 [3-({1-[(2,4-дифторбензол)сульфоніл]пірол-2-іл}метил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

(3-[[2-(бензолсульфоніл)феніл]метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

[3-({2-[(4-хлорбензол)сульфоніл]феніл}метил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

[5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]феніл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

45 (3-[[2-(бензолсульфоніл)піридин-3-іл]метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

[5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

[3-({2-[(4-хлорбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;

2-(3-(4-(бензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

2-(3-(4-(4-хлорбензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

50 2-(3-(3-(бензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

2-(5-фтор-3-(3-(4-фторбензилсульфоніл)бензил)-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

2-(3-(2-(бензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

2-(3-(4-(4-фторбензилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

2-(3-(2-(циклогексилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

55 2-(5-фтор-2-метил-3-(2-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;

2-(3-(2-(циклопентилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

2-(5-фтор-2-метил-3-(3-(піперидин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;

2-(5-фтор-2-метил-3-(2-(піролідин-1-ілсульфоніл)бензил)-індол-1-іл)-оцтову кислоту;

2-(3-(4-(циклогексилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

60 2-(3-(4-(циклопентилсульфоніл)бензил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;

- [illegible]

- (5-фтор-3-[[4-метансульфоніл-3-(трифторметокси)феніл]метил]-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 {5-фтор-3-[(5-метансульфонілтіофен-2-іл)метил]-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 {3-[(4,4-диметил-1,1-діоксо-2,3-дигідро-1λ⁶-бензотіопіран-6-іл)метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 5 [3-({1-[(4-хлорбензол)сульфоніл]пірол-2-іл}метил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-фтор-3-({1-[(4-фторбензол)сульфоніл]пірол-2-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;
 [5-фтор-3-({1-[(4-метоксибензол)сульфоніл]пірол-2-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;
 {3-[1-(2,4-дихлор-бензолсульфоніл)пірол-2-ілметил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 10 [5-фтор-3-({1-[(4-метансульфонілбензол)сульфоніл]пірол-2-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту;
 {5-фтор-2-метил-3-[(2-фенілфеніл)метил]індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-[[1-(бензолсульфоніл)індол-2-іл]метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-[[2-(4-хлорфеніл)феніл]метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 15 (5-фтор-2-метил-3-[[2-(4-метилфеніл)феніл]метил]індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 {5-фтор-2-метил-3-[(3-феноксифеніл)метил]індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 [5-фтор-3-({4-[(4-фторфеніл)карбоніл]-1-метилпірол-2-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 {5-фтор-2-метил-3-[(6-[[3-(трифторметил)феніл]метил]піридин-3-іл)метил]індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 20 {5-фтор-2-метил-3-[(3-фенокситіофен-2-іл)метил]індол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-[[2-(бензолсульфоніл)-1,3-тіазол-5-іл]метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 {3-[(1-бензилпіразол-4-іл)метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 (3-[[5-(4-хлорфенокси)-1-метил-3-(трифторметил)піразол-4-іл]метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 25 [3-({5-[(4-хлорбензол)сульфоніл]фуран-2-іл}метил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 [3-({5-[(4-хлорбензол)сульфоніл]тіофен-2-іл}метил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 [3-({3-[(4-хлорбензол)сульфоніл]тіофен-2-іл}метил)-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 {3-[(2-бензилфеніл)метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту;
 30 або її фармацевтично прийнятну сіль;
 або C₁-C₆-складні алкільні, арильні, (CH₂)_mOC(=O)C₁-C₆-алкільні, ((CH₂)_mO)_nCH₂CH₂X, (CH₂)_mN(R⁷)₂ або CH((CH₂)_mO(C=O)R⁸)₂ ефіри будь-якої з наведених вище сполук; де
 m - 1 або 2;
 n - 1-4;
 35 X - OR⁷ або N(R⁷)₂;
 R⁷ - водень або метил; а
 R⁸ - C₁-C₁₈-алкіл.
6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що антагоніст CRTH2 являє собою (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметиліндол-1-іл)-оцтову кислоту.
 40 7. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що антагоніст CRTH2 являє собою (3-[[2-(бензолсульфоніл)піридин-3-іл]метил]-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту; або [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту; або її фармацевтично прийнятну сіль.
8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 1-7, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить щонайменше один кортикостероїд; або щонайменше одне анти-IL-3 антитіло.
 45 9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд вибраний з групи, що складається з флутиказону, будесоніду, гідрокортизону, дексаметазону, метилпреднізолону і преднізолону.
10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пунктів 1-9, яка **відрізняється** тим, що вона додатково містить монтелукаст.
 50 11. Використання антагоніста CRTH2 загальної формули (I), як визначено у будь-якому з пп. 1-7, або його фармацевтично прийнятної солі, і інгібітору протонного насоса (PPI), вибраного з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопразолу, декслансопразолу, пантопразолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі, в приготуванні засобу
 55 для запобігання, лікування або зменшення інтенсивності симптомів еозинофільного езофагіту (ЕоЕ).
12. Використання за п. 11, яке **відрізняється** тим, що:
 (а) антагоніст CRTH2 являє собою (5-фтор-2-метил-3-хінолін-2-ілметиліндол-1-іл)-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, а PPI вибраний з групи, що складається з

омепразолу, езомепразолу, лансопрозолу, декслансопрозолу, пантопрозолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі; або

(b) антагоніст CRTH2 являє собою [5-фтор-3-(4-метансульфонілбензил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, а PPI вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопрозолу, декслансопрозолу, пантопрозолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі; або

(c) антагоніст CRTH2 являє собою (3-{[2-(бензолсульфоніл)піридин-3-іл]метил}-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, а PPI вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопрозолу, декслансопрозолу, пантопрозолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі; або

(d) антагоніст CRTH2 являє собою [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфоніл]піридин-3-іл}метил)-2-метиліндол-1-іл]-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, а PPI вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопрозолу, декслансопрозолу, пантопрозолу і рабепразолу або їхньої фармацевтично прийнятної солі; або

(e) антагоніст CRTH2 являє собою 5-(ацетиламіно)-3-[(4-хлорфеніл)тіо]-2-метил-1H-індол-1-оцтову кислоту або її фармацевтично прийнятну сіль, а PPI вибраний з групи, що складається з омепразолу, езомепразолу, лансопрозолу, декслансопрозолу, пантопрозолу і рабепразолу або або їхньої фармацевтично прийнятної солі.

13. Використання за будь-яким з пунктів 11 або 12, де засіб використовується у підтримці послідовності схеми лікування еозинофільного езофагіту, яке **відрізняється** тим, що зазначена підтримка включає:

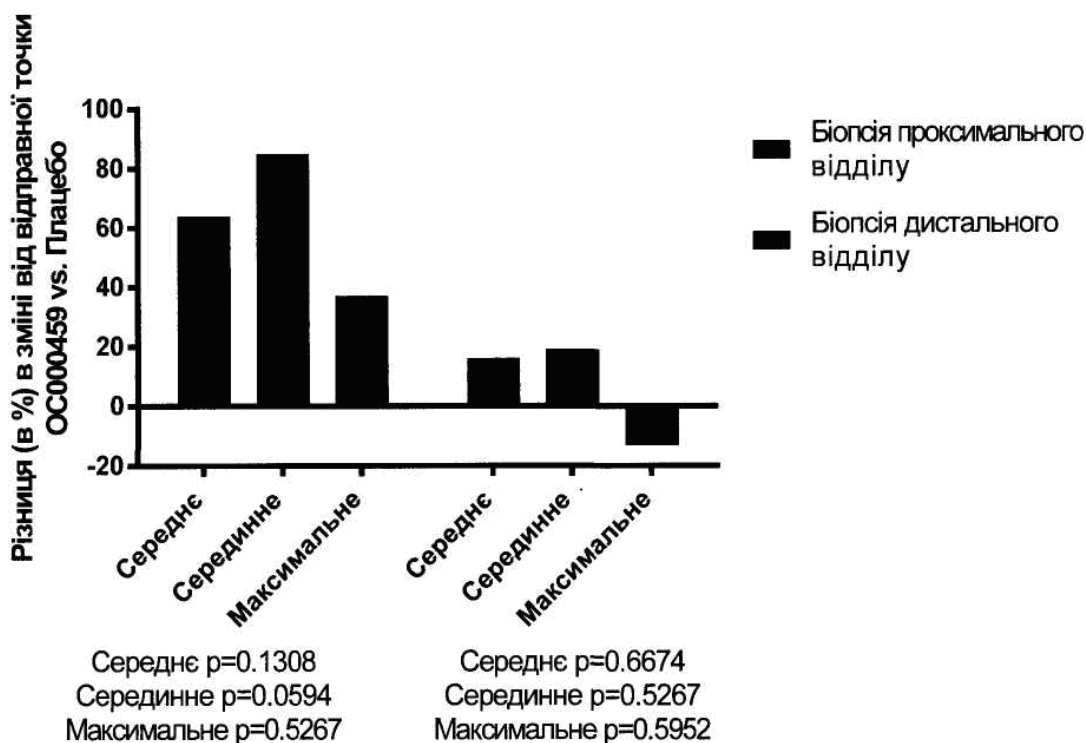
(a) спочатку застосування до індивідуума, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості кортикостероїда протягом першого заданого відрізка часу; і

(b) подальше застосування до зазначеного індивідуума терапевтично ефективної кількості щонайменше одного антагоніста CRTH2 або його фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одного інгібітору протонного насоса або його фармацевтично прийнятної солі протягом другого заданого відрізка часу.

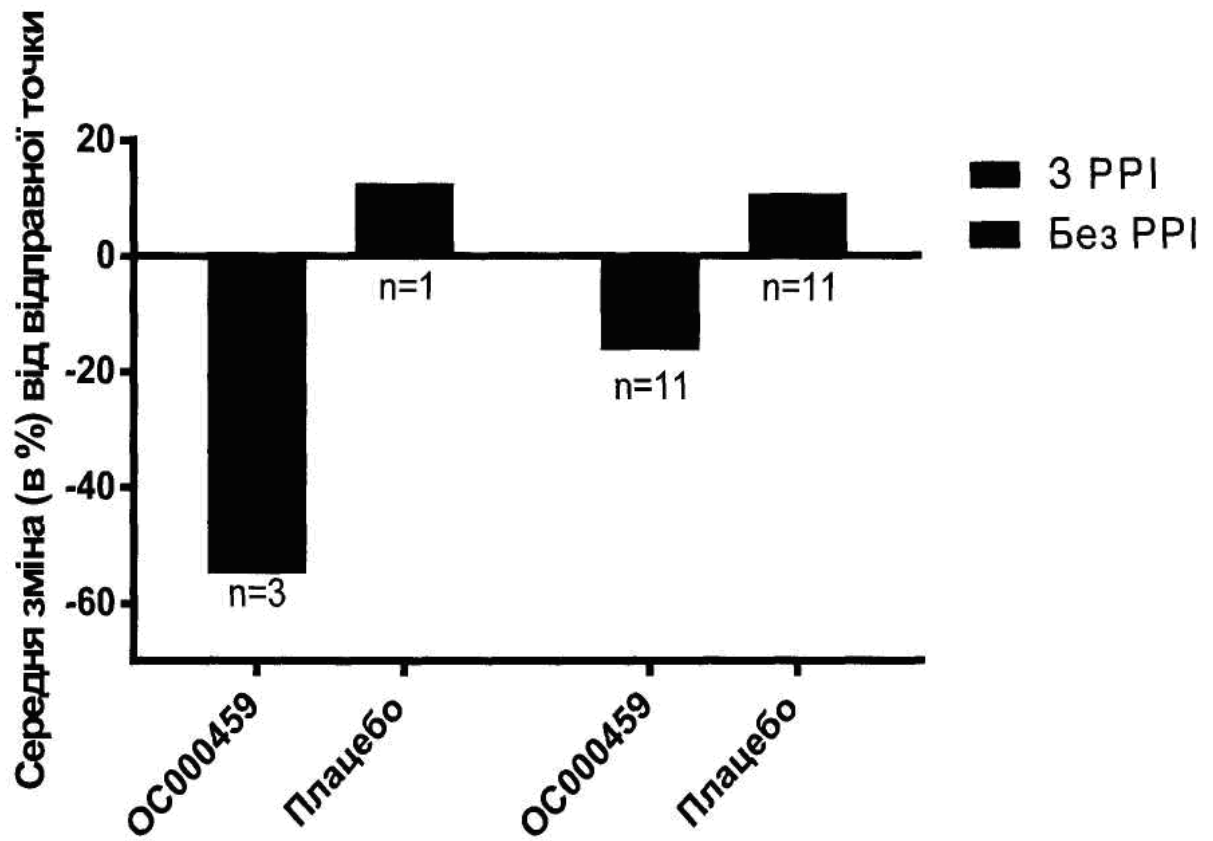
14. Використання за п. 13, яке **відрізняється** тим, що кортикостероїд являє собою будесонід.

15. Використання за п. 13 або п. 14, яке **відрізняється** тим, що кортикостероїд застосовують двічі на день.

16. Використання за будь-яким з пунктів 13-15, яке **відрізняється** тим, що етап (b) додатково включає застосування кортикостероїда в дозі, меншій, ніж доза, застосовувана на етапі (a).



Фіг. 1



Фіг. 2