

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 671**

51 Int. Cl.:
C07D 209/10 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07766323 .5**
96 Fecha de presentación: **20.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2046740**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

54 Título: **Compuestos con actividad antagonista de CRTH2**

30 Prioridad:
22.07.2006 GB 0614608
04.12.2006 GB 0624176

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2012

73 Titular/es:
OXAGEN LIMITED (100.0%)
91 MILTON PARK, ABINGDON
OXFORDSHIRE OX14 4RY, GB

72 Inventor/es:
ARMER, RICHARD EDWARD;
WYNNE, GRAHAM MICHAEL;
DORGAN, COLIN RICHARD y
JOHNSON, PETER DAVID

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 391 671 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos con actividad antagonista de CRTH2

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como productos farmacéuticos, a métodos para preparar esos compuestos, a composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento y la prevención de enfermedades alérgicas como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, y otras enfermedades inflamatorias mediadas por la prostaglandina D₂ (PGD₂) u otros agonistas que actúan en el receptor CRTH2 de las células, incluidos los eosinófilos, los basófilos y los linfocitos Th2.

PGD₂ es un eicosanoide, una clase de mediador químico sintetizado por las células en respuesta al daño tisular local, a estímulos normales o estímulos hormonales, o a través de las vías de activación celular. Los eicosanoides se unen a receptores específicos de la superficie celular en una amplia diversidad de tejidos en todo el organismo y actúan de mediadores de varios efectos en esos tejidos. Se sabe que la PGD₂ es producida por los mastocitos, los macrófagos y los linfocitos Th2 y ha sido detectada en altas concentraciones en las vías respiratorias de pacientes asmáticos provocados con antígeno (Murray et al, (1986), N. Engl. J. Med. 315: 800-804). La instilación de PGD₂ en las vías respiratorias puede provocar muchas características de la respuesta asmática como la broncoconstricción (Hardy et al, (1984) N. Engl. J. Med. 311: 209-213; Sampson et al, (1997) Thorax 52: 513-518) y la acumulación de eosinófilos (Emery et al, (1989) J. Appl. Physiol. 67: 959-962).

La capacidad de la PGD₂ aplicada de forma exógena para inducir respuestas inflamatorias se confirmó mediante el uso de ratones transgénicos que sobreexpresan la PGD₂ sintasa humana los cuales presentan inflamación pulmonar eosinofílica exagerada y producción de citocina Th2 en respuesta al antígeno (Fujitani et al, (2002) J. Immunol. 168: 443-449).

El primer receptor específico para la PGD₂ que se descubrió fue el receptor DP que está vinculado al aumento de los niveles intracelulares de cAMP. Sin embargo, se cree que la PGD₂ actúa como mediadora en gran parte de su actividad proinflamatoria a través de la interacción con un receptor acoplado a proteína G, denominado CRTH2 (molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en linfocitos Th2) que es expresado por los linfocitos Th2, los eosinófilos y los basófilos (Hirai et al, (2001) J. Exp. Med. 193: 255-261, y EP0851030 y EP-A-1211513 y Bauer et al, EP-A-1170594). Parece claro que el efecto de PGD₂ sobre la activación de los linfocitos Th2 y los eosinófilos es mediado a través de CRTH2 puesto que los agonistas selectivos de CRTH2 13,14-dihidro-15-ceto-PGD₂ (DK-PGD₂) y 15R-metil-PGD₂ pueden provocar esta respuesta y los efectos de PGD₂ son bloqueados por un anticuerpo anti-CRTH2 (Hirai et al, 2001; Monneret et al, (2003) J. Pharmacol. Exp. Ther. 304: 349-355). En contraposición, el agonista selectivo de DP, BW245C, no promueve la migración de los linfocitos Th2 ni de los eosinófilos (Hirai et al, 2001; Gervais et al, (2001) J. Allergy Clin. Immunol. 108: 982-988). Basándose en esta evidencia, antagonizar a PGD₂ en el receptor CRTH2 es un método atractivo para tratar el componente inflamatorio de las enfermedades alérgicas dependientes de Th2 como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

EP-A-1170594 sugiere que el método al cual se refiere se puede utilizar para identificar compuestos que se utilizan en el tratamiento del asma alérgica, la dermatitis atópica, la rinitis alérgica, las enfermedades autoinmunitarias, la lesión por reperfusión y una serie de afecciones inflamatorias, que son mediadas por la acción de la PGD₂ u otros agonistas del receptor CRTH2.

Los compuestos que se unen a CRTH2 se divulgan en WO-A-03066046 y WO-A-03066047. Esos compuestos no son nuevos sino que se dieron a conocer primero, junto con compuestos similares, en GB 1356834, GB 1407658 y GB 1460348, donde se les atribuyó actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. WO-A-03066046 y WO-A-03066047 enseñan que los compuestos a los cuales se refieren son moduladores de la actividad del receptor CRTH2 y, por lo tanto, se pueden usar en el tratamiento o la prevención de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y una serie de otras enfermedades incluidas diversas afecciones óseas y articulares, de piel y ojos, del aparato digestivo, del sistema nervioso central y periférico, y de otros tejidos, así como el rechazo de aloinjertos. Esos compuestos son todos derivados del indol con un sustituyente ácido acético en la posición 3 del anillo del indol.

PL 65781 y JP 43-24418 también se refieren a derivados del ácido indol-3-iacético que tienen una estructura similar a la de la indometacina y, al igual que la indometacina, se dice que tienen actividad antiinflamatoria y antipirética. Por consiguiente, aunque esto pueda no haber sido comprendido en el momento en que se publicaron esos documentos, los compuestos que describen son inhibidores de la COX (ciclooxigenasa), una actividad que es bastante diferente de la de los compuestos de la presente invención. De hecho, los inhibidores de la COX están contraindicados en el tratamiento de muchas enfermedades y afecciones, por ejemplo, asma y enfermedad inflamatoria intestinal para las cuales los compuestos de la presente invención son útiles, aunque a veces se pueden utilizar para tratar afecciones artríticas.

Hay más referencias a compuestos ácido indol-1-acético, en el estado anterior de la técnica aunque éstos no se describen como antagonistas de CRTH2. Por ejemplo, WO-A-9950268, WO-A-0032180, WO-A-0151849 y WO-A-0164205 todas se refieren a compuestos que son derivados del ácido indol-1-acético pero estos compuestos se dice

que son inhibidores de la aldosa reductasa útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus (WO-A-9950268, WO-A-0032180 y WO-A-0164205) o hipouricemiantes (WO-A-0151849). No hay ninguna sugerencia en ninguno de esos documentos acerca de que los compuestos serían útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la PGD₂ u otros agonistas de los receptores CRTH2.

5 US 4,363,912 se refiere a derivados del ácido indol-1-acético que se dice que son inhibidores de la tromboxano sintetasa y útiles en el tratamiento de afecciones como trombosis, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular.

WO-A-9603376 se refiere a compuestos que se dice que son inhibidores de las sPLA₂ que son útiles en el tratamiento del asma bronquial y la rinitis alérgica. Esos compuestos tienen todos sustituyentes amida o hidrazida en lugar de los derivados de ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención.

10 JP 2001247570 se refiere a un método para producir un ácido 3-benzotiazolilmetilindol acético, que se dice que es un inhibidor de la aldosa reductasa.

US 4,859,692 se refiere a compuestos que se dice que son antagonistas de leucotrienos útiles en el tratamiento de afecciones como el asma, la fiebre del heno y la rinitis alérgica, así como ciertas afecciones inflamatorias como bronquitis, eccema atópico y ectópico. Algunos de los compuestos de este documento son ácidos indol-1-acéticos pero los mismos autores, en J. Med. Chem., 6(33), 1781-1790 (1990), enseñan que compuestos con un grupo ácido acético en el nitrógeno del indol no tienen actividad de péptidoleucotrienos significativa. En vista de esto, es muy sorprendente que los compuestos de la presente invención, que tienen un grupo ácido acético en el nitrógeno del indol, sean útiles para el tratamiento de afecciones como asma, fiebre del heno y rinitis alérgica.

20 US 4,273,782 apunta a derivados del ácido indol-1-acético que se dice que son útiles en el tratamiento de afecciones como trombosis, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, migraña y complicaciones vasculares de la diabetes. No hay ninguna mención en el documento a afecciones mediadas por la acción de la PGD₂ u otros agonistas del receptor CRTH2.

25 US 3,557,142 se refiere a ácidos 3-sustituidos-1-indol carboxílicos y ésteres, que se dice que son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias.

WO-A-03/097598 se refiere a compuestos que son antagonistas del receptor CRTH2. No tienen un sustituyente aromático en la posición 3 del indol.

30 Cross et al, J. Med. Chem. 29, 342-346 (1986) se refieren a un proceso para preparar derivados del ácido indol-1-acético a partir de los ésteres correspondientes. Los compuestos a los cuales se refieren se dice que son inhibidores de la tromboxano sintetasa.

EP-A-0539117 se refiere a derivados del ácido indol-1-acético que son antagonistas de los leucotrienos.

US 2003/0153751 se refiere a derivados del ácido indol-1-acético que son inhibidores de las sPLA₂. Sin embargo, todos los compuestos ejemplificados tienen sustituyentes voluminosos en las posiciones 2 y 5 del sistema indol y por lo tanto son muy diferentes de los compuestos de la presente invención.

35 US 2004/011648 da a conocer derivados del ácido indol-1-acético que son inhibidores de PAI-1. No hay ninguna sugerencia de que los compuestos pudieran tener actividad antagonista de CRTH2.

WO 2004/058164 se refiere a compuestos que se dice que son moduladores del asma y la inflamación alérgicas. Los únicos compuestos que se demuestra que tienen actividad son completamente diferentes en la estructura de los derivados del ácido indol-1-acético de la presente invención.

40 En WO-A-03/097042 y WO-A-03/097598 se dan a conocer compuestos que se unen al receptor CRTH2. Esos compuestos son ácidos indolacéticos pero en WO-A-03/097042 el sistema indol está fusionado en las posiciones 2-3 a un carbociclo de 5 a 7 átomos. En WO-A-03/097598 hay un grupo pirrolidina en la posición 3 del indol.

45 WO-A-03/101981, WO-A-03/101961 y WO-A-2004/007451 todas se refieren a los derivados del ácido indol-1-acético que se dice que son antagonistas de CRTH2 pero que difieren en la estructura de los compuestos de fórmula general (I) porque no hay ningún espaciador ni un grupo -S- o -SO₂ - en la posición 3 del indol en lugar del grupo CH₂ de los compuestos de la presente invención según se describe más adelante.

WO-A-2005/019171 también describe derivados del ácido indol-1-acético que se dice que son antagonistas de CRTH2 y que se dice que son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades respiratorias. Esos compuestos tienen todos un sustituyente que está unido a la posición 3 del indol por un oxígeno espaciador.

50 WO-A-2005/094816 describe nuevamente compuestos de ácido indol-1-acético, esta vez con un sustituyente

alifático en la posición 3 del anillo indol. Se dice que los compuestos son antagonistas de CRTH2.

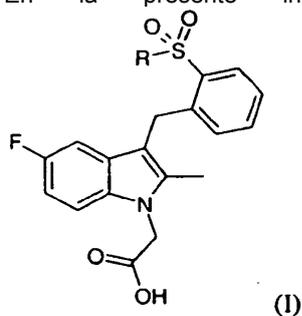
WO-A-2006/034419 se refiere a compuestos de indol antagonistas de CRTH2 que tienen un sustituyente heterocíclico o heteroaromático unido directamente a la posición 3 del sistema cíclico indol.

5 En nuestra solicitud anterior, WO-A-2005/044260, describimos compuestos que son antagonistas de la PGD₂ en el receptor CRTH2. Esos compuestos son derivados del ácido indol-1-acético sustituidos en la posición 3 con un grupo CR⁸R⁹, donde R⁹ es hidrógeno o alquilo y R⁸ es un residuo aromático que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los compuestos descritos en este documento son antagonistas potentes *in vitro* de la PGD₂ en el receptor CRTH2. Sin embargo, hemos encontrado que cuando se prueban *in vivo*, el perfil farmacocinético de algunos compuestos no es óptimo y su potencia en la prueba de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera, que da una indicación de la probable actividad *in vivo* de los compuestos, es a menudo un poco menor de lo que cabría esperar en función de los resultados de la unión *in vitro*.

10 Sorprendentemente, sin embargo, hemos encontrado que haciendo cambios en el grupo R⁸ de los compuestos de WO-A-2005/044260 somos capaces de lograr mejoras en la potencia de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera *in vitro* y la inhibición *in vivo* de la eosinofilia en sangre inducida por DK-PGD₂ y en el perfil farmacocinético de la administración oral a un sujeto.

15 La presente invención, por lo tanto, se refiere a nuevos compuestos que se unen a CRTH2 y que por consiguiente son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la actividad de la PGD₂ en el receptor CRTH2.

En la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula general (I)



20 donde R es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o una de sus sales, hidratos, solvatos o complejos farmacéuticamente aceptables.

25 Los compuestos de fórmula general (I) son antagonistas del receptor CRTH2 y son útiles en el tratamiento de afecciones que son mediadas por PGD₂ u otros agonistas que se unen a CRTH2. Estos incluyen enfermedades alérgicas, afecciones asmáticas y enfermedades inflamatorias, ejemplos de las cuales son asma, incluidas asma alérgica, asma bronquial, exacerbaciones del asma y enfermedades alérgicas relacionadas causadas por infección viral, especialmente las exacerbaciones causadas por rinovirus y virus respiratorio sincicial, asma intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos e inducida por el polvo, tratamiento de la tos, incluidas tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos yatrógena, rinitis aguda y crónica, incluidas rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, poliposis nasal, infección viral aguda, que incluye resfriado común, la infección por virus respiratorio sincicial, gripe, coronavirus y adenovirus, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto (incluida la dermatitis de contacto), dermatitis eccematosa, fitodermatitis, fotodermatitis, dermatitis seborroica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermatitis gangrenosa, sarcoidosis cutánea, lupus eritematoso discoide, pénfigo, 35 penfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis, paniculitis, linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; blefaritis, conjuntivitis, especialmente conjuntivitis alérgica, uveítis anterior y posterior, coroiditis, trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina, oftalmítis; bronquitis, incluidas bronquitis infecciosa y eosinofílica, enfisema, bronquiectasia, enfermedad pulmón del granjero, neumonitis por hipersensibilidad, 40 neumonías intersticiales idiopáticas, complicaciones del trasplante de pulmón, trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, hipertensión pulmonar, alergias alimentarias, gingivitis, glositis, periodontitis, esofagitis que incluye reflujo, gastroenteritis eosinofílica, rectitis, prurito anal, enfermedad celíaca, alergias relacionadas con los alimentos, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, mastocitosis y también otras enfermedades mediadas por CRTH2, por ejemplo enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de hiper IgE, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de los antifosfolípidos y lupus eritematoso sistémico, 45 SIDA, lepra, síndrome de Sezary, síndrome paraneoplásico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y conectivopatía

indiferenciada, miopatías inflamatorias incluidas dermatomiositis y polimiositis, polimalgia reumática, artritis juvenil, fiebre reumática, vasculitis incluidas arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, arteritis temporal, miastenia gravis, dolor agudo y crónico, síndromes de dolor neuropático, neurodegeneración, complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios, lumbalgia, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, fiebre familiar de Hibernia, enfermedad de Kikuchi, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como artritis reumatoide, enfermedad de Still, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, espondiloartropatía indiferenciada, artritis psoriásica, artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infección, y artrosis; sinovitis inducida por cristales, aguda y crónica, incluidas gota por urato, enfermedad de depósito de pirofosfato de calcio, reumatismo de la apatita de calcio en el tendón e inflamación sinovial, enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren primario y secundario, esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; hepatitis, cirrosis hepática, colecistitis, pancreatitis, nefritis, síndrome nefrítico, cistitis y úlcera de Hunner, uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ovaritis, salpingitis, vulvovaginitis, enfermedad de Peyronie, disfunción eréctil, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales; pericarditis, miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias, incluidas sarcoidosis miocárdica, lesiones por isquemia y reperfusión, endocarditis, valvulitis, aortitis, flebitis, trombosis, tratamiento de cánceres comunes y afecciones fibróticas, como fibrosis pulmonar idiopática, incluidas alveolitis fibrosante criptógena, queloides, cicatrización/adherencias fibróticas excesivas post cirugía, fibrosis hepática incluida la asociada con hepatitis B y C, fibromas uterinos, sarcoidosis, incluida neurosarcoidosis, esclerodermia, fibrosis renal producto de la diabetes, fibrosis asociada con RA, aterosclerosis, incluida aterosclerosis cerebral, vasculitis, fibrosis miocárdica producto de un infarto de miocardio, fibrosis quística, reestenosis, esclerosis sistémica, enfermedad de Dupuytren, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infecciones crónicas como tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones micóticas, fibrosis del SNC luego de accidente cerebrovascular o la promoción de la cicatrización sin cicatrices fibróticas.

Los compuestos son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de asma alérgica, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto (incluida dermatitis de contacto), conjuntivitis, especialmente conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias alimentarias, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, mastocitosis, dolor, enfermedades neurodegenerativas y también otras enfermedades mediadas por la PGD₂, por ejemplo enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de hiper IgE y lupus eritematoso sistémico, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como artritis reumatoide, artritis psoriásica y artrosis.

La mejora en la potencia en la prueba de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera y el perfil farmacocinético de los compuestos de fórmula general (I) es especialmente sorprendente, puesto que algunos de los compuestos de WO-A-2005/044260, que tienen una estructura cercana a la de los compuestos de fórmula general (I) no tienen esas propiedades ventajosas. En particular, el compuesto del ejemplo 17 de WO-A-2005/044260 es similar a los compuestos de la presente invención y se podría esperar que tuviera propiedades similares. Sin embargo, el remplazo del grupo metilsulfonilo en la posición 4 del anillo de benceno en el ejemplo 17 de WO-A-2005/044260 por el grupo SO₂R en la posición 2 del anillo de benceno en los compuestos de fórmula (I), tiene un efecto significativo sobre la farmacocinética y la actividad de los compuestos, porque cuando el compuesto 17 de WO-A-2005/044260 se administra oralmente, su perfil farmacocinético *in vivo* es menos favorable que el de los compuestos de fórmula general (I).

Además para muchos de los compuestos de WO-A-2005/044260, hemos encontrado que su actividad de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera *in vitro* es a menudo menor de lo que cabría esperar en función de su actividad *in vitro* medida por experimentos de unión de radioligandos al receptor CRTH2.

Además, la mejora en la actividad es muy específica del grupo de compuestos de fórmula general (I) puesto que compuestos que están incluso más estrechamente relacionados que los de WO-A-2005/044260 no tienen dichas propiedades favorables. Por ejemplo, los análogos de fórmula general (I) en los que el grupo SO₂R está en las posiciones 3 o 4 del anillo de benceno son menos activos en las pruebas *in vitro* de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera.

En la presente especificación "C₁-C₆ alquilo" se refiere a una cadena de un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene de uno a seis átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo o con uno o más grupos C₃-C₇ cicloalquilo. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-hexilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, metilenciclopropilo, metilenciclobutilo y metilenciclopentilo.

"C₁-C₄ alquilo" y "C₁-C₁₈ alquilo" tienen significados similares excepto que contienen de uno a cuatro y de uno a dieciocho átomos de carbono, respectivamente.

C₃-C₇ cicloalquilo se refiere a un carbociclo saturado de 3 a 7 átomos. Los ejemplos de dichos grupos incluyen

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En la presente especificación, "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

5 Las expresiones "residuos aromáticos" y "arilo" en el contexto de la presente especificación se refieren a un sistema cíclico aromático que tiene de 5 a 14 átomos de carbono en el anillo y que contiene hasta tres ciclos. Son ejemplos de residuos aromáticos benceno y naftaleno. Los grupos arilo pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, un heterociclo de 5-7 átomos o SO₂R⁹ donde R⁹ es según se definió antes.

10 Las sales adecuadas aceptables para uso farmacéutico y veterinario de los compuestos de fórmulas generales (I) y (II) incluyen sales de adición de base como sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, zinc, magnesio y otros metales así como colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina y otras sales de adición de base conocidas.

15 Cuando corresponda, las sales aceptables para uso farmacéutico o veterinario también pueden incluir sales de ácidos orgánicos, especialmente ácidos carboxílicos, que incluyen, pero no exclusivamente, acetato, trifluoroacetato, lactato, gluconato, citrato, tartrato, maleato, malato, pantotenato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, butirato, digluconato, ciclopentanato, glucoheptanato, glicerofosfato, oxalato, heptanoato, hexanoato, fumarato, nicotinato, pamoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tartrato, lactobionato, pivolato, canforato, undecanoato y succinato, ácidos orgánicos sulfónicos como metanosulfonato, etanosulfonato, sulfonato de 2-hidroxietano, canforsulfonato, 2-naftalenosulfonato, bencenosulfonato, p-clorobencenosulfonato y p-toluenosulfonato; y ácidos inorgánicos como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, ácidos fosfórico y sulfónico.

20 Las sales que no son aceptables para uso farmacéutico o veterinario pueden ser valiosas como productos intermedios.

25 Si en un compuesto de la invención, hay presente un centro quiral u otra forma de centro isomérico, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluidos los enantiómeros y diastereoisómeros, pretenden estar cubiertos por este documento. Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral se pueden utilizar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida en un enantiómero, o la mezcla racémica se puede separar mediante técnicas conocidas y usar uno solo de los enantiómeros.

En los compuestos de fórmula general (I), se prefiere que el grupo fenilo R no esté sustituido o esté sustituido con un único sustituyente halo, generalmente fluoro o cloro, habitualmente en la posición 4 del grupo fenilo R.

Entre los compuestos que más se prefieren se encuentran los siguientes:

30 Ácido 2-{5-fluoro-2-metil-3-[2-(fenilsulfonyl)encil]-1H-indol-1-il}acético;

Ácido 2-{3-[2-(4-clorofenilsulfonyl)encil]-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il}acético;

Ácido 2-{5-fluoro-3-[2-(4-fluorofenilsulfonyl)encil]-2-metil-1H-indol-1-il}acético;

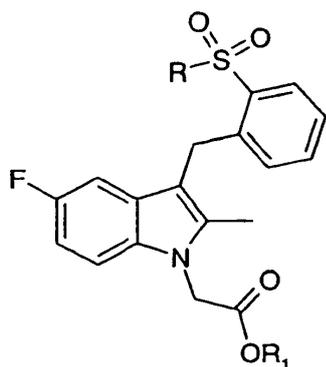
o los ésteres C₁-C₆ alquilo, arilo, (CH₂)_mOC(=O)C₁-C₆ alquilo, (CH₂)_mN(R¹¹)₂, CH((CH₂)_mO(C=O)R¹²)₂ de cualquiera de los anteriores; donde

35 m es 1 o 2;

R¹¹ es hidrógeno o metilo;

R¹² es C₁-C₁₈ alquilo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (II):



II

donde R es según se definió para la fórmula general (I); y

R^1 es C_1 - C_6 alquilo, arilo, $(CH_2)_mOC(=O)C_1$ - C_6 alquilo, $(CH_2)_mN(R^{11})_2$, $CH((CH_2)_m(C=O)R^{12})_2$;

m es 1 o 2;

5 R^{11} es hidrógeno o metilo;

R^{12} es C_1 - C_{18} alquilo.

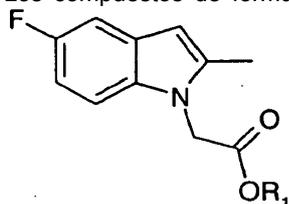
Los compuestos de fórmula general (II) son nuevos y se pueden usar como profármacos de los compuestos de fórmula general (I). Cuando el compuesto de fórmula general (II) actúa como profármaco, es transformado luego en el fármaco mediante la acción de una esterasa, en la sangre o un tejido del paciente.

10 Los ejemplos de grupos R^1 particularmente adecuados cuando el compuesto de fórmula general (II) se usa como un profármaco incluyen:

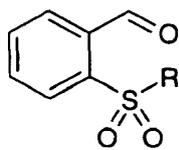
metilo, etilo, propilo, fenilo, $CH_2OC(=O)tBu$, $CH_2CH_2N(Me)_2$, $CH_2CH_2NH_2$ o $CH(CH_2O(C=O)R^{12})_2$ donde R^{12} es según se definió antes.

15 Además de su uso como profármacos, los compuestos de fórmula (II) en los que R^1 es C_1 - C_6 alquilo se pueden usar en un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), donde el proceso comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (II) con una base como hidróxido de sodio o hidróxido de litio. La reacción puede tener lugar en un solvente acuoso o en un solvente orgánico o en una mezcla de ambos. Un solvente típico utilizado para la reacción es una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

Los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula general (III):



20 **III**
donde R^1 es según se definió en la fórmula general (II); mediante reacción con un compuesto de fórmula general (IV):



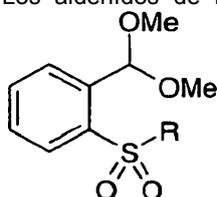
(IV)

donde R es según se definió para la fórmula general (I);

en condiciones de alquilación reductora ácida.

5 Los compuestos de fórmula general (III) se pueden conseguir fácilmente o se pueden preparar por métodos bien conocidos por los expertos.

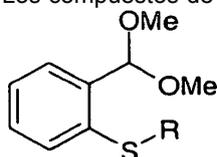
Los aldehídos de fórmula general (IV) se pueden preparar desprotegiendo un acetal de fórmula general (V)



(V)

10 donde R es según se definió para la fórmula general (I). La desprotección se puede lograr mediante reacción con un ácido acuoso, por ejemplo ácido sulfúrico, seguido de neutralización con una base, habitualmente carbonato de potasio sólido. La reacción se puede llevar a cabo entre 0 y 40 °C, habitualmente a temperatura ambiente.

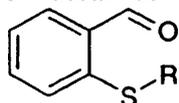
Los compuestos de fórmula general (V) se pueden preparar por oxidación de un compuesto de fórmula general (VI)



(VI)

15 donde R es según se definió para la fórmula general (I). La oxidación del grupo sulfuro se puede lograr usando una cantidad en exceso de un oxidante como ácido cloroperoxibenzoico. La mezcla de reacción puede enfriarse inicialmente, por ejemplo entre -5 y 5 °C y después permitirle aumentar su temperatura, habitualmente hasta temperatura ambiente.

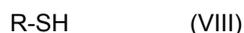
Un acetal de fórmula general (VI) se puede preparar protegiendo un aldehído de fórmula general (VII)



(VII)

20 donde R es según se definió para la fórmula general (I). La protección se puede lograr mediante reacción con ortoformiato de trimetilo y ácido p-toluenosulfónico en condiciones secas y en atmósfera inerte, seguido de metóxido de sodio en metanol.

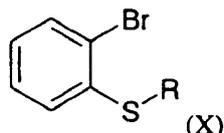
Los compuestos de fórmula general (VII) se pueden adquirir en el comercio. Alternativamente se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general (VIII):



donde R es según se definió para la fórmula general (I) con 2-fluorobenzaldehído. La reacción se puede llevar a cabo en condiciones básicas suaves en un solvente polar como DMSO y en atmósfera inerte a una temperatura entre 80 y 110 °C.

- 5 Los compuestos de fórmula general (VIII) se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar por método bien conocido por los expertos.

Otra ruta para los compuestos de fórmula general (VII) como los definidos antes es a través de la formulación de un compuesto de fórmula general (X):

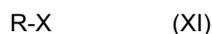


- 10 donde R es según se definió para la fórmula general (I);

usando n-butil litio y dimetilformamida (DMF) en un solvente orgánico como tetrahidrofurano.

Normalmente, la reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte, por ejemplo de nitrógeno, enfriando a una temperatura de aproximadamente -78 °C mientras se hace reaccionar con n-butil litio y se deja que alcance la temperatura ambiente luego de la adición de la DMF.

- 15 Los compuestos de fórmula general (X) se pueden preparar haciendo reaccionar 2-bromotiofenol con un compuesto de fórmula general (XI):



Donde R es según se definió para la fórmula general (I) y X es un grupo saliente, particularmente un grupo halo como cloro o bromo.

- 20 La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base, por ejemplo carbonato de cesio y a una temperatura de 20-50 °C, habitualmente 40 °C.

Una ruta alternativa para el compuesto de fórmula general (IV) es mediante reacción de sales de sodio de fórmula general (IX):



- 25 donde R es según se definió para la fórmula general (I), con 2-fluorobenzaldehído. La reacción se puede llevar a cabo en un solvente como dimetilsulfóxido a temperatura elevada, habitualmente entre 80 y 110 °C. La reacción puede demorar varios días en completarse.

Las sales de sodio de fórmula general (IX) se pueden adquirir en el comercio.

- 30 Los compuestos de fórmula general (IV) también se pueden preparar directamente a partir de los compuestos de fórmula general (VII) sin necesidad de pasos de protección y desprotección. En este procedimiento se puede agregar un oxidante enfriado como ácido meta-cloroperoxibenzoico al compuesto de fórmula general (VII), habitualmente con enfriamiento hasta aproximadamente -5 a 5 °C. Se puede permitir que la mezcla de reacción aumente su temperatura hasta alcanzar 15 a 30 °C, habitualmente temperatura ambiente, y después hacerla reaccionar con meta-bisulfito de sodio.

- 35 Como se mencionó antes, algunos compuestos de fórmula general (VII) se pueden adquirir en el comercio.

Los compuestos de fórmula general (I) son antagonistas del receptor CRTH2 y los compuestos de fórmula general (II) son profármacos de los compuestos de fórmula general (I). Los compuestos de fórmulas generales (I) y (II) son por lo tanto útiles en un método para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la PGD₂ u otros agonistas del receptor CRTH2, donde el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad adecuada de un compuesto de fórmula general (I) o (II).

- 40

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I) o (II) para usar en medicina, particularmente para usar en el tratamiento o la prevención de enfermedades y afecciones mediadas por la PGD₂ u otros agonistas del receptor CRTH2.

Además, también se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) o (II) en la preparación de un

medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades y afecciones mediadas por los agonistas del receptor CRTH2, particularmente la PGD₂.

5 Como se mencionó antes, dichas enfermedades y afecciones incluyen enfermedades alérgicas, afecciones asmáticas y enfermedades inflamatorias, ejemplos de las cuales son asma, incluidas asma alérgica, asma bronquial, asma intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos e inducida por el polvo, tratamiento de la tos, incluidas tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos yatrógena, rinitis aguda y crónica, incluidas rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, poliposis nasal, infección viral aguda, que incluye resfriado común, la infección por virus respiratorio sincicial, gripe, coronavirus y adenovirus, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto (incluida la dermatitis de contacto), dermatitis eccematosa, fitodermatitis, fotodermatitis, dermatitis seborroica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermitis gangrenosa, sarcoidosis cutánea, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis, paniculitis, linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; blefaritis, conjuntivitis, especialmente conjuntivitis alérgica, uveítis anterior y posterior, coroiditis, trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina, oftalmitis; bronquitis, incluidas bronquitis infecciosa y eosinofílica, enfisema, bronquiectasia, enfermedad pulmonar del granjero, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías intersticiales idiopáticas, complicaciones del trasplante de pulmón, trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, hipertensión pulmonar, alergias alimentarias, gingivitis, glositis, periodontitis, esofagitis incluido el reflujo, gastroenteritis eosinofílica, rectitis, prurito anal, enfermedad celíaca, alergias relacionadas con los alimentos, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, mastocitosis y también otras enfermedades mediadas por CRTH2, por ejemplo enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de hiper IgE, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de los antifosfolípidos y lupus eritematoso sistémico, SIDA, lepra, síndrome de Sezary, síndrome paraneoplásico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y conectivopatía indiferenciada, miopatías inflamatorias incluidas dermatomiositis y polimiositis, polimalgia reumática, artritis juvenil, fiebre reumática, vasculitis incluidas arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, arteritis temporal, miastenia gravis, dolor agudo y crónico, síndromes de dolor neuropático, neurodegeneración, complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios, lumbalgia, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, fiebre familiar de Hibernia, enfermedad de Kikuchi, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como artritis reumatoide, enfermedad de Still, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, espondiloartropatía indiferenciada, artritis psoriásica, artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infección, y artrosis; sinovitis inducida por cristales, aguda y crónica, incluidas gota por urato, enfermedad de depósito de pirofosfato de calcio, reumatismo de la apatita de calcio en el tendón e inflamación sinovial, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren primario y secundario, esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; hepatitis, cirrosis hepática, colecistitis, pancreatitis, nefritis, síndrome nefrítico, cistitis y úlcera de Hunner, uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ovaritis, salpingitis, vulvovaginitis, enfermedad de Peyronie, disfunción eréctil, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales; pericarditis, miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias, incluidas sarcoidosis miocárdica, lesiones por isquemia y reperfusión, endocarditis, valvulitis, aortitis, flebitis, trombosis, tratamiento de cánceres comunes y afecciones fibróticas, como fibrosis pulmonar idiopática, incluidas alveolitis fibrosante criptógena, queloides, cicatrización/adherencias fibróticas excesivas post cirugía, fibrosis hepática incluida la asociada con hepatitis B y C, fibromas uterinos, sarcoidosis, incluida neurosarcoidosis, esclerodermia, fibrosis renal producto de la diabetes, fibrosis asociada con RA, aterosclerosis, incluida aterosclerosis cerebral, vasculitis, fibrosis miocárdica producto de un infarto de miocardio, fibrosis quística, reestenosis, esclerosis sistémica, enfermedad de Dupuytren, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infecciones crónicas como tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones micóticas, y fibrosis del SNC luego de accidente cerebrovascular. Los compuestos también se pueden usar en la promoción de la cicatrización sin cicatrices fibróticas.

50 Los compuestos de fórmula general (I) o (II) se pueden formular de manera adecuada dependiendo de las enfermedades o afecciones que es necesario que traten.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula general (I) o (II) junto con un excipiente o portador farmacéutico. También pueden estar presentes otros principios activos, según se pueda considerar adecuado o aconsejable para la enfermedad o afección que se esté tratando o se quiera prevenir.

El portador, o si hay más de uno presente cada uno de los portadores, debe ser aceptable en el sentido de que debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser nocivo para el receptor.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, bronquial (inhalaada), tópica (incluidas las gotas oculares, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en el área

farmacéutica.

La vía de administración dependerá de la afección que se va a tratar pero las composiciones preferidas se formulan para administración oral, nasal, bronquial o tópica.

5 Las composiciones se pueden preparar asociando los principios activos definidos antes con el portador. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con portadores líquidos o sólidos finamente divididos o ambos, y luego si fuera necesario dando forma al producto. La invención se extiende a los métodos para preparar una composición farmacéutica que comprenden poner en contacto o asociar un compuesto de fórmula general (I) o (II) con un portador o vehículo aceptable para uso farmacéutico o veterinario.

10 Las formulaciones para administración oral de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas como por ejemplo cápsulas, bolsitas o comprimidos cada una con una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión del principio activo en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; o un bolo, etc.

15 Para las composiciones para administración oral (por ej. comprimidos y cápsulas), la expresión "portador aceptable" incluye vehículos como excipientes comunes por ejemplo aglutinantes, como jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (povidona), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa y almidón; rellenos y portadores, por ejemplo almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro de sodio y ácido algínico; y lubricantes como estearato de magnesio, estearato de sodio y otros estearatos metálicos, estearato de glicerilo, ácido esteárico, silicona líquida, talco, ceras, aceites y sílice coloidal. También se pueden utilizar aromatizantes como menta, aceite de gaulteria, sabor a cereza y similares. Sería deseable agregar un colorante para que la forma farmacéutica fuera fácilmente identificable. Los comprimidos también se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en el área.

20 Un comprimido se puede elaborar mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en un equipo adecuado el principio activo en forma de un flujo libre como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente los comprimidos se pueden recubrir o ranurar y se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo.

30 Otras formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen las tabletas que contienen el principio activo en una base aromatizada, generalmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el principio activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y los enjuagues bucales que contienen el principio activo en un portador líquido adecuado. Para aplicación tópica a la piel, los compuestos de fórmula general (I) o (II) se pueden fabricar en forma de crema, pomada, jalea, solución o suspensión, etc. Las formulaciones en crema o pomada que se pueden usar para el medicamento son formulaciones convencionales bien conocidas en el área, por ejemplo como las descritas en los libros de texto estándar de farmacia como la British Pharmacopoeia.

35 Los compuestos de fórmula general (I) o (II) se pueden usar para el tratamiento de las vías respiratorias mediante administración nasal, bronquial o bucal de, por ejemplo, aerosoles o atomizaciones que pueden dispersar el principio farmacológicamente activo en forma de polvo o en forma de gotas de una solución o suspensión. Las composiciones farmacéuticas con propiedades de dispersión de polvo generalmente contienen, además del principio activo, un propelente líquido con un punto de ebullición por debajo de la temperatura ambiente y, si se desea, adyuvantes, como tensioactivos líquidos o sólidos, no iónicos o aniónicos y/o diluyentes. Las composiciones farmacéuticas en las cuales el principio farmacológicamente activo está en solución, contienen además de éste, un propelente adecuado y además, si fuera necesario otro solvente y/o un estabilizante. En lugar del propelente, también se puede usar aire comprimido, siendo posible que éste se produzca, según sea necesario, mediante un dispositivo de compresión y expansión adecuado.

Las formulaciones parenterales serán generalmente estériles.

40 Habitualmente, la dosis del compuesto será entre 0.01 y 100 mg/kg; de modo de mantener la concentración del principio activo en el plasma en una concentración eficaz para inhibir a la PGD₂ en el receptor CRTH2. La cantidad precisa de un compuesto de fórmula general (I) o (II) que sea terapéuticamente eficaz, y la mejor vía para administrar dichos compuestos, es fácilmente determinada por un experto comparando la concentración sanguínea del principio activo con la concentración necesaria para lograr un efecto terapéutico.

Los compuestos de fórmula general (I) o (II) se pueden usar en combinación con uno o más principios activos que sean útiles en el tratamiento de las enfermedades y las afecciones indicadas antes, aunque esos principios activos no sean necesariamente inhibidores de la PGD₂ en el receptor CRTH2.

55 Por consiguiente, la composición farmacéutica descrita antes puede contener además, uno o más de esos principios

activos.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) o (II) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por agonistas del receptor CRTH2, especialmente la PGD₂, donde el medicamento también comprende otro principio activo útil para el tratamiento de las mismas enfermedades y afecciones.

5 Esos principios activos adicionales pueden ser otros antagonistas del receptor CRTH2 o pueden tener un modo completamente diferente de acción. Pueden incluir tratamientos existentes para enfermedades alérgicas y otras enfermedades inflamatorias e incluyen:

tosilato de suplatast y compuestos similares;

10 agonistas de los adrenorreceptores β_1 a β_4 como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol o metilxantinas como teofilina y aminofilina, estabilizadores de mastocitos como cromoglicato de sodio o antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2 o M4);

15 antihistaminas, por ejemplo antagonistas del receptor H₁ de histamina como loratidina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina o antagonistas de los receptores histamínicos H₂ o H₄;

agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina y clorhidrato de etilnorepinefrina;

miméticos del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1);

20 inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP), por ejemplo inhibidores de estromelisin, colagenasas, gelatinasas y agreganasa; especialmente colagenasa-1, colagenasa-2, colagenasa-3, estromelisin-1, estromelisin-2, estromelisin-3 y MMP-12; moduladores de la función del receptor de quimiocina, por ejemplo CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C) o CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C;

25 antivirales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y antisépticos como Valant;

medicamentos cardiovasculares, por ejemplo bloqueadores de los canales de calcio, hipolipemiantes como estatinas, fibratos, betabloqueantes, inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina-2 e inhibidores de la agregación plaquetaria;

30 medicamentos para el CNS, por ejemplo antidepresivos como sertralina, antiparkinsonianos como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de la MAO-B como selegina y rasagilina, inhibidores de la comP como Tasmal, inhibidores de la A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, antagonistas de la nicotina, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y medicamentos anti-Alzheimer, como donepezil, tacrina, inhibidores de la COX-2, propentofilina o metrifonato;

inhibidores de la triptasa;

35 antagonistas del factor de activación plaquetaria (PAF);

inhibidores de la enzima convertidora de interleucina (ICE);

inhibidores de la IMPDH;

inhibidores de las moléculas de adherencia, incluidos los antagonistas de VLA-4;

catepsinas;

40 inhibidores de la cinasa MAP;

inhibidores de la glucosa-6-fosfonato deshidrogenasa;

antagonistas de los receptores B₁ y B₂ de quininas;

antigotosos como colchicina;

inhibidores de la xantina oxidasa como alopurinol;

45 uricosúricos como probenecid, dulfipirazona y benzbromarona;

- secretagogos de la hormona del crecimiento;
- factor de crecimiento transformante beta (TGFβ);
- factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PGDF);
- factor de crecimiento de los fibroblastos por ejemplo factor de crecimiento de los fibroblastos básicos;
- 5 factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF);
- capsaicina;
- antagonistas de los receptores NK₁ y NK₃ de taquiquinas como NKP-608C, talnetant y D-4418;
- inhibidores de la elastasa como UT-77 y ZD-0892;
- inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS);
- 10 medicamentos contra la osteoporosis como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax; anticolinérgicos como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina y telenzepina;
- antagonistas de los leucotrienos (antagonistas de LTB₄, LTD₄ y LTE₄) como fenotiazina-3-onas como L-651,392, compuestos amidino como CGS-25019c, benzoxalaminas, como ontazolast, benceno carboximidamidas como BIIL 284/260 y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast, RG-12525, Ro-245913, iralukast y BAY x 7195;
- 15 inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos como inhibidores de la 5-lipoxigenasa o inhibidores de la proteína activante de la 5-lipoxigenasa (FLAP) como zileuton, ABT-761, fenleuton, tepoxalina, Abbott-79175, N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas, 2,6-di-tert-butilfenol hidrazonas, metoxitetrahidropiranos como ZD2138, SB-210661, compuestos piridinil-sustituido-2-cianonaftaleno como L-739010, compuestos de 2-cianoquinolina como L-746,530, compuestos de indol y quinolina como MK-591, MK-886 y BAY x 1005; inhibidores de la fosfodiesterasa, incluidos los inhibidores de PDE4 como los inhibidores de PDE4D; terapias con anticuerpos anti-IgE como omalizumab;
- 20 antiinfecciosos como ácido fusídico (particularmente para el tratamiento de la dermatitis atópica);
- antimicóticos como clotrimazol (particularmente para el tratamiento de dermatitis atópica); inmunosupresores como tacrolimus y particularmente pimecrolimus en el caso de enfermedades cutáneas inflamatorias, o alternativamente FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato;
- 25 medicamentos antiproliferativos/antineoplásicos como principios activos alquilantes, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas, antimetabolitos, por ejemplo antifolatos como fluoropirimidinas por ejemplo 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel;
- 30 antibióticos antitumorales como antraciclinas por ejemplo adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina y metramicina;
- antimitóticos como alcaloides de la vinca, incluidas vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la topoisomerasa como epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina; citostáticos como antioestrógenos por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno, reguladores por disminución del receptor de estrógeno como fulvestrant, antiandrógenos como bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona, antagonistas de la LHRH o agonistas como goserelina, leuporelina y buserelina, progestágenos como acetato de megestrol, inhibidores de la aromatasa como anastrozol, letrozol, borazol y exemestano e inhibidores de la 5α-reductasa como finasteride;
- 35 principios activos que inhiben la invasión de células cancerígenas, por ejemplo inhibidores de las metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa;
- inhibidores de la función del factor de crecimiento por ejemplo anticuerpos anti-factor de crecimiento, anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento como, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la serina o treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de los factores de crecimiento epidérmicos como inhibidores de la tirosina cinasa de la familia de EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina(gefitinib), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033) o inhibidores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas o de las familias de osl factores de crecimiento de los hepatocitos;
- 45 antiangiogénicos, particularmente los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por

ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares bevacizumab y también los compuestos que actúan por otros mecanismos por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta3$ y angiostatina;

medicamentos para el daño vascular como Combretastatina A4;

5 terapias antisentido, por ejemplo las dirigidas a los blancos indicados antes, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

principios activos para genoterapia, incluidos los principios activos para reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por gen) citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima bacteriana nitrorreductasa o un medicamento para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia la radioterapia como la genoterapia de multirresistencia;

10 inmunoterápicos, incluidos por ejemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como IL2, IL4 o GM-CSF, métodos para disminuir la anergia de los linfocitos T, métodos que usan células inmunitarias transfectadas como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina o anticuerpos anti-idiotípicos; corticosteroides como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona y ácidos hialurónicos como hyalgan y synvisc y antagonistas del receptor P2X7;

medicamentos que promueven la respuesta de la citocina Th1 como los interferones, TNF o GM-CSF. Los antagonistas de CRTH2 también se pueden combinar con:

20 otros antagonistas de PGD₂ que actúan en otros receptores como antagonistas de DP; inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 como cilonilast;

medicamentos que modulan la producción de citocinas como inhibidores de la enzima convertidora de TNF α (TACE) anticuerpos monoclonales anti-TNF, moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF, inhibidores de otras isoformas de TNF, inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2 como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindac y apazona, pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina; inhibidores de la COX-2 como meloxicam, celecoxib, fofecoxib, valdecoxib y etoricoxib, dosis bajas de metotrexato, lefunomida, ciclesonida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral, medicamentos que modulan la actividad de las citocinas Th2, IL-4 e IL-5 como anticuerpos monoclonales bloqueantes y receptores solubles;

agonistas de PPAR- γ como rosiglitazona; o con

30 anticuerpos anti-RSV como Synagis (palivizumab) y principios activos que se pueden utilizar para tratar la infección por rinovirus en el futuro por ejemplo interferón-beta y otros interferones.

Aún en otro aspecto de la invención, se proporciona un producto que contiene un compuesto de fórmula general (I) o (II) y uno o más de los principios activos indicados antes como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o consecutivo en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la acción de la PGD₂ en el receptor CRTH2.

35 La invención se describirá a continuación más detalladamente con referencia a los ejemplos y las figuras siguientes en las cuales:

Figura 1: es una gráfica de la concentración sanguínea del compuesto 1 en función del tiempo, para ratas dosificadas oralmente con 3 mg/kg de compuesto 1.

40 Figura 2: es una gráfica de la concentración sanguínea del compuesto 2 en función del tiempo, para ratas dosificadas oralmente con 3 mg/kg de compuesto 2.

Figura 3: es una gráfica de la concentración sanguínea del compuesto 3 en función del tiempo, para ratas dosificadas oralmente con 3 mg/kg de compuesto 3.

45 Figura 4: es una gráfica de concentración sanguínea del compuesto comparativo A en función del tiempo, para ratas dosificadas oralmente con 3 mg/kg del compuesto A.

Figura 5: es una gráfica de la concentración sanguínea del compuesto comparativo B en función de tiempo, para ratas dosificadas oralmente con 3 mg/kg de compuesto B.

Figura 6: muestra el efecto de dosis de 0.0001, 0.001, 0.01 y 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de compuesto 1 en eosinofilia inducida por DK-PGD₂ en ratas.

Figura 7: muestra el efecto de dosis de 0.001, 0.01, 0.1 y 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de compuesto 2 en eosinofilia eosinofilia inducida por DK-PGD₂ en ratas.

Figura 8: muestra el efecto de dosis de 0.001, 0.01, 0.1 y 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de compuesto 3 en eosinofilia eosinofilia inducida por DK-PGD₂ en ratas.

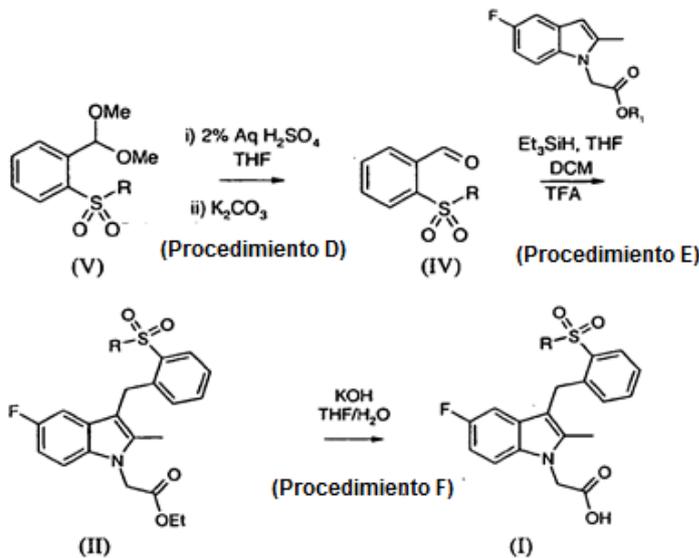
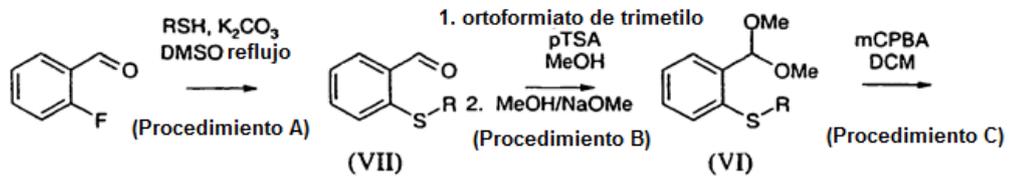
5 Figura 9: muestra el efecto de dosis de 0.01, 0.1 y 1.0 mg/kg de compuesto A en eosinofilia eosinofilia inducida por DK-PGD₂ en ratas.

Figura 10: muestra el efecto de dosis de 0.001, 0.01, 0.1 y 1.0 mg/kg de compuesto B en eosinofilia eosinofilia inducida por DK-PGD₂ en ratas.

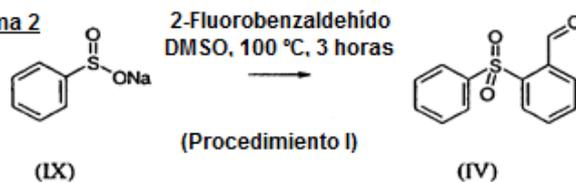
Preparación de los compuestos de fórmula general I

10 Los compuestos de los ejemplos 1 a 3 se prepararon de acuerdo con los esquemas de reacción siguientes.

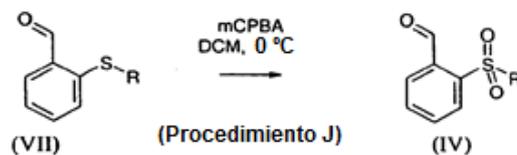
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



Ejemplo 1 - Preparación de ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(2-(fenilsulfonyl)benzyl)-1H-indol-1-yl)acetic acid (compound 1)

A partir de sal sódica del ácido benzenosulfínico y 2-fluorobenzaldehído comerciales.

a) Procedimiento I. (S_NAr) para producir 2-(fenilsulfonyl)benzaldehyde

5 A una solución de 2-fluorobenzaldehído (5.00 mL, 47.6 mmol) en dimetilsulfóxido (45 mL) se le agregó sal sódica de ácido benzenosulfínico (8.60 g, 52.4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C. Al calentar la sal del ácido sulfínico se disolvió. La solución se calentó a 100 °C durante 3 días. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó agua (50 mL). Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita en sílice eluyendo con 25% de acetato de etilo:éter de petróleo (40 - 60 °C) hasta 33% de acetato de etilo:éter de petróleo (40 - 60 °C) para obtener (4.12 g, 16.7 mmol, 35%). δ_H (300 MHz, d_6 -DMSO) 10.68 (1H, s, CHO), 8.26-8.17 (1H m, Ar), 8.08-7.99 (2H, m, Ar), 7.99-7.89 (3H, m, Ar) y 7.80-7.62 (3H, m, Ar).

b) Procedimiento E. (Alquilación reductora) para producir 2-(5-fluoro-2-metil-3-(2-(fenilsulfonyl)benzyl)-1H-indol-1-yl)acetate of ethyl

15 A una solución de éster etílico del ácido 2(5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-yl)acetic acid (1.29 g, 1.49 mmol), 2-(fenilsulfonyl)benzaldehyde (1.50 g, 6.10 mmol) y trietilsilano (4.30 mL, 27.0 mmol) en diclorometano (40 mL) se le agregó gota a gota ácido trifluoroacético (1.25 mL, 16.5 mmol) bajo N_2 a 0 °C, en el transcurso de 30 minutos. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se agregó solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron al vacío produciendo un aceite marrón que se trituró con éter de petróleo (40 -60 °C) para obtener un sólido blanco (1.34 g, 2.88 mmol, 52%). δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 8.36-8.30 (1H, m, Ar), 8.00-7.93 (2H, m, Ar), 7.68-7.52 (3H, m, Ar), 7.45-7.33 (2H, m, Ar), 7.05 (1H, dd, J 8.6 y 4.3Hz, Ar), 6.96-6.90 (1H, m, Ar), 6.82 (1H, td, J 9.1 y 2.7Hz, Ar), 6.24 (1H, dd, J 9.5 y 2.4Hz, Ar), 4.76 (2H, s, NCH_2), 4.22 (2H, s, $ArCH_2Ar$), 4.21 (2H, q, J 7.1 Hz, CH_2CH_3), 2.14 (3H, s, CH_3) y 1.27 (3H, t, J 7.1 Hz, CH_2CH_3).

c) Procedimiento F (Saponificación) para producir ácido 2-(5-fluoro-2-metil-3-(2-(fenilsulfonyl)benzyl)-1H-indol-1-yl)acetic acid

30 A una solución en agitación del producto éster del paso (b) (1.33 g, 2.86 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se le agregó una solución acuosa de KOH (500 mg, 8.57 mmol) en agua (15 mL). Dos horas después se eliminó el tetrahidrofurano a presión reducida y la capa acuosa básica se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa remanente se acidificó con HCl (2 N) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para obtener un sólido marrón que se trituró con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo (40 - 60 °C) para obtener un sólido blanco (1.14 g, 2.61 mmol 91%).

35 δ_H (300 MHz, d_6 -DMSO) 13.00 (1H, bs, CO_2H), 8.26-8.20 (1H, m, Ar), 7.99-7.93 (2H, m, Ar), 7.80-7.62 (3H, m, Ar), 7.55-7.48 (2H, m, Ar), 7.34 (1H, dd, J 8.6 y 4.3Hz, Ar), 6.93-6.87 (1H, m, Ar), 6.81 (1H, td, J 9.1 y 2.7Hz, Ar), 6.18 (1H, dd, J 9.7 y 2.4Hz, Ar), 4.95 (2H, s, NCH_2), 4.14 (2H, s, $ArCH_2Ar$) y 2.06 (3H, s, CH_3). Tr = 4.62 min (95%), m/z ($M+H$)⁺ 438.3.

40 Ejemplo 2 - Preparación de ácido 2-(3-(2-(4-clorofenilsulfonyl)benzyl)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-yl)acetic acid (compound 2)

A partir de 2-(4-clorofeniltio)benzaldehyde comercial.

a) Procedimiento J. (Oxidación directa) para producir 2-(4-clorofenilsulfonyl) benzaldehyde

45 A una solución de 2-(4-clorofeniltio)benzaldehyde (2.00 g, 8.00 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se le agregó en porciones ácido *meta*-cloroperóxibenzoico (77% max, 5.40 g, 24.17 mmol) en el transcurso de 15 minutos, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se agregó con cuidado solución acuosa de *meta*-bisulfito de sodio hasta que cesó la efervescencia. Esta solución se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH (1 N), después con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para obtener un sólido blanco (1.05 g, 3.74 mmol, 46 %). δ_H (300 MHz, d_6 -DMSO) 10.69 (1H, s, CHO), 8.25-8.18 (1H, m, Ar), 8.07-8.00 (2H, m, Ar), 8.00-7.90 (3H, m, Ar) y 7.81-7.64 (3H, m, Ar).

b) Procedimiento E. (Alquilación reductora) para producir 2-(3-(2-(4-cloro fenilsulfonyl)benzyl)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-yl)acetate of ethyl

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 8.33-8.26 (1H, m, Ar), 7.89-7.82 (2H, m, Ar), 7.53-7.46 (2H, m, Ar), 7.44-7.73 (2H, m, Ar), 7.06

(1H, dd, *J* 8.6 y 4.3Hz, Ar), 7.02-6.96 (1H, m, Ar), 6.84 (1H, td, *J* 9.1 y 2.7Hz, Ar), 6.33 (1H, dd, *J* 9.5 y 2.4Hz, Ar), 4.76 (2H, s, NCH₂), 4.23 (2H, s, ArCH₂Ar), 4.22 (2H, q, *J* 7.2Hz, CH₂CH₃), 2.16 (3H, s, CH₃) y 1.27 (3H, t, *J* 7.2Hz, CH₂CH₃).

5 c) Procedimiento F. (Saponificación) para producir ácido 2-(3-(2-(4-clorofenilsulfonyl) bencil)-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il)acético

δ_{H} (300 MHz, *d*₆-DMSO) 13.01 (1H, bs, CO₂H), 8.27-8.20 (1H, m, Ar), 7.97-7.90 (2H, m, Ar), 7.74-7.67 (2H, m, Ar), 7.57-7.51 (2H, m, Ar), 7.34 (1H, dd, *J* 8.7 y 4.3Hz, Ar), 7.00-6.93 (1H, m, Ar), 6.81 (1H, td, *J* 9.4 y 2.6Hz, Ar), 6.16 (1H, dd, *J* 9.8 y 2.6Hz, Ar), 4.95 (2H, s, NCH₂), 4.17 (2H, s, ArCH₂Ar) y 2.12 (3H, s, CH₃). Tr = 4.04 min (96%), *m/z* (M+H)⁺ 472.0.

10 Ejemplo 3 - Preparación de ácido 2-(5-fluoro-3-(2-(4-fluorofenilsulfonyl)bencil)-2-metil-1H-indol-1-il)acético (compuesto 3)

a) Procedimiento A. (S_NAr) para producir 2-(4-fluorofenil)benzaldehído

15 A una suspensión de 4-fluorofenil (0.86 mL, 8.06 mmol) y K₂CO₃ (2.50 g, 18.12 mmol) en DMSO (5 mL) se le agregó 2-fluorobenzaldehído (1.00 g, 8.06 mmol) bajo N₂ y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó agua (20 mL). Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener un sólido amarillo (1.20 g, 5.17 mmol, 64%)

δ_{H} (300 MHz, *d*₆-DMSO) 10.23 (1H, s, CHO), 7.98 (1H, dd, *J* 7.3 y 1.7Hz, Ar), 7.63-7.49 (3H, m, Ar), 7.45-7.32 (3H, m, Ar) y 6.88 (1H, d, *J* 7.7Hz, Ar).

20 b) Procedimiento B. (Protección de aldehído) para producir 2-(dimetoximetil)fenil(4-fluorofenil)sulfano

25 A una solución del producto aldehído del paso (a) (1.20 g, 5.17 mmol) y ortoformiato de trimetilo (0.62 mL, 0.58 mmol) en metanol anhidro (80 mL) se le agregó ácido *p*-toluenosulfónico (0.10 g, 0.58 mmol) bajo N₂ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se le agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (0.12 mL, sol 25%, 0.58 mmol) y todo el solvente se eliminó al vacío produciéndose un aceite incoloro (1.50 g). No se llevó a cabo ninguna purificación adicional.

δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7.64 (1H, dd, *J* 7.3 y 2.0Hz, Ar), 7.38-7.30 (2H, m, Ar), 7.29-7.19 (2H, m, Ar), 7.15-7.10 (1H, m, Ar), 7.07-6.99 (2H, m, Ar), 5.72 (1H, s, CH(CH₃)₂) y 3.37 (6H, s, CH(CH₃)₂).

c) Procedimiento C. (Oxidación) para producir 1-(dimetoximetil)-2-(4-fluorofenilsulfonyl)benceno

30 A una solución del producto sulfuro del paso (b) (1.50 g) en diclorometano (40 mL) se le agregó en porciones ácido 3-cloroperóxibenzóico (4.60 g, 20.59 mmol) en el transcurso de 30 minutos a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se le agregó solución acuosa de meta-bisulfito de sodio (50 mL) y el producto se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH (50 mL, 1 N) seguido de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener un aceite amarillo (1.40 g, 4.52 mmol 87% en 2 pasos).

35 δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 8.11 (1H, dd, *J* 8.1 y 1.5Hz, Ar), 7.85 (2H, dd, *J* 8.9 y 5.0Hz, Ar), 7.76 (1H, dd, *J* 7.9 y 1.5Hz, Ar), 7.58 (1H, ddd, *J* 7.8, 7.6 y 1.4Hz, Ar), 7.47 (1H, ddd, *J* 7.8, 7.6 y 1.4Hz, Ar), 7.14-7.05 (2H, m, Ar), 6.12 (1H, s, CH(CH₃)₂) y 3.12 (6H, s, CH(CH₃)₂).

d) Procedimiento D. (Desprotección de acetal) para producir 2-(4-fluoro fenilsulfonyl)benzaldehído

40 A una solución de 1-(dimetoximetil)-2-(4-fluorofenilsulfonyl)benceno (1.40 g, 4.52 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se le agregó ácido sulfúrico acuoso (20 mL, solución al 2%) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se le agregó K₂CO₃ sólido hasta que cesó la efervescencia y la solución fue básica. La solución se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄ y se concentraron al vacío para obtener un sólido amarillo (0.90 g, 340 mmol, 75%).

45 δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 10.85 (1H, s, CHO), 8.21-8.16 (1H, m, Ar), 8.08-8.02 (1H, m, Ar), 7.97-7.90 (2H, m, Ar), 7.80-7.74 (2H, m, Ar) y 7.27-7.19 (2H, m, Ar).

e) Procedimiento E. (Alquilación reductora) para producir 2-(5-fluoro-3-(2-(4-fluorofenilsulfonyl)bencil)-2-metil-1H-indol-1-il)acetato de etilo

50 δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 8.32-8.26 (1H, m, Ar), 8.00-7.90 (2H, m, Ar), 7.43-7.37 (2H, m, Ar), 7.26-7.17 (2H, m, Ar), 7.06 (1H, dd, *J* 8.8 y 4.3Hz, Ar), 7.00-6.94 (1H, m, Ar), 6.84 (1H, td, *J* 9.1 y 2.6Hz, Ar), 6.32 (1H, dd, *J* 9.5 y 2.6Hz, Ar), 4.77 (2H, s, NCH₂), 4.24 (2H, s, ArCH₂Ar), 4.22 (2H, q, *J* 7.2Hz, CH₂CH₃), 2.16 (3H, s, CH₃) y 1.27 (3H, t, *J* 7.2 Hz, CH₂CH₃).

f) Procedimiento F. (Saponificación) para producir ácido 2-(5-fluoro-3-(2-(4-fluorofenilsulfonyl)bencil)-2-metil-1H-indol-

1-il)acético

δ_H (300-MHz, d_6 -DMSO) 13.00 (1H, bs, CO₂H), 8.27-8.20 (1H, m, Ar), 8.08-8.00 (2H, m, Ar), 7.60-7.45 (4H, m, Ar), 7.35 (1H, dd, *J* 8.7 y 4.3Hz, Ar), 6.99-6.93 (1H, m, Ar), 6.83 (1H, td, *J* 9.0 y 2.3Hz, Ar), 6.17 (1H, dd, *J* 9.8 y 2.6Hz, Ar), 4.98 (2H, s, NCH₂), 4.18 (2H, s, ArCH₂Ar) y 2.13 (3H, s, CH₃). Tr = 4.60 min (95%), *m/z* (M+H)⁺ 456.3

5 Ejemplo 4 - Ensayo de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera humana

Se probó el efecto de los compuestos 1 a 3 sobre el cambio de forma de los eosinófilos inducido por PGD₂ y se comparó con los compuestos comparativos A a G.

El compuesto comparativo A es ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético.

El compuesto comparativo B es ácido [5-fluoro-3-(4-metanosulfonil-bencil)-2-metil-indol-1-il]-acético.

10 El compuesto comparativo C es ácido 2-{5-fluoro-2-metil-3-[4-(fenilsulfonil)bencil]-1H-indol-1-il}acético (el 4-regioisómero del compuesto 1).

El compuesto comparativo D es ácido 2-{3-[4-(4-clorofenilsulfonil)bencil]-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il}acético (el 4-regioisómero del compuesto 2).

15 El compuesto comparativo E es ácido 2-{5-fluoro-3-[4-(4-fluorofenilsulfonil)bencil]-2-metil-1H-indol-1-il}acético (el 4-regioisómero del compuesto 3).

El compuesto comparativo F es ácido 2-{5-fluoro-2-metil-3-[3-(fenilsulfonil)bencil]-1H-indol-1-il}acético (el 3-regioisómero del compuesto 1).

El compuesto comparativo G es ácido 2-{3-[3-(4-clorofenilsulfonil)bencil]-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il}acético (el 3-regioisómero del compuesto 2).

20 Métodos

Ensayo de cambio de forma en sangre entera

25 Se agregaron directamente los compuestos (1 μ l, 200 x concentración final) a 200 μ l de sangre entera, se mezclaron bien y se incubaron durante 15 min, 37 °C, 5% CO₂. Pasado este tiempo, la forma de las células se fijó agregando 300 μ l de tampón Cytotfix™ (BD Biosciences), 15 min sobre hielo. Se agregaron 10 mL de tampón de lisis de glóbulos rojos (GR) a las células fijadas, se incubó durante 5 min a temperatura ambiente y se centrifugó, 300 x g por 5 min. Se eliminó el sobrenadante (que contenía los glóbulos rojos lisados) y se repitió el paso de lisis. Se volvieron a suspender los leucocitos en 250 μ l de RPMI/FCS al 10% y se analizó el cambio de forma mediante FACS. Los eosinófilos se separaron basándose en su autofluorescencia y se contaron 2000 sucesos de eosinófilos por muestra. Los datos se analizaron por triplicado.

30 Resultados

Los resultados para el ensayo de cambio de forma de los eosinófilos se muestran en la tabla 1.

35 Todos los compuestos se unieron a CRTH2 con una *K_i* menor de 0.012 μ M. Se puede ver en la tabla 1 que los compuestos 1 a 3 tienen todos excelentes valores de *Cl*₅₀ en este ensayo. El compuesto comparativo B tiene una actividad semejante en este ensayo a la de los compuestos 1 a 3 pero la actividad del compuesto A es mucho menor. Sin embargo, los compuestos comparativos C a G, que son los regioisómeros para- y meta- de los compuestos 1 a 3 tienen comparativamente menos actividad en esta prueba (del orden de 10 a 1000 veces menos que los compuestos 1 a 3).

Tabla 1- Valores de *Cl*₅₀ para el efecto de los compuestos de prueba en 10 nm cambio de forma de los eosinófilos inducido por PGD₂

40

ES 2 391 671 T3

Compuesto	Sangre entera CI_{50} (μM)		
	Valor	EEM	n
1	0.005	0.003	3
2	0.002	0.001	3
3	0.006	0.003	3
A	0.103	0.009	4
B	0.008	0.002	3
C	0.273	0.175	3
D	0.494	NA	1
E	0.071	0.008	2
F	1.50	N/A	1
G	4.66	N/A	1

Ejemplo 5 - Investigación de la farmacocinética de los compuestos de fórmula general (I) luego de la administración oral a ratas

5 Procedimientos experimentales

a) Pesaje de las ratas

Las ratas se pesaron el día de la dosificación.

b) Preparación de la dosis

El material de prueba se preparó como una suspensión de 0.3 mg/mL en carboximetilcelulosa (CMC) al 1%

10 c) Régimen de dosificación

Tres grupos de 3 ratas se dosificaron de la manera siguiente:

Grupo N°	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Vía
1	Compuesto 1	3	oral
2	Compuesto 2	3	oral
3	Compuesto 3	3	oral

d) Administración de la dosis

15 Las dosis se administraron como una única dosis oral usando un tubo de alimentación por sonda nasogástrica a un volumen de dosificación constante de 10 mL/kg.

e) Extracción de las muestras de sangre

En el momento de cada muestreo se extrajeron muestras de sangre (aproximadamente 0.3 mL) de un catéter insertado en una vena lateral de la cola previo al inicio del experimento. La muestra de sangre final (aproximadamente 2 mL) de cada animal se tomó por punción cardíaca bajo anestesia con isoflurano luego de lo cual el animal fue sacrificado por desangrado. Las muestras de sangre se tomaron en recipientes individuales heparinizados. Se extrajeron muestras de sangre en los tiempos post-dosis siguientes: 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720 minutos y 24 horas.

Luego de la extracción, las muestras de sangre se centrifugaron (aproximadamente 10 000 x g, 2 min a 4 °C) y el plasma se almacenó como una alícuota a aproximadamente -20 °C hasta el análisis de las concentraciones de principio activo por LC-MS/MS.

f) Bioanálisis de la muestra

Se analizó la concentración de los materiales de prueba en las muestras de plasma en un equipo BioDynamics usando un método de LC-MS/MS desarrollado en BioDynamics.

Resultados

El perfil farmacocinético de un compuesto es importante porque ilustra en qué medida un compuesto permanece en el organismo, durante cuánto tiempo y la exposición de un sujeto a un compuesto cuando éste se administra por vía oral.

Los resultados para las concentraciones sanguíneas de los compuestos 1, 2, 3, A y B se muestran en las tablas 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente.

Un compuesto que está destinado a ser administrado por vía oral, necesitará idealmente ser tomado únicamente una o dos veces al día porque así se reduce la carga para el paciente y de esta manera aumenta el cumplimiento por parte del paciente. Por consiguiente, se prefiere en gran medida que después de 12 horas la concentración de principio activo remanente en la sangre sea al menos tan grande como el valor de Cl_{50} para el compuesto y preferentemente considerablemente mayor que este valor. Un perfil farmacocinético aún más favorable es aquel en el cual la concentración remanente en la sangre después de 24 horas es al menos tan grande como el valor de Cl_{50} para el compuesto y preferentemente considerablemente mayor que este valor.

Tabla 2 - Concentración sanguínea del compuesto 1 (ng/mL) luego de la administración oral a ratas a una dosis de 3 mg/kg

Concentración sanguínea (ng/mL)					
Tiempo/h	Macho 4	Macho 5	Macho 6	Media	DE
0.25	1161.2	1496.0	1678.0	1445.1	262.1
0.5	2681.3	2792.4	3264.7	2912.8	309.8
1	3835.5	3895.3	4262.9	3997.9	231.4
2	4330.9	3454.7	4051.1	3945.6	447.5
4	1890.9	1046.5	1670.8	1536.1	438.0
6	1423.7	547.5	1183.1	1051.4	452.7
8	1099.9	404.7	696.2	733.6	349.1
12	455.4	256.6	412.8	374.9	104.7
24	68.5	10.2	63.5	47.4	32.3

Los resultados de la tabla 2 muestran que luego de 24 horas, la cantidad media del compuesto 1 remanente en

sangre fue de 47.4 ng/mL. La CI_{50} del compuesto 1 en el ensayo de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera es 5 nM (2.2 ng/mL) y es por consiguiente es casi 21 veces la CI_{50} del cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera a las 24 h. Por lo tanto, los resultados muestran que el compuesto 1 es particularmente adecuado para administración oral a un paciente.

5 Tabla 3 - Concentración sanguínea del compuesto 2 (ng/mL) luego de la administración oral a ratas a una dosis de 3 mg/kg

Tiempo/h	Macho 7	Macho 8	Macho 9	Media	DE
0.25	1569.4	1297.7	1608.1	1491.7	169.1
0.5	2612.1	1770.2	2276.6	2219.6	423.8
1	2958.2	2367.1	3366.1	2897.1	502.3
2	2239.9	2536.9	2717.6	2498.1	241.2
4	1128.4	1319.1	1666.5	1371.3	272.8
6	519.6	368.3	1032.6	640.2	348.2
8	423.7	186.7	740.4	450.3	277.8
12	144.7	28.2	128.1	100.3	63.0
24	60.5	0.0	0.0	ND	0.0

10 Los resultados de la tabla 3 muestran que luego de 12 horas, la cantidad media del compuesto 2 remanente en sangre fue de 100.3 ng/mL. Los resultados a las 24 horas fueron menos congruentes y no se determinó la media en ese momento. La CI_{50} del compuesto 2 en el ensayo de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera es 2 nM (0.9 ng/mL) y es por lo tanto es casi 111 veces la CI_{50} del cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera a las 12 h. Por lo tanto, los resultados muestran que el compuesto 2 es adecuado para administración oral a un paciente, aunque el perfil no es tan favorable como el del compuesto 1.

15 Tabla 4 - Concentración sanguínea del compuesto 3 (ng/ml) luego de la administración oral a ratas a una dosis de 3 mg/kg

Tiempo/h	Macho 13	Macho 14	Macho 15	Media	DE
0.25	835.8	1130.7	1337.2	1101.2	252.0
0.5	2056.6	2205.2	2487.5	2249.8	218.9
1	2487.6	3547.8	3393.7	3143.0	572.8
2	4320.6	3685.1	4221.0	4075.6	341.8
4	3132.0	2023.1	2053.8	2403.0	631.5
6	1333.7	995.0	1098.0	1142.2	173.6
8	1163.7	699.5	678.5	847.2	274.3
12	465.3	163.3	201.1	276.6	164.5
24	38.2	0.0	10.1	16.1	19.8

20 Los resultados de la tabla 4 muestran que luego de 24 horas, la cantidad media del compuesto 3 remanente en sangre fue de 16.1 ng/mL. La CI_{50} del compuesto 1 en el ensayo de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera es 6 nM (2.7 ng/mL) y es por lo tanto es casi 6 veces la CI_{50} del cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera a las 24 h. Por lo tanto, los resultados muestran que el compuesto 3 es particularmente adecuado para la administración oral a un paciente.

ES 2 391 671 T3

5 Los resultados de la tabla 5 muestran que luego de 24 horas, la cantidad media de compuesto (A) remanente en sangre fue de 43.7 ng/mL. La CI_{50} del compuesto 1 en el ensayo de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera es 103 nM (35.8 ng/mL) y es por lo tanto es casi 1.2 veces la CI_{50} del cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera a las 24 h.

Tabla 5 - Concentración sanguínea del compuesto (A) (ng/mL) luego de la administración oral a ratas a una dosis de 3 mg/kg

Tiempo/h	Macho 4	Macho 5	Macho 6	Media	DE
0.25	139.1	153.9	68.3	120.4	45.8
0.5	425.6	388.4	256.3	356.8	89.0
1	875.2	923.2	538.8	779.1	209.5
2	1415.1	1309.0	1013.6	1245.9	208.1
4	923.1	820.5	827.0	856.9	57.5
6	404.3	514.8	432.6	450.6	57.4
8	305.6	521.9	235.5	354.3	149.3
24	51.8	79.2	0.0	43.7	40.2

10 Tabla 6 - Concentración sanguínea de compuesto (B) (ng/mL) luego de la administración oral a ratas a una dosis de 3 mg/kg

Tiempo/h	Macho 31	Macho 32	Macho 33	Media	DE
0.25	91.8	113.6	57.3	87.6	28.4
0.5	121.2	165.7	132.1	139.7	23.2
1	252.1	295.1	217.5	254.9	38.9
2	349.9	536.9	256.2	381.0	142.9
4	179.4	485.2	184.9	283.2	175.0
6	128.3	292.2	125.8	182.1	95.4
8	72.1	184.5	84.7	113.8	61.6
12	36.5	31.0	14.5	27.3	11.4
24	0	0	0	0	0

15 Los resultados de la tabla 6 muestran que luego de 12 horas, la cantidad media de compuesto B remanente en sangre fue de 27.3 ng/mL. La CI_{50} del compuesto B en el ensayo de cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera es 8 nM (3.0 ng/mL) y es por lo tanto es casi 9.1 veces la CI_{50} del cambio de forma de los eosinófilos en sangre entera a las 12 h.

Las figuras 1 a 5 son gráficas de la concentración sanguínea del compuesto en función del tiempo para ratas

dosificadas oralmente con 3 mg/kg de los compuestos 1, 2, 3, A y B, respectivamente. Por lo tanto son representaciones gráficas de los datos presentados en las tablas 2 a 6.

5 Los valores para $C_{m\acute{a}x}$ (concentración sanguínea máxima), $T_{m\acute{a}x}$ (tiempo en el cual se produce $C_{m\acute{a}x}$), AUC_{inf} (área bajo la curva hasta el infinito) y $T_{1/2}$ (semivida) tomados de las figuras 1 a 5 se indican en las tablas 7 a 11 para los compuestos 1, 2, 3, A y B, respectivamente.

Los valores para $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{inf} representan la exposición de un sujeto a una dosis oral del compuesto. Por consiguiente se prefiere que las figuras para $C_{m\acute{a}x}$ y AUC sean tan altas como sea posible para que la exposición al compuesto se maximice.

Tabla 7 - Parámetros farmacocinéticos para 3 mg/kg de compuesto 1 p.o

Parámetro	Unidades	Macho 4	Macho 5	Macho 6	Media
$C_{m\acute{a}x}$	ng/mL	4331	3895	4263	4163
$T_{m\acute{a}x}$	horas	2	1	1	1.3
AUC_{inf}	ng/mL*h	23809	14946	21731	19328
$T_{1/2}$	horas	4.11	3.07	4.59	3.6

10

Tabla 8 - Parámetros farmacocinéticos para 3 mg/kg de compuesto 2 p.o

Parámetro	Unidades	Macho 7	Macho 8	Macho 9	Media
$C_{m\acute{a}x}$	ng/mL	2958.0	2537.0	3366.0	2954
$T_{m\acute{a}x}$	horas	1.0	2.0	1.0	1.3
AUC_{inf}	ng/mL*h	13153	10179	15677	11666
$T_{1/2}$	horas	6	2	2	3.7

Tabla 9 - Parámetros farmacocinéticos para 3 mg/kg de compuesto 3 p.o

Parámetro	Unidades	Macho 13	Macho 14	Macho 15	Media
$C_{m\acute{a}x}$	ng/mL	4321	3685	4221	4076
$T_{m\acute{a}x}$	horas	2	2	2	2.0
AUC_{inf}	ng/mL*h	24379	17738	19110	21059
$T_{1/2}$	horas	3.26	2.26	2.62	2.8

15 Tabla 10 - Parámetros farmacocinéticos para 3 mg/kg de compuesto (A) p.o

Parámetro	Unidades	Macho 4	Macho 5	Macho 6	Media
$C_{m\acute{a}x}$	ng/mL	1415.1	1309.0	1013.6	1245.9

Parámetro	Unidades	Macho 4	Macho 5	Macho 6	Media
T _{máx}	horas	2.0	2.0	2.0	2.0
AUC _{inf}	ng/mL*h	8570.4	10429.2	5473.9	8157.8
T _{1/2}	horas	6.1	6.1	2.2	4.8

Tabla 11 - Parámetros farmacocinéticos para 3 mg/kg de compuesto (B) p.o

Parámetro	Unidades	Macho 4	Macho 5	Macho 6	Media
C _{máx}	ng/mL	349.9	536.9	256.2	381.0
T _{máx}	horas	2.0	2.0	2.0	2.0
AUC _{inf}	ng/mL*hrs	1831.4	3256.1	1505.1	2197.6
T _{1/2}	horas	3.41	1.80	1.86	2.4

5 De las tablas 7 a 11 se puede ver que los compuestos 1, 2 y 3 tienen valores medios de C_{máx} de 4163, 2954 y 4076, respectivamente. En contraposición, los valores medios para los compuestos A y B son sólo 1245.9 y 381.0.

Los valores de AUC_{inf} para los compuestos 1, 2 y 3 son 19238, 11666 y 21059, mientras que para los compuestos A y B son 8157.8 y 2197.6.

10 Por lo tanto las figuras para C_{máx} y AUC_{inf} son significativamente más altas para los compuestos de la presente invención que para los compuestos comparativos A y B. Resulta evidente de estos resultados que los sujetos a los que se les administraron oralmente los compuestos A y B tendrían una exposición mucho menor al principio activo que los sujetos a los que se les administraron oralmente los compuestos 1, 2 y 3.

15 Los resultados de los ejemplos 4 y 5 se resumen en la tabla 12, en la cual las veces que multiplica a CI₅₀ a las 12 h se define como la cantidad media del compuesto remanente en sangre a las 12 horas en ng/mL dividido entre la CI₅₀ del compuesto en ng/mL. Asimismo las veces que multiplica a CI₅₀ a las 24 h se define como la cantidad media de compuesto remanente en sangre a las 24 horas en ng/mL, dividido entre la CI₅₀ del compuesto en ng/mL.

Tabla 12.

Compuesto	1	2	3	A	B
CI ₅₀ (µmol)	0.005	0.002	0.006	0.103	0.008
CI ₅₀ (ng/mL)	2.2	0.9	2.7	35.8	3.0
Veces que multiplica a CI ₅₀ a las 12 h	170	111	102	ND	9.1
Veces que multiplica a CI ₅₀ a las 24 h	21	ND	6	1.2	0
C _{máx}	4163	2954	4076	1246	381
AUC _{inf}	19328	11666	21059	8158	2198

La tabla 12 muestra que el compuesto comparativo A tiene una CI₅₀ mayor que los compuestos 1, 2 y 3 y un valor menor para las veces que multiplica a CI₅₀ a las 24 horas, que los compuestos 1 y 3.

20 La exposición de un sujeto al principio activo luego de la administración oral indicada por C_{máx} y AUC_{inf} es

significativamente menor para el compuesto A que para cualquiera de los compuestos 1 a 3.

5 El compuesto B tiene un valor de CI_{50} que es semejante al de los compuestos 1, 2 y 3. Sin embargo, las veces que multiplica a CI_{50} a las 12 y 24 horas es significativamente menos favorable que para cualquiera de los compuestos 1 a 3 y la exposición de un sujeto al medicamento luego de la administración oral indicada por $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{inf} es significativamente menor para el compuesto B que para cualquiera de los compuestos 1 a 3.

Los compuestos comparativos A y B tienen cada uno algunas propiedades que son semejantes a las de los compuestos 1, 2 y 3. Sin embargo, considerados integralmente, sus propiedades son menos favorables que las de los compuestos de la invención.

10 Ejemplo 6 - Evaluación de compuestos de fórmula general (I) como inhibidores de la eosinofilia en sangre inducida por 13,14-dihidro-15-ceto prostaglandina D_2 (DK-PGD₂) en ratas

Protocolo:

Se disolvió el compuesto de prueba en DMSO y se diluyó con agua para obtener un volumen de dosificación final de 2 ml/kg.

15 Se dosificaron oralmente ratas hembras (175-250 g; colonia UH) con el compuesto de prueba (o vehículo). A los 30 min de la dosificación todos los animales se anestesiaron con isoflurano.

Luego de la inducción de la anestesia, los animales recibieron una inyección intracardíaca de 10 µg de DK-PGD₂ en 0.3 mL de solución salina heparinizada (10U/mL). Los animales de control recibieron una inyección de 0.3 mL de solución salina heparinizada.

20 A los 60 min de la inyección intracardíaca, se inyectó a los animales una sobredosis de pentobarbitona sódica y se les extrajo una muestra de sangre (en heparina) mediante punción cardíaca mientras la rata estaba anestesiada pero no muerta.

Se agregó una alícuota de sangre (100 µl) a una solución de Turk y se determinó el recuento total de leucocitos con un hemocitómetro.

25 Otra alícuota de sangre (500 µl) se mezcló con un volumen igual de dextrano al 4% (PM 500 000) y se dejaron sedimentar los eritrocitos. Se preparó un centrifugado celular (cytospin) a partir de la fracción rica en leucocitos resultante.

Los centrifugados celulares (cytospin) se fijaron con metanol (5 min) y se tiñeron con tinción de May-Grunwald (5 min) y Giemsa (15 min). Finalmente los centrifugados celulares (cytospins) se lavaron en tampón de fosfato (pH 6.8) y se secaron al aire.

30 Se obtuvieron recuentos diferenciales de leucocitos de los centrifugados celulares.

Se determinó la cantidad de eosinófilos en sangre a partir del recuento total de leucocitos y el porcentaje de eosinófilos (recuento diferencial).

Diseño experimental

Se utilizaron hasta 12 animales en cada experimento. Los grupos incluyeron:

35 Controles sin tratar

Eosinofilia inducida por DK-PGD₂, animales tratados con vehículo (control positivo)

Eosinofilia inducida por DK-PGD₂, compuesto 1; dosis de 0.0001, 0.001, 0.01 y 0.1 µg/kg p.o.

Eosinofilia inducida por DK-PGD₂, compuesto 2; dosis de 0.001, 0.01, 0.1 y 1.0 µg/kg p.o.

Eosinofilia inducida por DK-PGD₂, compuesto 3; dosis de 0.001, 0.01, 0.1 y 1.0 µg/kg p.o.

40 Eosinofilia inducida por DK-PGD₂, compuesto A; dosis de 0.01, 0.1 y 1.0 mg/kg p.o. eosinofilia inducida por DK-PGD₂, compuesto A; dosis de 0.001, 0.01, 0.1 y 1.0 mg/kg p.o.

45 Debido a que era inviable generar datos suficientes en un experimento determinado, los datos se obtuvieron de una serie de experimentos repetidos. Se combinaron los datos de esos experimentos repetidos, para proporcionar al menos 5 animales en cada grupo y se ajustó una curva dosis-respuesta tras una prueba de significancia (Mann Whitney) para determinar si DK-PGD₂ causaba o no, un aumento significativo en los eosinófilos en sangre (GraphPad, Prism). Se consideró que una diferencia entre los grupos era significativa cuando $P < 0.05$. Se calcularon

ES 2 391 671 T3

los valores de DE_{50} a partir de la curva dosis-respuesta.

Los resultados de esos experimentos se muestran en las figuras 6 a 10 y en la tabla 13 a continuación.

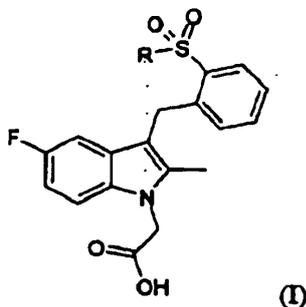
Tabla 13.

Compuesto	1	2	3	A	B
Potencia en la inhibición de la eosinofilia en sangre inducida por DK-PGD ₂ (µg/mL)	0.0025	0.010	0.010	37	17

- 5 Se puede ver en la tabla 13 y en las figuras 6-10 que los compuestos 1-3 son varios miles de veces más potentes que los compuestos comparativos A y B para inhibir la eosinofilia en sangre inducida por DK-PGD₂ en ratas.

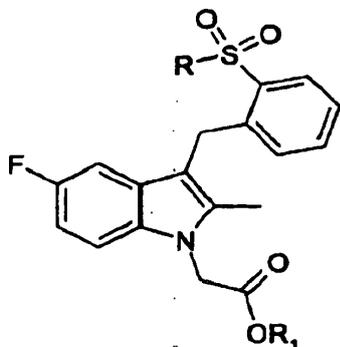
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



5 donde R es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo; o una de sus sales, hidratos, solvatos o complejos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula general (II):



donde R es según se definió para la fórmula general (I); y

R^1 es C_1 - C_6 alquilo, arilo, $(CH_2)_mOC(=O)C_1$ - C_6 alquilo, $(CH_2)_mN(R^{11})_2$, $CH((CH_2)_mOC(=O)R^{12})_2$;

10 m es 1 o 2;

R^{11} es hidrógeno o metilo;

R^{12} es C_1 - C_{18} alquilo.

3. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el grupo fenilo R no está sustituido o está sustituido con un solo sustituyente halo.

15 4. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 3, donde el sustituyente halo es fluoro o cloro.

5. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 4, donde el sustituyente cloro o fluoro está en la posición 4 del grupo fenilo R.

6. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que es:

Ácido 2-{5-fluoro-2-metil-3-[2-(fenilsulfonyl)encil]-1H-indol-1-il}acético;

20 Ácido 2-{3-[2-(4-clorofenilsulfonyl)encil]-5-fluoro-2-metil-1H-indol-1-il}acético;

Ácido 2-{5-fluoro-3-[2-(4-fluorofenilsulfonyl)encil]-2-metil-1H-indol-1-il}acético;

o los ésteres C_1 - C_6 alquilo, arilo, $(CH_2)_mOC(=O)C_1$ - C_6 alquilo, $(CH_2)_mN(R^{11})_2$, $CH((CH_2)_mO(C=O)R^{12})_2$ de

cualquiera de los anteriores; donde

m es 1 o 2;

R¹¹ es hidrógeno o metilo;

R¹² es C₁-C₁₈ alquilo.

5 7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (II) como el definido en la reivindicación 2 y donde R¹ es C₁-C₆ alquilo con una base.

8. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en medicina.

9. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar en el tratamiento de
 10 asma, incluidas asma alérgica, asma bronquial, exacerbaciones del asma y enfermedades alérgicas relacionadas
 causadas por infección viral, especialmente las exacerbaciones causadas por rinovirus y virus respiratorio sincicial,
 asma intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos e inducida por el polvo, tratamiento de la
 tos, incluidas tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos
 15 yatrógena, rinitis aguda y crónica, incluidas rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora, rinitis alérgica perenne, rinitis
 alérgica estacional, poliposis nasal, infección viral aguda, que incluye resfriado común, la infección por virus
 respiratorio sincicial, gripe, coronavirus y adenovirus, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto (incluida la
 dermatitis de contacto), dermatitis eccematosa, fitodermatitis, fotodermatitis, dermatitis seborroica, dermatitis
 20 herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermitis gangrenosa, sarcoidosis cutánea, lupus
 eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas
 tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de
 Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis, paniculitis, linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras
 25 lesiones displásicas; blefaritis, conjuntivitis, especialmente conjuntivitis alérgica, uveítis anterior y posterior, coroiditis,
 trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina, oftalmítis; bronquitis, incluidas
 bronquitis infecciosa y eosinofílica, enfisema, bronquiectasia, enfermedad pulmón del granjero, neumonitis por
 hipersensibilidad, neumonías intersticiales idiopáticas, complicaciones del trasplante de pulmón, trastornos
 vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, hipertensión pulmonar, alergias alimentarias, gingivitis,
 glositis, periodontitis, esofagitis que incluye reflujo, gastroenteritis eosinofílica, rectitis, prurito anal, enfermedad
 30 celíaca, alergias relacionadas con los alimentos, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de
 Crohn, mastocitosis y también otras enfermedades mediadas por CRTH2, por ejemplo enfermedades
 autoinmunitarias como el síndrome de hiper IgE, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de
 Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de los antifosfolípidos
 y lupus eritematoso sistémico, SIDA, lepra, síndrome de Sezary, síndrome paraneoplásico, enfermedad mixta del
 35 tejido conjuntivo y conectivopatía indiferenciada, miopatías inflamatorias incluidas dermatomiositis y polimiositis,
 polimalgia reumática, artritis juvenil, fiebre reumática, vasculitis incluidas arteritis de células gigantes, arteritis de
 Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, arteritis temporal, miastenia
 gravis, dolor agudo y crónico, síndromes de dolor neuropático, neurodegeneración, complicaciones del sistema
 nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios, lumbalgia, fiebre mediterránea
 familiar, síndrome de Muckle-Wells, fiebre familiar de Hibernia, enfermedad de Kikuchi, psoriasis, acné, esclerosis
 40 múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como artritis
 reumatoide, enfermedad de Still, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, espondiloartropatía indiferenciada, artritis
 psoriásica, artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infección, y artrosis; sinovitis
 inducida por cristales, aguda y crónica, incluidas gota por urato, enfermedad de depósito de pirofosfato de calcio,
 reumatismo de la apatita de calcio en el tendón e inflamación sinovial, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren
 45 primario y secundario, esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; hepatitis, cirrosis hepática, colecistitis,
 pancreatitis, nefritis, síndrome nefrítico, cistitis y úlcera de Hunner, uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis,
 ovaritis, salpingitis, vulvovaginitis, enfermedad de Peyronie, disfunción eréctil, enfermedad de Alzheimer y otros
 trastornos demenciales; pericarditis, miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias, incluidas
 sarcoidosis miocárdica, lesiones por isquemia y reperfusión, endocarditis, valvulitis, aortitis, flebitis, trombosis,
 50 tratamiento de cánceres comunes y afecciones fibróticas, como fibrosis pulmonar idiopática, incluidas alveolitis
 fibrosante criptógena, queloides, cicatrización/adherencias fibróticas excesivas post cirugía, fibrosis hepática incluida
 la asociada con hepatitis B y C, fibromas uterinos, sarcoidosis, incluida neurosarcoidosis, esclerodermia, fibrosis
 renal producto de la diabetes, fibrosis asociada con RA, aterosclerosis, incluida aterosclerosis cerebral, vasculitis,
 fibrosis miocárdica producto de un infarto de miocardio, fibrosis quística, reestenosis, esclerosis sistémica,
 enfermedad de Dupuytren, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infecciones crónicas como tuberculosis y
 55 aspergilosis y otras infecciones micóticas, fibrosis del SNC luego de accidente cerebrovascular o la promoción de la
 cicatrización sin cicatrices fibróticas.

10. El uso de un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del asma, incluidas asma alérgica, asma bronquial,

exacerbaciones del asma y enfermedades alérgicas relacionadas causadas por infección viral, especialmente las exacerbaciones causadas por rinovirus y virus respiratorio sincicial, asma intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos e inducida por el polvo, tratamiento de la tos, incluidas tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos yatrógena, rinitis aguda y crónica, incluidas rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, poliposis nasal, infección viral aguda, que incluye resfriado común, la infección por virus respiratorio sincicial, gripe, coronavirus y adenovirus, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto (incluida la dermatitis de contacto), dermatitis eczematosa, fitodermatitis, fotodermatitis, dermatitis seborroica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermitis gangrenosa, sarcoidosis cutánea, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis, paniculitis, linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; blefaritis, conjuntivitis, especialmente conjuntivitis alérgica, uveítis anterior y posterior, coroiditis, trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina, oftalmítis; bronquitis, incluidas bronquitis infecciosa y eosinofílica, enfisema, bronquiectasia, enfermedad pulmón del granjero, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías intersticiales idiopáticas, complicaciones del trasplante de pulmón, trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, hipertensión pulmonar, alergias alimentarias, gingivitis, glositis, periodontitis, esofagitis que incluye reflujo, gastroenteritis eosinofílica, rectitis, prurito anal, enfermedad celíaca, alergias relacionadas con los alimentos, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, mastocitosis y también otras enfermedades mediadas por CRTH2, por ejemplo enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de hiper IgE, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de los antifosfolípidos y lupus eritematoso sistémico, SIDA, lepra, síndrome de Sezary, síndrome paraneoplásico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y conectivopatía indiferenciada, miopatías inflamatorias incluidas dermatomiositis y polimiositis, polimalgia reumática, artritis juvenil, fiebre reumática, vasculitis incluidas arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, arteritis temporal, miastenia gravis, dolor agudo y crónico, síndromes de dolor neuropático, neurodegeneración, complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios, lumbalgia, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, fiebre familiar de Hibernia, enfermedad de Kikuchi, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como artritis reumatoide, enfermedad de Still, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, espondiloartropatía indiferenciada, artritis psoriásica, artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infección, y artrosis; sinovitis inducida por cristales, aguda y crónica, incluidas gota por urato, enfermedad de depósito de pirofosfato de calcio, reumatismo de la apatita de calcio en el tendón e inflamación sinovial, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren primario y secundario, esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; hepatitis, cirrosis hepática, colecistitis, pancreatitis, nefritis, síndrome nefrítico, cistitis y úlcera de Hunner, uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ovaritis, salpingitis, vulvovaginitis, enfermedad de Peyronie, disfunción eréctil, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales; pericarditis, miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias, incluidas sarcoidosis miocárdica, lesiones por isquemia y reperfusión, endocarditis, valvulitis, aortitis, flebitis, trombosis, tratamiento de cánceres comunes y afecciones fibróticas, como fibrosis pulmonar idiopática, incluidas alveolitis fibrosante criptógena, queloides, cicatrización/adherencias fibróticas excesivas post cirugía, fibrosis hepática incluida la asociada con hepatitis B y C, fibromas uterinos, sarcoidosis, incluida neurosarcoidosis, esclerodermia, fibrosis renal producto de la diabetes, fibrosis asociada con RA, aterosclerosis, incluida aterosclerosis cerebral, vasculitis, fibrosis miocárdica producto de un infarto de miocardio, fibrosis quística, reestenosis, esclerosis sistémica, enfermedad de Dupuytren, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infecciones crónicas como tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones micóticas, fibrosis del SNC luego de accidente cerebrovascular o la promoción de la cicatrización sin cicatrices fibróticas.

11. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 junto con un excipiente o portador farmacéutico.
12. Una composición como la reivindicada en la reivindicación 11 formulada para administración oral, rectal, nasal, bronquial, tópica, vaginal o parenteral.
13. Una composición como la reivindicada en la reivindicación 12 formulada para administración bucal, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica, o para administración por inhalación o como gotas oculares.
14. Una composición como la reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 que contiene una o más principios activos adicionales seleccionados entre:

otros antagonistas de CRTH2;

tosilato de suplatast y compuestos similares;

agonistas de los adrenorreceptores β_1 a β_4 como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol,

- formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol o metilxantinas como teofilina y aminofilina, estabilizadores de mastocitos como cromoglicato de sodio o antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2 o M4);
- 5 antihistaminas, por ejemplo antagonistas del receptor histamínico H₁ como loratidina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina o antagonistas de los receptores histamínicos H₂ o H₄;
- agonistas de los adrenerreceptores α_1 y α_2 como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina y clorhidrato de etilnorepinefrina;
- miméticos del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1);
- 10 inhibidores de las metaloproteasas de matriz (MMP), por ejemplo inhibidores de estromelinas, colagenasas, gelatinasas y agrecanasa; especialmente colagenasa-1, colagenasa-2, colagenasa-3, estromelina-1, estromelina-2, estromelina-3 y MMP-12;
- 15 moduladores de la función del receptor de quimiocinas, por ejemplo CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C) o CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C;
- antivirales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y antisépticos como Valant;
- medicamentos cardiovasculares, por ejemplo bloqueadores de los canales de calcio, hipolipemiantes como estatinas, fibratos, betabloqueantes, inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina-2 e inhibidores de la agregación plaquetaria;
- 20 medicamentos para el CNS, por ejemplo antidepresivos como sertralina, antiparkinsonianos como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de la MAO-B como selegina y rasagilina, inhibidores de la comP como Tasmar, inhibidores de la A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, antagonistas de la nicotina, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y medicamentos anti-Alzheimer, como donepezil, tacrina, inhibidores de la COX-2, propentofina o metrifonato;
- 25 inhibidores de la triptasa;
- antagonistas del factor de activación plaquetaria (PAF);
- inhibidores de la enzima convertidora de interleucina (ICE);
- inhibidores de la IMPDH;
- inhibidores de las moléculas de adherencia incluidos los antagonistas de VLA-4;
- 30 catepsinas;
- inhibidores de la cinasa MAP;
- inhibidores de la glucosa-6-fosfonato deshidrogenasa;
- antagonistas de los receptores B₁ y B₂ de quininas;
- antigotosos como colchicina;
- 35 inhibidores de la xantina oxidasa como alopurinol;
- uricosúricos como probenecid, dulfipirazona y benzbromarona;
- secretagogos de la hormona del crecimiento;
- factor de crecimiento transformante beta (TGF β);
- factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PGDF);
- 40 factor de crecimiento de los fibroblastos por ejemplo factor de crecimiento de los fibroblastos básicos;
- factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF);
- capsaicina;

- antagonistas de los receptores NK₁ y NK₃ de taquiquininas como NKP-608C, talnetant y D-4418;
- inhibidores de la elastasa como UT-77 y ZD-0892;
- inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS);
- medicamentos contra la osteoporosis como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax;
- 5 anticolinérgicos como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina y telenzepina;
- antagonistas de los leucotrienos (antagonistas de LTB₄, LTD₄ y LTE₄) como fenotiazina-3-onas como L-651,392, compuestos amidino como CGS-25019c, benzoxalaminas, como ontazolast, benceno carboximidamidas como BIL 284/260 y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast, RG-12525, Ro-245913, iralukast y BAY x 7195;
- 10 inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos como inhibidores de la 5-lipoxigenasa o inhibidores de la proteína activante de la 5-lipoxigenasa (FLAP) como zileuton, ABT-761, fenleuton, tepoxalina, Abbott-79175, N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas, 2,6-di-tert-butilfenol hidrazonas, metoxitetrahidropiranos como ZD2138, SB-210661, compuestos de piridinil-sustituido-2-cianoaftaleno como L-739010, compuestos de 2-cianoquinolina como L-746,530, compuestos de indol y quinolina como MK-591, MK-886 y BAY x 1005;
- 15 inhibidores de la fosfodiesterasa incluidos los inhibidores de PDE4 como los inhibidores de PDE4D;
- terapias con anticuerpos anti-IgE como omalizumab;
- antiinfecciosos como ácido fusídico (particularmente para el tratamiento de la dermatitis atópica);
- antimicóticos como clotrimazol (particularmente para el tratamiento de la dermatitis atópica);
- 20 inmunosupresores como tacrolimus y particularmente pimecrolimus en el caso de enfermedades cutáneas inflamatorias o alternativamente FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato;
- medicamentos antiproliferativos/antineoplásicos como principios activos alquilantes, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas, antimetabolitos, por ejemplo antifolatos como fluoropirimidinas por ejemplo 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel;
- 25 antibióticos antitumorales como antraciclinas por ejemplo adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina y metramicina;
- antimitóticos como alcaloides de la vinca, incluidas vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de la topoisomerasa como epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina; citostáticos como antiestrógenos por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno, reguladores por disminución del receptor de estrógeno como fulvestrant, antiandrógenos como bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona, antagonistas de la LHRH o agonistas como goserelina, leuprorelina y buserelina, progestágenos como acetato de megestrol, inhibidores de la aromatasa como anastrozol, letrozol, borazol y exemestano e inhibidores de la 5 α -reductasa como finasteride;
- 30 medicamentos que inhiben la invasión de células cancerígenas, por ejemplo inhibidores de las metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno tipo uroquinasa;
- 35 inhibidores de la función del factor de crecimiento por ejemplo anticuerpos anti-factor de crecimiento y anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento, como el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab; inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la serina o treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de los factores de crecimiento epidérmicos, por ejemplo inhibidores de la tirosina cinasa de la familia EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), o inhibidores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas o de las familias de los factores de crecimiento de los hepatocitos;
- 40 antiangiogénicos, particularmente los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab y también los compuestos que actúan por otros mecanismos por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina;
- 45 medicamentos para el daño vascular como Combretastatin A4;
- terapias antisentido, por ejemplo las dirigidas a los blancos indicados antes, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

principios activos para genoterapia, incluidos los principios activos para remplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por gen) citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima bacteriana nitrorreductasa o un medicamento para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia la radioterapia como la genoterapia de multirresistencia;

5 inmunoterápicos, incluidos por ejemplo métodos ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como IL2, IL4 o GM-CSF, métodos para disminuir la anergia de los linfocitos T, métodos que usan células inmunitarias transinfectadas como células dendríticas transinfectadas con citocina, métodos que usan líneas celulares tumorales transinfectadas con citocina o anticuerpos anti-idiotípicos;

10 corticosteroides como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona y ácidos hialurónicos como hyalgan y synvisc y antagonistas del receptor P2X7;

medicamentos que promueven la respuesta de la citocina Th1 como los interferones, TNF o GM-CSF;

otros antagonistas de la PGD₂ que actúan en otros receptores como antagonistas de DP;

15 inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 como cilnilarast;

medicamentos que modulan la producción de citocinas como inhibidores de la enzima convertidora de TNF α (TACE) anticuerpos monoclonales anti-TNF, moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF, inhibidores de otras isoformas de TNF, inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2 como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindac y apazona, pirazonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina; inhibidores de la COX-2 como meloxicam, celecoxib, fofecoxib, valdecoxib y etoricoxib, dosis bajas de metotrexato, lefunomida, ciclesonida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral;

20

medicamentos que modulan la actividad de las citocinas Th2, IL-4 e IL-5 como anticuerpos monoclonales bloqueantes y receptores solubles;

25 agonistas de PPAR- γ como rosiglitazona; o con

anticuerpos anti-RSV como Synagis (palivizumab) y medicamentos que se pueden utilizar para tratar la infección por rinovirus en el futuro por ejemplo interferón-beta y otros interferones.

15. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como la reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 que comprende poner en contacto o asociación un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con un portador o vehículo aceptable para uso farmacéutico o veterinario.

30

16. Un producto que contiene un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y una o más de los principios activos mencionados en la reivindicación 14 como una preparación combinada para el uso simultáneo, por separado o consecutivo en el tratamiento del asma, incluidas asma alérgica, asma bronquial, exacerbaciones del asma y enfermedades alérgicas relacionadas, causadas por infección viral, especialmente las exacerbaciones causadas por rinovirus y virus respiratorio sincicial, asma intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos e inducida por el polvo, tratamiento de la tos, incluidas tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias y tos yatrógena, rinitis aguda y crónica, incluidas rinitis medicamentosa, rinitis vasomotora, rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, poliposis nasal, infección viral aguda, que incluye resfriado común, infección por virus respiratorio sincicial, gripe, coronavirus y adenovirus, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto (incluida la dermatitis de contacto), dermatitis eccematosa, fitodermatitis, fotodermatitis, dermatitis seborroica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermitis gangrenosa, sarcoidosis cutánea, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis, paniculitis, linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; blefaritis, conjuntivitis, especialmente conjuntivitis alérgica, uveítis anterior y posterior, coroiditis, trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina, oftalmítis; bronquitis, incluidas bronquitis infecciosa y eosinofílica, enfisema, bronquiectasia, enfermedad pulmonar del granjero, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías intersticiales idiopáticas, complicaciones del trasplante de pulmón, trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, hipertensión pulmonar, alergias alimentarias, gingivitis, glositis, periodontitis, esofagitis que incluye reflujo, gastroenteritis eosinofílica, rectitis, prurito anal, enfermedad celíaca, alergias relacionadas con los alimentos, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, mastocitosis y también otras enfermedades mediadas por CRTH2, por ejemplo enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de hiper IgE, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de los antifosfolípidos y lupus eritematoso sistémico, SIDA, lepra, síndrome

55

5 de Sezary, síndrome paraneoplásico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y conectivopatía indiferenciada, miopatías inflamatorias incluidas dermatomiositis y polimiositis, polimalgia reumática, artritis juvenil, fiebre reumática, vasculitis incluidas arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, arteritis temporal, miastenia gravis, dolor agudo y crónico, síndromes de dolor neuropático, neurodegeneración, complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios, lumbalgia, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, fiebre familiar de Hibernia, enfermedad de Kikuchi, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto, lesión por reperfusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como artritis reumatoide, enfermedad de Still, espondilitis anquilosante, artritis reactiva, espondiloartropatía indiferenciada, artritis psoriásica, artritis séptica y otras artropatías

 10 y trastornos óseos relacionados con infección, y artrosis; sinovitis inducida por cristales, aguda y crónica, incluidas gota por urato, enfermedad de depósito de pirofosfato de calcio, reumatismo de la apatita de calcio en el tendón e inflamación sinovial, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren primario y secundario, esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; hepatitis, cirrosis hepática, colecistitis, pancreatitis, nefritis, síndrome nefrítico, cistitis y úlcera de Hunner, uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ovaritis, salpingitis, vulvovaginitis, enfermedad de Peyronie, disfunción eréctil, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales; pericarditis, miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias, incluidas sarcoidosis miocárdica, lesiones por isquemia y reperfusión, endocarditis, valvulitis, aortitis, flebitis, trombosis, tratamiento de cánceres comunes y afecciones fibróticas, como fibrosis pulmonar idiopática, incluidas alveolitis fibrosante criptógena, queloides, cicatrización/adherencias fibróticas excesivas post cirugía, fibrosis hepática incluida la asociada con hepatitis B y C,

 15 fibromas uterinos, sarcoidosis, incluida neurosarcoidosis, esclerodermia, fibrosis renal producto de la diabetes, fibrosis asociada con RA, aterosclerosis, incluida aterosclerosis cerebral, vasculitis, fibrosis miocárdica producto de un infarto de miocardio, fibrosis quística, reestenosis, esclerosis sistémica, enfermedad de Dupuytren, fibrosis que complica la terapia antineoplásica e infecciones crónicas como tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones micóticas, fibrosis del SNC luego de accidente cerebrovascular o promoción de la cicatrización sin cicatrices

 20

 25 fibróticas.

17. El uso como el reivindicado en la reivindicación 10, donde el y medicamento también comprende un principio activo adicional seleccionado entre los mencionados en la reivindicación 14.

Figura 1

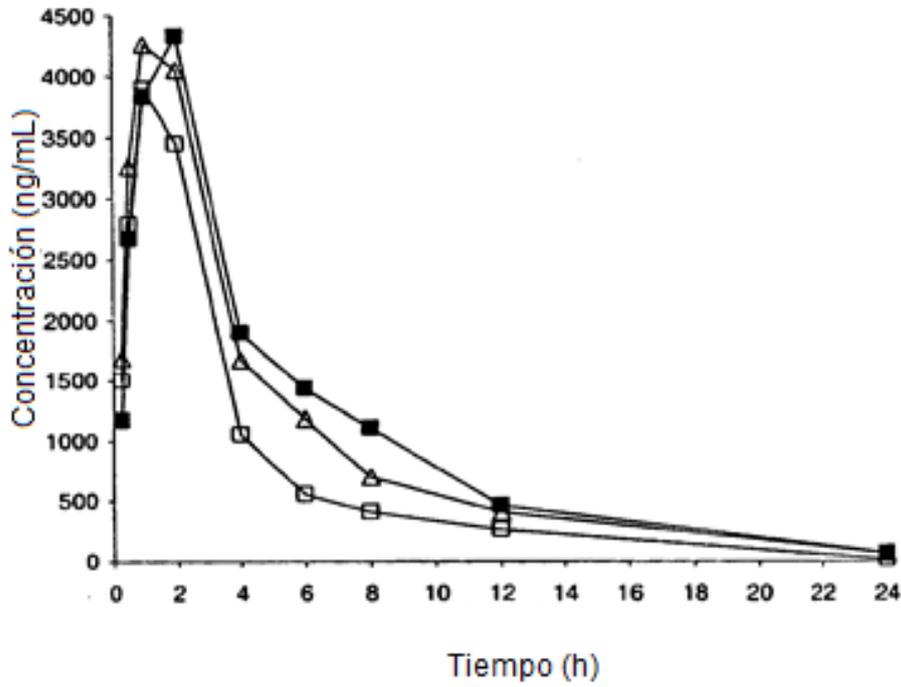


Figura 2

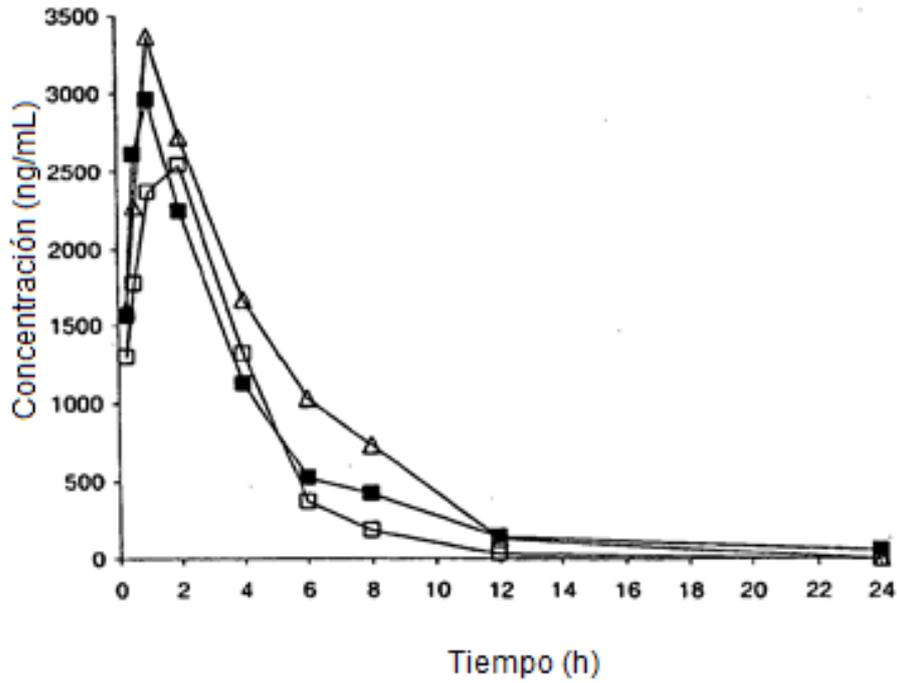


Figura 3

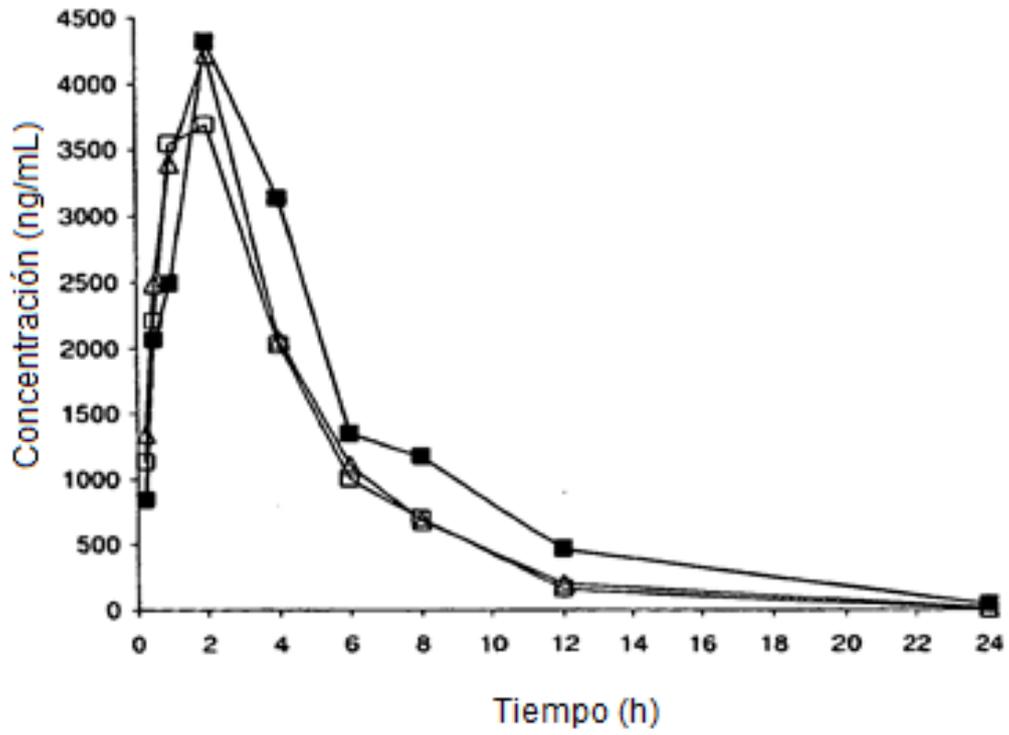


Figura 4

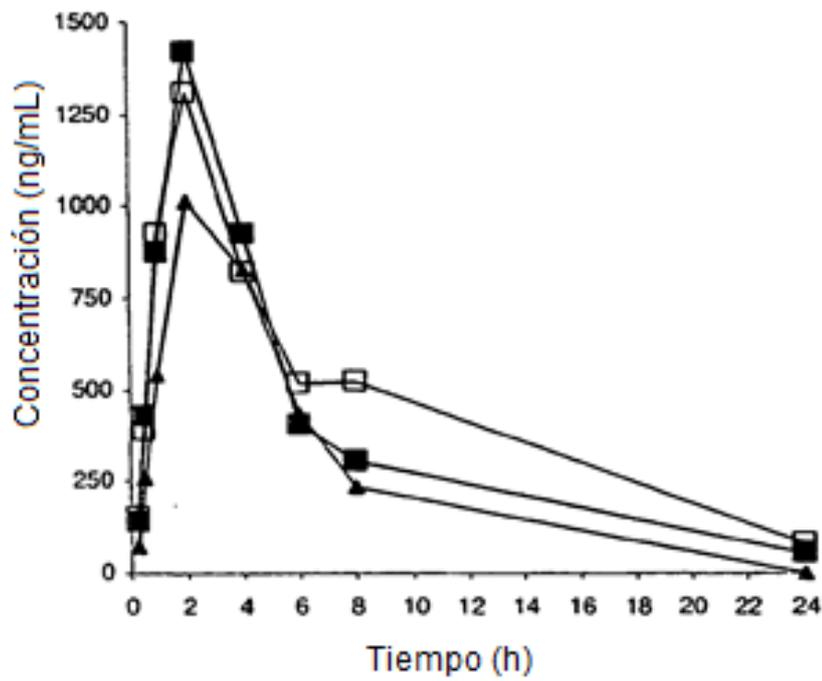


Figura 5

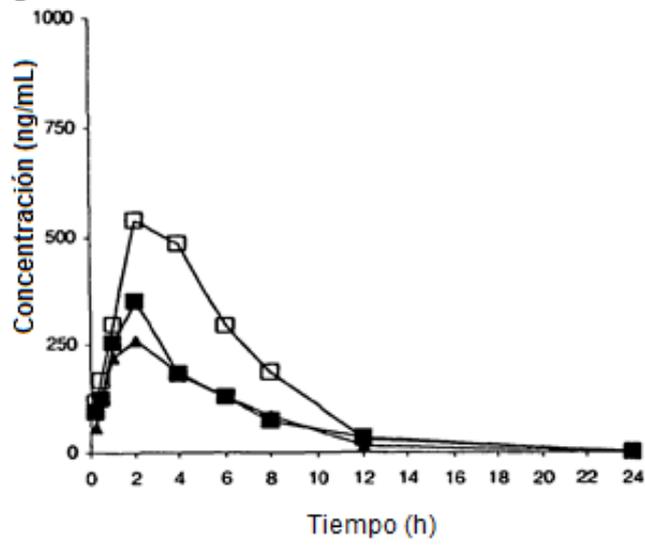


Figura 6

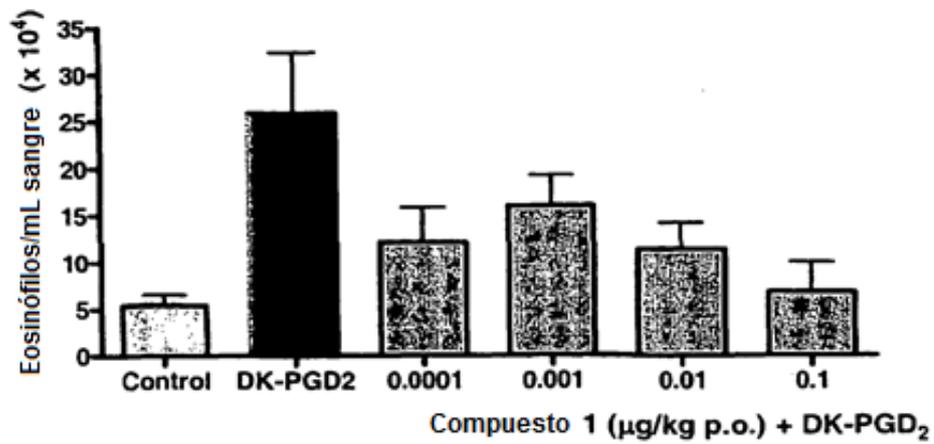


Figura 7

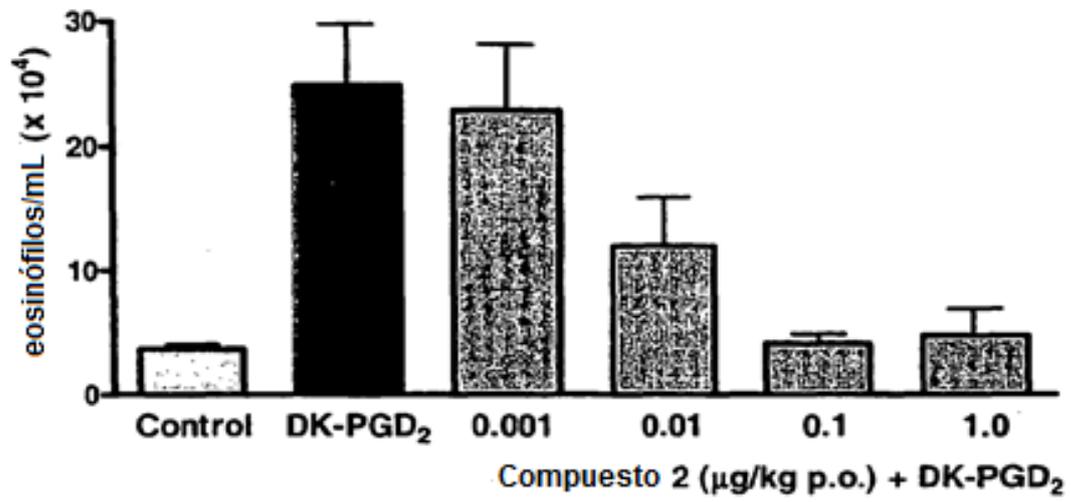


Figura 8

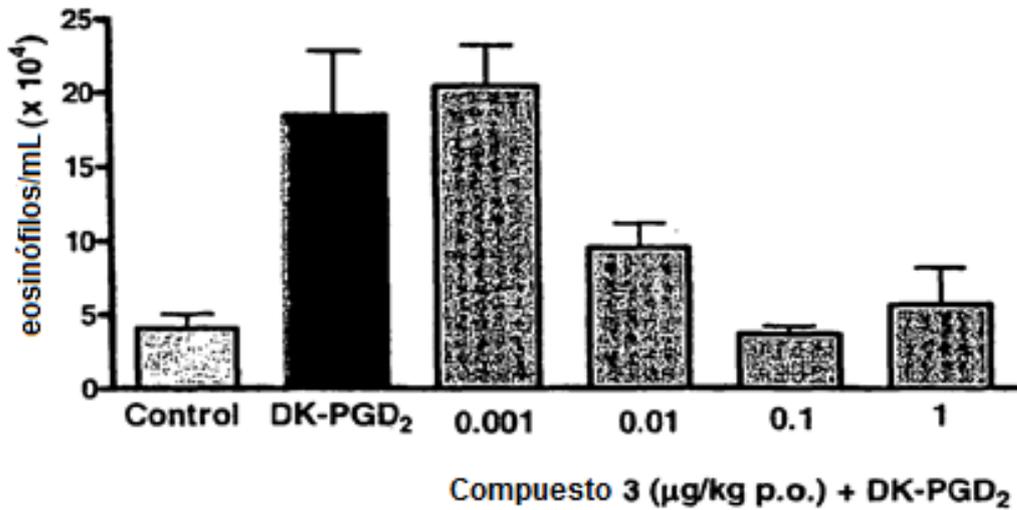


Figura 9

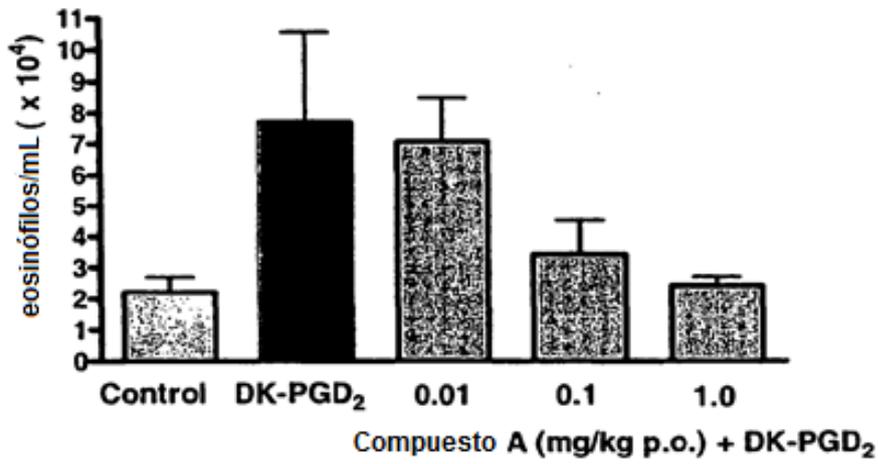


Figura 10

