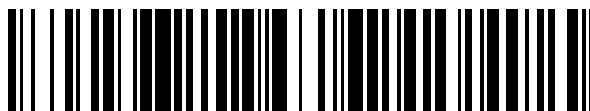


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 743**

51 Int. Cl.:

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09163448 .5**

96 Fecha de presentación: **13.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **2116244**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Procedimiento para tratar aterosclerosis, dislipidemias y afecciones relacionadas**

30 Prioridad:

15.05.2003 US 470665 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

13.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

13.12.2012

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway NJ 07065-0907, US y
MERCK CANADA INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

CHENG, KANG;
WATERS, GERARD;
O'NEIL, GARY y
METTERS, KATHLEEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 743 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

Procedimiento para tratar aterosclerosis, dislipidemias y afecciones relacionadas

Antecedentes de la invención

5 La niacina o ácido nicotínico (ácido piridin-3-carboxílico) es un fármaco conocido habitualmente por su efecto de elevar los niveles en suero de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). No obstante, el ácido nicotínico con frecuencia se asocia con vasodilatación cutánea, que en ocasiones se denomina rubor. Este efecto secundario se produce por la liberación inducida por el ácido nicotínico de la prostaglandina D2 en la piel y es tan intenso que muchos pacientes interrumpen el tratamiento con ácido nicotínico. La presente invención se refiere al tratamiento de aterosclerosis, dislipidemias, diabetes y afecciones relacionadas a través de la administración de ácido nicotínico u otro agonista de los receptores del ácido nicotínico en combinación con un compuesto que reduzca o elimine la vasodilatación cutánea que, en caso contrario, se produce, tal como un tratamiento que puede progresar sin un rubor sustancial. En seres humanos, esto se consigue mediante la administración de ácido nicotínico o de un agonista de los receptores del ácido nicotínico y un compuesto que antagoniza el receptor DP.

15 Con la prostaglandina D2 interaccionan diferentes subtipos de receptores. Un receptor de la prostaglandina D2 se denomina "DP" y otro receptor de la prostaglandina D2 se conoce como "CRTH2". La presente invención usa el antagonismo del receptor DP para prevenir, minimizar o reducir el rubor que se puede producir en caso contrario.

En consecuencia, un objetivo de la presente invención es eliminar o reducir el rubor sustancial (su frecuencia y/o intensidad) como efecto secundario durante el tratamiento de seres humanos por aterosclerosis, dislipidemia, diabetes y afecciones relacionadas usando ácido nicotínico u otro agonista de los receptores del ácido nicotínico.

20 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una terapia de combinación para la aterosclerosis que minimice los efectos secundarios en general.

Otro objetivo más es proporcionar una composición farmacéutica de combinación fija para uso oral.

Éstos y otros objetivos serán evidentes a partir de la descripción que se proporciona en este documento.

Sumario de la invención

25 Se proporciona un procedimiento de tratar la aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que consiste en administrar al paciente ácido nicotínico o una sal o solvato del mismo u otro agonista del receptor de ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP en cantidades que son eficaces para tratar la aterosclerosis en ausencia de rubor sustancial.

Breve descripción de las figuras

30 La invención se ilustra en relación con las figuras adjuntas al presente documento, en las que:

La Figura 1 es un gráfico que muestra que el Compuesto D inhibe la vasodilatación inducida por la prostaglandina D2 en ratones;

La Figura 2 es un gráfico que muestra que el Compuesto D inhibe la vasodilatación inducida por el ácido nicotínico en ratones.

35 La Figura 3 es un gráfico que muestra que otros compuestos seleccionados inhiben la vasodilatación inducida por el ácido nicotínico en ratones.

Descripción detallada de la invención

40 La niacina o ácido nicotínico (ácido piridin-3-carboxílico) es un fármaco habitualmente conocido por su efecto de elevación de los niveles de proteínas de alta densidad (HDL), así como por otras alteraciones beneficiosas del perfil lipídico (disminución de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, ácidos grasos libres (AGL) y lipoproteína (a) [Lp (a)]). El ácido nicotínico eleva los niveles de HDL cuando se administra a seres humanos a dosis terapéuticamente eficaces, tales como aproximadamente 50 mg a tan elevadas como de 8 gramos al día. No obstante, el ácido nicotínico con frecuencia se asocia con vasodilatación cutánea, también denominada rubor. El rubor normalmente conlleva un enrojecimiento de la piel, acompañado por calor, picor o irritación. Puede ser extremadamente desagradable y puede ser tan intenso que muchos pacientes interrumpen el tratamiento con ácido nicotínico. La presente invención se refiere al tratamiento, prevención o inversión de la aterosclerosis y las demás enfermedades y afecciones que se describen en este documento, con ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista de los receptores de ácido nicotínico sin rubor sustancial. En seres humanos, esto se consigue mediante la administración de ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista de los receptores de ácido nicotínico y un compuesto antagonista del receptor DP, lo que previene, reduce o minimiza el efecto rubor en frecuencia y/o intensidad.

Al menos hay dos receptores que interaccionan con la prostaglandina D2, que se denominan "DP" y "CRTH2". La presente invención atañe principalmente a ácido nicotínico o agonistas de los receptores de ácido nicotínico usados en combinación con antagonistas del receptor DP.

55 Un aspecto de la invención que es de interés es un procedimiento de tratamiento de la aterosclerosis en un paciente humano que necesite tal tratamiento que consiste en administrar al paciente ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista del receptor de ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP en cantidades que son eficaces para tratar la aterosclerosis en ausencia de rubor sustancial.

Otro aspecto de la invención que es de interés se relaciona con un procedimiento de elevación de los niveles séricos de HDL en un paciente humano que necesite tal tratamiento, que consiste en administrar al paciente ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista del receptor de ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP, siendo dicha composición eficaz para elevar los niveles séricos de HDL en el paciente en ausencia de rubor sustancial.

5 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento de tratamiento de la dislipidemia en un paciente humano que necesite tal tratamiento, que consiste en administrar al paciente ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista del receptor de ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP en cantidades que son eficaces para tratar la dislipidemia en ausencia de rubor sustancial.

10 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento de reducción de los niveles séricos de VLDL o LDL en un paciente humano que necesite tal tratamiento, que consiste en administrar al paciente ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista del receptor de ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP en cantidades que son eficaces para reducir los niveles séricos de VLDL o LDL en el paciente en ausencia de rubor sustancial.

15 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento de reducción de los niveles séricos de triglicéridos en un paciente humano que necesite tal tratamiento, que consiste en administrar al paciente ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista del receptor de ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP en cantidades que son eficaces para reducir los niveles séricos de triglicéridos en el paciente en ausencia de rubor sustancial.

20 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento de reducción de los niveles séricos de Lp(a) en un paciente humano que necesite tal tratamiento, que consiste en administrar al paciente ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista del receptor de ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP en cantidades que son eficaces para reducir los niveles séricos de Lp(a) en el paciente en ausencia de rubor sustancial. Como se usa en este documento, Lp(a) se refiere a lipoproteína (a).

25 Un aspecto de la invención que es de particular interés se refiere a cada uno de los procedimientos que se describen en lo que antecede, en los que se usa ácido nicotínico o su sal o solvato. Más particularmente de interés es el uso de ácido nicotínico. En otro aspecto más que es de interés, el antagonista del receptor DP modula de forma selectiva el receptor DP en cantidades que son eficaces para reducir o prevenir el efecto de rubor en el paciente.

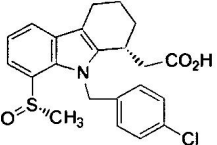
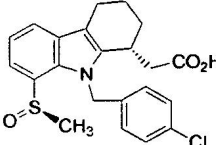
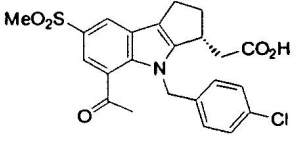
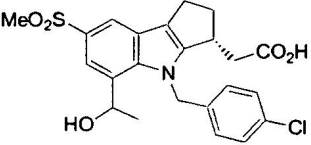
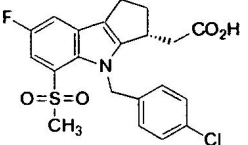
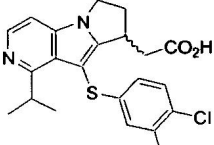
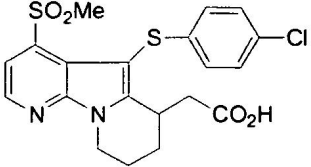
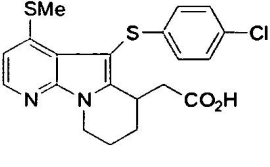
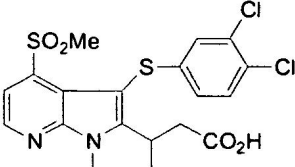
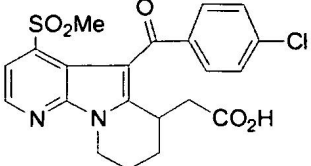
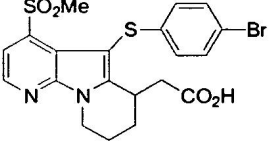
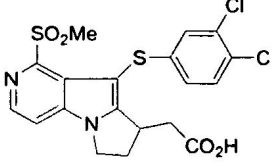
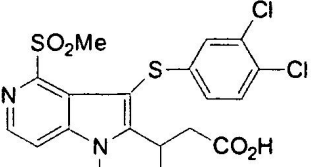
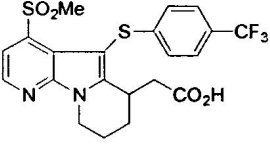
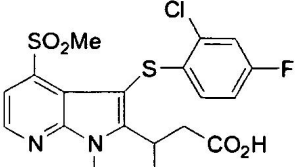
30 Otro aspecto de la invención que es de particular interés se refiere a cada uno de los procedimientos que se describen en lo que antecede, en los que se usa ácido nicotínico y el antagonista del receptor DP modula de forma selectiva el receptor DP y no modula sustancialmente el receptor CRTH2.

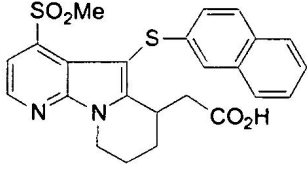
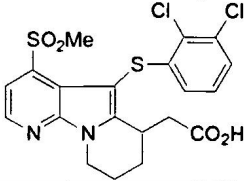
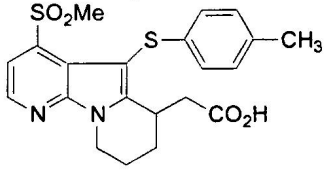
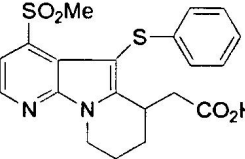
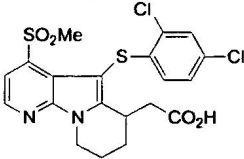
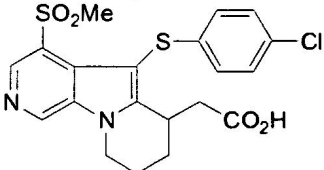
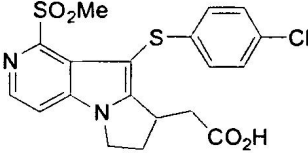
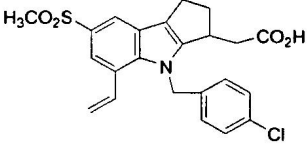
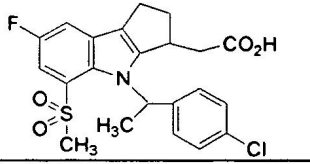
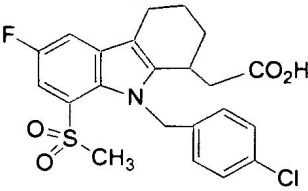
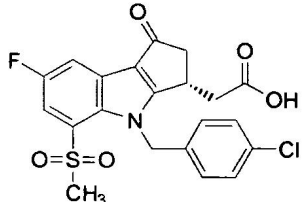
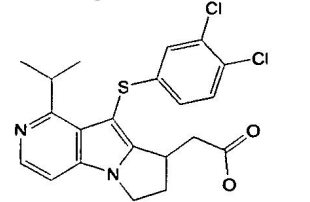
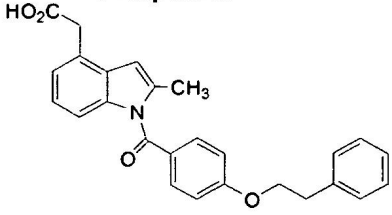
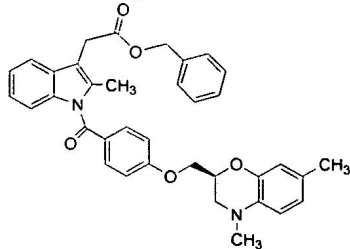
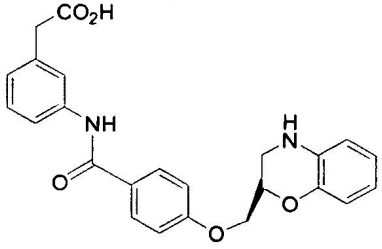
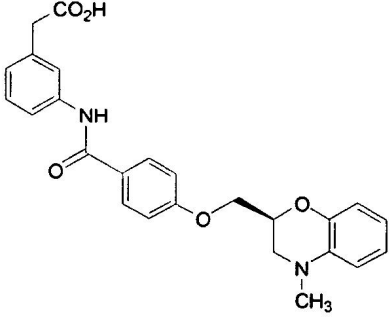
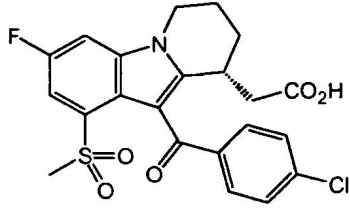
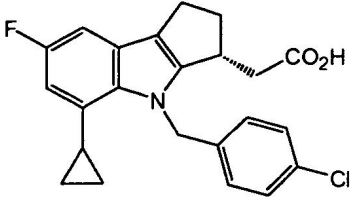
35 Otro aspecto de la invención que es de particular interés se refiere a un procedimiento de tratamiento de aterosclerosis, dislipidemias, diabetes o una afección relacionada en un paciente humano que necesite tal tratamiento, que consiste en administrar al paciente ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista del receptor de ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP, administrándose dicha composición en una cantidad que es eficaz para tratar aterosclerosis, dislipidemias, diabetes o una afección relacionada en ausencia de rubor sustancial.

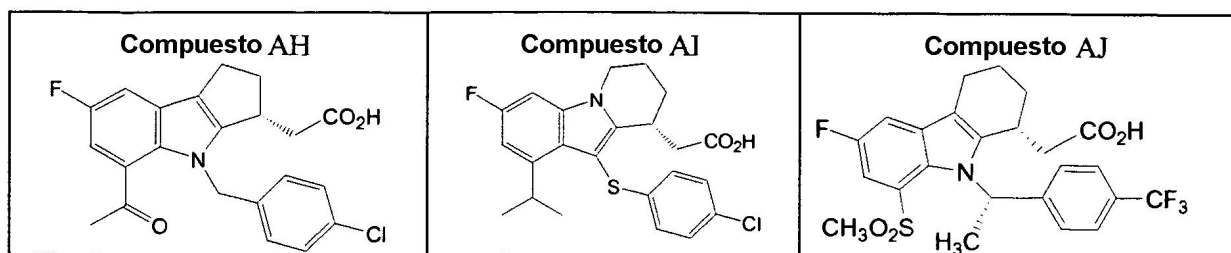
Un aspecto de la invención es el uso de un compuesto antagonista del receptor DP en combinación con ácido nicotínico o una sal o solvato del mismo, u otro agonista del receptor del ácido nicotínico, para tratar la aterosclerosis en un ser humano en ausencia de rubor sustancial.

40 Otro aspecto de la invención que es de particular interés se refiere a los procedimientos descritos anteriormente en los que el antagonista del receptor DP se selecciona del grupo que consiste en los compuestos A a AJ y las sales y solutos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de compuestos que son particularmente útiles para antagonizar de forma selectiva los receptores DP y suprimir el efecto de rubor incluyen los siguientes:

| | | |
|---|---|---|
| <p>Compuesto A</p>  | <p>Compuesto B</p>  | <p>Compuesto C</p>  |
| <p>Compuesto D</p>  | <p>Compuesto E</p>  | <p>Compuesto F</p>  |
| <p>Compuesto G</p>  | <p>Compuesto H</p>  | <p>Compuesto I</p>  |
| <p>Compuesto J</p>  | <p>Compuesto K</p>  | <p>Compuesto L</p>  |
| <p>Compuesto M</p>  | <p>Compuesto N</p>  | <p>Compuesto O</p>  |

| | | |
|--|--|--|
| <p>Compuesto P</p>  | <p>Compuesto Q</p>  | <p>Compuesto R</p>  |
| <p>Compuesto S</p>  | <p>Compuesto T</p>  | <p>Compuesto U</p>  |
| <p>Compuesto V</p>  | <p>Compuesto W</p>  | <p>Compuesto X</p>  |
| <p>Compuesto Y</p>  | <p>Compuesto Z</p>  | <p>Compuesto AA</p>  |
| <p>Compuesto AB</p>  | <p>Compuesto AC</p>  | <p>Compuesto AD</p>  |
| <p>Compuesto AE</p>  | <p>Compuesto AF</p>  | <p>Compuesto AG</p>  |



así como sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La aterosclerosis, como se usa en este documento, se refiere a una forma de enfermedad vascular que se caracteriza por el depósito de placas ateromatosas que contienen colesterol y lípidos sobre la capa más interna de las paredes de las arterias de tamaño grande y medio. La aterosclerosis abarca enfermedades vasculares y afecciones reconocidas y entendidas por los facultativos en ejercicio en los campos de medicina relevantes. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, incluyendo reestenosis tras procedimientos de revascularización, cardiopatía coronaria (también conocida como enfermedad arterial coronaria o cardiopatía isquémica), enfermedad cerebrovascular, incluida la demencia multi-infarto, y la enfermedad de vasos periféricos, incluida la disfunción eréctil, son, todas ellas, manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y, por tanto, son abarcadas por los términos "aterosclerosis" y "enfermedad aterosclerótica".

"Dislipidemia" se usa en el sentido convencional para hacer referencia a niveles anómalos de lípidos en plasma, tal como HDL (bajos), LDL (altos), VLDL (altos), triglicéridos (altos), lipoproteína (a) (altos), FFA (altos) y otros lípidos séricos, o combinaciones de los mismos. Puede ser una afección no complicada o parte de una enfermedad o afección relacionada concreta, tal como diabetes (dislipidemia diabética), síndrome metabólico y similares. Por tanto, en la presente invención se incluyen dislipidemias no complicadas así como las que están relacionadas con afecciones subyacentes.

El término "paciente" incluye mamíferos, especialmente seres humanos, que usan los presentes agentes activos para la prevención o el tratamiento de una afección médica. La administración de los fármacos al paciente incluye tanto autoadministración y la administración al paciente por parte de otra persona. El paciente puede necesitar tratamiento para una enfermedad o afección médica existente, o puede desear tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de inicio de la aterosclerosis.

Con el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se quiere decir la cantidad de fármaco que provocará la respuesta médica o biológica deseada. Como ejemplo, el ácido nicotínico a menudo se administra a dosis de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 8 gramos cada día.

Los términos "cantidad profilácticamente eficaz" y "cantidad que es eficaz para prevenir" se refieren a la cantidad de fármaco que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del acontecimiento biológico o médico que se busca prevenir. En muchos casos, la cantidad profilácticamente eficaz es la misma que la cantidad terapéuticamente eficaz.

La invención descrita en este documento incluye la administración de los compuestos y composiciones descritas en este documento para prevenir o reducir el riesgo de aparición, recurrencia cuando exista el potencial, de un acontecimiento de cardiopatía coronaria, un acontecimiento cerebrovascular y/o claudicación intermitente. Con los acontecimientos de cardiopatía coronaria se pretende incluir muerte por CCC, infarto de miocardio (es decir, un ataque de corazón) y procedimientos de revascularización coronaria. Con acontecimientos cerebrovasculares se pretende incluir ictus isquémico o hemorrágico (también conocidos como accidentes cerebrovasculares) y ataques isquémicos transitorios. La claudicación intermitente es una manifestación clínica de la enfermedad de vasos periféricos. Con el término "acontecimiento de enfermedad aterosclerótica", como se usa en este documento, se pretende abarcar acontecimientos de cardiopatía coronaria, acontecimientos cerebrovasculares, y uno o más acontecimientos de enfermedad aterosclerótica no fatales con claudicación intermitente son aquéllos para los que existe el potencial de recurrencia de tal acontecimiento. Se pretende que las personas que previamente

En consecuencia, la presente invención también proporciona un procedimiento de prevención o reducción del riesgo de una primera o posterior aparición de un acontecimiento de enfermedad aterosclerótica, que consiste en la administración de una cantidad profilácticamente eficaz de los compuestos descritos en este documento a un paciente en riesgo de tal acontecimiento, al mismo tiempo que previene o minimiza un rubor sustancial. En el momento de la administración puede que el paciente tenga ya la enfermedad aterosclerótica o puede estar en riesgo de desarrollarla.

El procedimiento se va a usar además en la prevención o ralentización de una nueva lesión aterosclerótica o la formación de placas, y la prevención o ralentización de la progresión de lesiones o placas existentes, así como para producir regresión de lesiones o placas existentes, al tiempo que reviene o minimiza el rubor sustancial.

En consecuencia, un aspecto de esta invención implica un procedimiento para detener o ralentizar la progresión de la aterosclerosis, incluido detener o ralentizar la progresión de la placa aterosclerótica, que consiste en administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los antagonistas de DP descritos en este documento, en combinación con ácido nicotínico u otro agonista del receptor de ácido nicotínico. Este procedimiento también incluye detener o ralentizar la progresión de las placas ateroscleróticas

existentes en el momento en el que comienza el presente tratamiento (es decir, "placas ateroscleróticas existentes"), así como detener o ralentizar la formación de nuevas placas ateroscleróticas en pacientes con aterosclerosis.

Otro aspecto de esta invención implica un procedimiento de prevención o reducción de la rotura de la placa aterosclerótica, que consiste en administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad profilácticamente eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en este documento junto con ácido nicotínico o agonista del receptor de ácido nicotínico. Rotura, como se usa en este documento, se refiere a la descomposición de la placa, que puede entrar en los vasos sanguíneos. Otro aspecto de la presente invención implica un procedimiento de prevención o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis, que consiste en administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad profilácticamente eficaz de los compuestos descritos en este documento.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento o prevención de la aterosclerosis, dislipidemias o una afección relacionada, que consiste en pre-tratar a un paciente humano que necesite tal terapia con una cantidad eficaz reductora o inhibidora del rubor de un antagonista del receptor DP, de modo que se trata a dicho paciente con ácido nicotínico, su sal o solvato, y otro agonista del receptor de ácido nicotínico en una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir dicha aterosclerosis, dislipidemia o afección relacionada en ausencia de rubor sustancial.

Otro aspecto más de la invención se refiere al procedimiento descrito en lo que antecede, que además consiste en pretratar o tratar al paciente con un inhibidor de la HMG CoA reductasa.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento o prevención de las afecciones indicadas en lo antecede, en el que el inhibidor de la HMG CoA reductasa es simvastatina.

Un aspecto de los procedimientos descritos en este documento se refiere al uso de ácido nicotínico u otro compuesto agonista del receptor del ácido nicotínico en una cantidad que es eficaz para conseguir los resultados descritos en este documento, y un antagonista del receptor DP que modula de forma selectiva el receptor DP sin modular sustancialmente el receptor CRTH2. Por tanto, el antagonista del receptor DP tiene una afinidad en el receptor DP (es decir, K_i) que es al menos aproximadamente 10 veces mayor (un valor de K_i numéricamente menor) que la afinidad en el receptor CRTH2. Cualquier compuesto que interacciona de forma selectiva con DP de acuerdo con estas directrices se considera "selectivo para DP".

La frase "en ausencia de rubor sustancial" se refiere al efecto secundario que a menudo se observa cuando se administra ácido nicotínico en cantidades terapéuticas. El efecto de rubor del ácido nicotínico normalmente se hace menos frecuente y menos intenso a medida que el paciente desarrolla tolerancia al fármaco a las dosis terapéuticas, pero el efecto de rubor sigue produciéndose en alguna medida. Por tanto, "en ausencia de rubor sustancial" se refiere a la intensidad reducida del rubor cuando éste se produce, o menos acontecimientos de rubor que los que se producirían en caso contrario. Preferentemente, la incidencia del rubor se reduce en al menos aproximadamente un tercio, más preferentemente la incidencia se reduce a la mitad, y más preferentemente, la incidencia de rubor se reduce en aproximadamente dos tercios o más. Asimismo, la intensidad se reduce, preferentemente, en al menos aproximadamente un tercio, más preferentemente en al menos la mitad, y más preferentemente en al menos aproximadamente dos tercios. Claramente, es más preferible una reducción del cien por cien en la incidencia y la intensidad del rubor, pero no se requiere.

El régimen de dosificación específico y los niveles para cualquier paciente concreto dependerán de una diversidad de factores, incluidos la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, la hora de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección del paciente. La consideración de estos factores entra dentro del ámbito del clínico experto con el fin de determinar la cantidad de dosis terapéutica o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección. Cabe esperar que los compuestos descritos en este documento se administren a diario durante un periodo de tiempo adecuado para tratar o prevenir la afección médica relevante para paciente, incluido un curso de terapia que dure meses, años o la vida del paciente.

Con los compuestos descritos en este documento se pueden administrar uno o más agentes activos adicionales. El agente o agentes activos adicionales pueden ser compuestos modificadores de lípidos o agentes que tienen otras actividades farmacéuticas o agentes que tienen tanto efectos modificadores de lípidos y otras actividades farmacéuticas. Ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse incluyen, entre otros, inhibidores de la HMG CoA reductasa, que incluyen estatinas en sus formas de ácido abierto lactonizadas o dihidroxi, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, incluidos, entre otros, lovastatina (véase la patente de EE.UU. N.º 4.342.767), simvastatina (véase la patente de EE.UU. N.º 4.444.784), ácido abierto dihidroxi de simvastatina, particularmente sus sales de amoníaco o calcio, pravastatina, particularmente su sal de sodio (véase la patente de EE.UU. N.º 4.346.227), fluvastatina, particularmente su sal de sodio (véase la patente de EE.UU. N.º 5.354.772), atorvastatina, particularmente su sal de calcio (véase la patente de EE.UU. 5.273.995), pitavastatina también denominada NK-104 (véase, el número de publicación internacional PCT WO 97/23200) y rosuvastatina, también conocida como ZD-4522 (CRESTOR®; véase la patente de EE.UU. N.º 5.260.440); inhibidores de la HMG CoA sintasa; inhibidores de la escualeno epoxidasa; inhibidores de la escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de la escualeno sintasa), Inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT), incluidos los inhibidores selectivos de la ACAT-1 o la ACAT-2, así como los inhibidores dobles de la ACAT-1 y 2; inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómica (MTP); inhibidores de la lipasa endotelial; secuestrantes de ácidos biliares; inductores del receptor de LDL; inhibidores de la agregación de plaquetas, por ejemplo antagonistas del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas del receptor gamma activado del proliferador de peroxisoma humano (PPAR γ), incluidos los compuestos habitualmente denominados glitazonas, por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona e, incluidos los compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidin dionas así como los agonistas de PPAR γ fuera de la clase estructural de tiazolidindiona; los agonistas de PPAR α tales como clofibrato, fenofibrato, incluido el fenofibrato micronizado, y gemfibrozilo; agonistas dobles de PPAR α/γ ; vitamina B6 (también conocida como piridoxina) y sus sales farmacéuticamente aceptables

tales como la sal HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o su éster o sal farmacéuticamente aceptable tal como la sal de sodio y la sal metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como vitamina C y E, y beta-caroteno; beta-bloqueantes; antagonistas de la angiotensina II tales como losartán; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tales como enalapril y captopril; inhibidores de la renina, bloqueantes de los canales de calcio tales como nifedipina y diltiazem; antagonistas de la endotelina; agentes que potencian la expresión del gen ABCA1; compuestos inhibidores de la proteína de transferencia de éster colesterol (CETP), compuestos inhibidores de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP), compuestos inhibidores de la 5-lipooxigenasa (5-LO), ligandos del receptor de famesoide X (FXR), incluidos los antagonistas y los agonistas; ligandos alfa del receptor X del hígado (LXR), ligandos beta de LXR, compuestos bisfosfonato tales como alendronato sódico; inhibidores de la ciclooxigenasa 2 tales como rofecoxib y celecoxib; y compuestos que atenúan la inflamación vascular.

En la presente invención también se pueden usar inhibidores de la absorción de colesterol. Dichos compuestos bloquean el movimiento del colesterol desde la luz intestinal a los enterocitos de la pared del intestino delgado, de modo que se reducen los niveles de colesterol. Ejemplos de inhibidores de la absorción de colesterol se describen en las patentes de EE.UU. N.º 5.846.966, 5.631.365, 5.767.115, 6.133.001, 5.886.171, 5.856.473, 5.756.470, 5.739.321, 5.919.672 y las solicitudes de PCT N.º WO 00/63703, WO 00/60107, WO 00/38725, WO 00/34240, WO 00/20623, WO 97/45406, WO 97/16424, WO 97/16455 y WO 95/08532. El inhibidor más importante de la absorción del colesterol es ezetimibe, también conocido como 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4(S)(4-hidroxifenil)-2-azetidionona, descrito en las patentes de EE.UU. N.º 5.767.115 y 5.846.966.

Entre las cantidades terapéuticamente eficaces de inhibidores de la absorción del colesterol se incluyen dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg.

Para pacientes diabéticos, los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse con medicamentos diabéticos convencionales. Por ejemplo, un paciente diabético que está recibiendo tratamiento tal como se describe en este documento también puede estar tomando insulina o un medicamento antidiabético oral. Un ejemplo de un medicamento antidiabético oral útil en este documento es la metformina.

Información sobre la dosificación

El ácido nicotínico, como se usa en este documento, se refiere a ácido piridin-3-carboxílico. No obstante, las sales y solvatos de ácido nicotínico también se incluyen para usar en la presente invención, y numerosas sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del ácido nicotínico son útiles en la presente invención. Las sales de metales alcalinos, en particular de sodio y potasio, forman sales que son útiles tal y como se describe en este documento. Asimismo, los metales alcalino térreos, calcio y magnesio, forman sales que son útiles tal y como se describe en este documento. Varias sales de aminas, tales como compuestos de amoniaco y de amoniaco sustituido, también forman sales que son útiles tal y como se describe en este documento. De igual forma, las formas solvatadas de ácido nicotínico son útiles en el ámbito de la presente invención. Entre los ejemplos se incluyen el hemihidrato, mono, di, tri y sesquihidrato. De particular interés para usar en la presente invención es el ácido libre, ácido piridin-3-carboxílico.

Los antagonistas de DP, como se describe en este documento, son útiles para reducir o prevenir el efecto rubor en pacientes mamíferos, particularmente seres humanos, a dosis variables tan bajas como de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a tan elevadas como aproximadamente 100 mg/kg/día, administradas en dosis diarias únicas o divididas. Preferentemente, las dosis son de aproximadamente 0,1 mg/día a tan elevadas como aproximadamente 1,0 g/día, en dosis diarias únicas o divididas.

La dosis de ácido nicotínico que es útil tal y como se describe en este documento varía desde mínimos de aproximadamente 50 mg/día a máximos de aproximadamente 8 g/día, en dosis diarias únicas o divididas. Inicialmente se pueden usar dosis menores y dosis mayores para minimizar más el efecto rubor.

Las dosis de los agonistas del receptor de ácido nicotínico distintos al ácido nicotínico varían dentro de amplios límites. En general, los agonistas del receptor del ácido nicotínico que son útiles para tratar la aterosclerosis se administrarán en cantidades que varían desde mínimos de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a máximos de aproximadamente 100 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Una dosis representativa es de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 2 g/día.

Los compuestos usados en la presente invención se pueden administrar a través de cualquier vía de administración convencional. La vía de administración preferida es oral.

El ácido nicotínico, su sal o solvato, u otro agonista del receptor de ácido nicotínico y el antagonista de DP se pueden administrar juntos o secuencialmente en dosis diarias únicas o múltiples, por ejemplo dos veces, tres veces o cuatro veces al día, sin desviarse de la invención. Si se desea una liberación sostenida particularmente prolongada, tal como un producto de liberación sostenida que muestra un perfil de liberación que se extiende más allá de 24 horas, las dosis se pueden administrar en días alternos. No obstante, se prefieren las dosis diarias únicas. Asimismo, se pueden usar dosis matutinas o vespertinas.

Composiciones farmacéuticas

En general, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento están compuestas por ácido nicotínico u otro agonista del receptor del ácido nicotínico, un antagonista del receptor DP y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Entre los ejemplos de composiciones orales adecuadas se incluyen comprimidos, cápsulas, trociscos, pastillas, suspensiones, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, jarabes y elixires. Entre los ejemplos de ingredientes

transportadores se incluyen diluyentes, ligantes, disgregantes, lubricantes, edulcorantes, sabores, colorantes, conservantes y similares. Entre los diluyentes se incluyen, por ejemplo, carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico y fosfato sódico. Entre los ejemplos de granulación y disgregantes se incluyen almidón de maíz y ácido algínico. Entre los ejemplos de agentes ligantes se incluyen almidón, gelatina y goma arábiga. Entre los ejemplos de lubricantes se incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o recubrirse mediante técnicas conocidas. Tales recubrimientos pueden retrasar la disgregación y, por tanto, la absorción en el tracto gastrointestinal, de modo que se proporciona una acción sostenida durante un periodo más prolongado.

En una forma de realización de la invención, el ácido nicotínico, su sal o solvato, u otro agonista del receptor de ácido nicotínico, se combina con el antagonista del receptor DP y el transportador para formar un producto de combinación fija. Este producto de combinación fija puede ser un comprimido o cápsula para uso oral.

Más particularmente, en otra forma de realización de la invención, el ácido nicotínico, o su sal o solvato, u otro agonista del receptor de ácido nicotínico (de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg) y el antagonista de DP (de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg) se combinan con el transportador farmacéuticamente aceptable, lo que proporciona un comprimido o cápsula para uso oral.

La liberación sostenida durante un periodo de tiempo más prolongado puede ser particularmente importante en la formulación de composiciones farmacéuticas de ácido nicotínico. Particularmente preferidos son los comprimidos de liberación sostenida. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. La forma de dosificación también se puede recubrir mediante las técnicas descritas en las patentes de EE.UU. N.º 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

También están disponibles otras tecnologías de liberación controlada y se incluyen en este documento. Entre los ingredientes típicos que son útiles para ralentizar la liberación de ácido nicotínico en los comprimidos de liberación sostenida se incluyen varios compuestos celulósicos, tales como metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón y similares. Varios materiales naturales y sintéticos también son útiles en las formulaciones de liberación sostenida. Entre los ejemplos se incluyen ácido algínico y varios alginatos, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, goma de algarrobo, goma guar, gelatina, varios alcoholes de cadena larga, tales como alcohol cetílico y cera de abeja.

Un comprimido de liberación sostenida de particular interés usa ácido nicotínico en combinación con uno o más de los compuestos celulósicos indicados en lo que antecede, comprimido en un comprimido de liberación sostenida para formar una matriz polimérica. El compuesto antagonista de DP se puede incorporar en la mezcla antes de la compresión o puede depositarse sobre la superficie externa de la matriz.

En una forma de realización que es de mayor interés, el ácido nicotínico y el material que forma la matriz se combinan y comprimen para formar un núcleo de liberación sostenida y el compuesto antagonista de DP se mezclan con uno o más agentes de recubrimiento y depositarse sobre la superficie externa del núcleo.

Opcionalmente e incluso de mayor interés es un comprimido tal y como se ha descrito en lo que antecede, que además está recubierto con un inhibidor de la HMG CoA reductasa, por ejemplo simvastatina. Por tanto, esta particular forma de realización contiene tres ingredientes activos, el inhibidor de la HMG CoA reductasa y el antagonista de DP, que puede liberarse sustancialmente después de la ingestión, y el ácido nicotínico, que puede liberarse durante un periodo de tiempo mayor tal y como se ha descrito en lo que antecede.

Marcos de tiempo de liberación típicos para los comprimidos de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención varían de aproximadamente 1 a tan prolongados como 48 horas, preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas, y, más preferentemente, de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas.

Las cápsulas de gelatina dura constituyen otra forma de dosificación sólida para uso oral. Tales cápsulas incluyen, de forma similar, los ingredientes activos mezclados con materiales transportadores como se ha descrito en lo que antecede. Las cápsulas de gelatina blanda incluyen los ingredientes activos mezclados con disolventes miscibles en agua tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

También se contemplan suspensiones acuosas que contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Entre dichos excipientes se incluyen agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes, por ejemplo lecitina; conservantes, por ejemplo etilo, o n-propil-para-hidroxibenzoato, colorantes, sabores, edulcorantes y similares.

Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan los ingredientes activos en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Ejemplos de agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión son como los que ya se han mencionado en lo que antecede.

También se pueden formular jarabes y elixires.

La composición farmacéutica que es de particular interés es un comprimido de liberación sostenida que está compuesto por ácido nicotínico o una sal o solvato del mismo y un antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Otra composición farmacéutica que es de particular interés es un comprimido de liberación sostenida que está compuesto por ácido nicotínico o una sal o solvato del mismo, un antagonista del receptor DP y un inhibidor de la HMG CoA reductasa en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 Otra composición farmacéutica más que es de particular interés es un comprimido de liberación sostenida que está compuesto por ácido nicotínico, un antagonista del receptor DP y simvastatina en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otra composición farmacéutica más que es de particular interés es un comprimido de liberación sostenida que está compuesto por ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos A a AJ en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesto por ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos A, B, D, E, X, AA, AF, AG, AH, AI y AJ, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otra composición farmacéutica más que es de particular interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto A antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto A antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto D antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto E antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto X antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto AA antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto AF antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto AG antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto AH antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto AI antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otra composición farmacéutica más que es de más interés está compuesta por ácido nicotínico y el compuesto AJ antagonista del receptor DP en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 Otra composición farmacéutica más que es de incluso más interés está compuesta por ácido nicotínico, uno de los compuestos antagonistas del receptor DP anteriores y simvastatina en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Otra composición farmacéutica más que es de más interés es un comprimido de liberación sostenida que está compuesto por ácido nicotínico y un antagonista del receptor DP que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos A a AJ y simvastatina en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 Otra composición farmacéutica más que es de más interés se refiere a un comprimido de liberación sostenida que está compuesto por ácido nicotínico, un antagonista del receptor DP que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos A, B, D, E, X, AA, AF, AG, AH, AI y AJ, y simvastatina en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable
- 45 El término "composición", además de abarcar las composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede, también abarca cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejo o agregación de dos o más cualquiera de los ingredientes, activo o excipiente, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con esto, la composición farmacéutica de la presente invención abarca cualquier composición hecha
- 50 mezclando o, por otro lado, combinando los compuestos, cualquier ingrediente(s) activo(s) y los excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Otro aspecto de la invención se refiere al uso de ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista del receptor del ácido nicotínico, y un antagonista de DP en la fabricación de un medicamento. Este medicamento tiene los usos que se han descrito en este documento.
- 55 Más particularmente, otro aspecto de la invención se refiere al uso de ácido nicotínico o su sal o solvato, u otro agonista del receptor del ácido nicotínico, y un antagonista de DP y un inhibidor de la HMG CoA reductasa, como

simvastatina, en la fabricación de un medicamento. Este medicamento tiene los usos que se han descrito en este documento.

Además del ácido nicotínico, que es el agonista característico del receptor de ácido nicotínico, se han descrito numerosos agonistas del receptor del ácido nicotínico. Las publicaciones siguientes describen compuestos que son agonistas del receptor de ácido nicotínico:

Lorenzen, A. y col. *Molecular Pharmacology* 59: 349-357 (2001),

Lorenzen, A. y col. *Biochemical Pharmacology* 64: 645-648 (2002),

Soga, T. y col. *Biochemical and Biophysical Research Comm.* 303: 364-369 (2003),

Tunaru, S. y col. *Nature Medicine* 9: 352-355 (2003),

Wise, A. y col. *Journal of Biological Chemistry* 278: 9869-9874 (2003), y

Van Herk, T. y col. *Journal of Medicinal Chemistry* 46: 3945-3951 (2003).

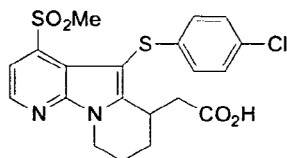
Se observa que los agonistas parciales del receptor de ácido nicotínico, tales como los descritos en van Herk, y col., están incluidos en las presentes composiciones y procedimientos de tratamiento.

Además, en receptor del ácido nicotínico se ha identificado y caracterizado en el documento WO02/084298A2 publicado el 24 de octubre de 2002, y en Soga, T. y col., Tunaru, S. y col. and Wise, A. y col. (citados en lo que antecede).

Se han publicado numerosos compuestos antagonistas del receptor DP y son útiles y se incluyen en los procedimientos de la presente invención. Por ejemplo, los antagonistas del receptor DP se pueden obtener de acuerdo con el documento WO01/79169 publicado el 25 de octubre de 2001, el documento EP 1305286 publicado el 2 de mayo de 2003, el documento WO02/094830 publicado el 2 de noviembre de 2002 y el documento WO03/062200 publicado el 31 de julio de 2003. El compuesto AB se puede sintetizar de acuerdo con la descripción expuesta en el documento WO01/66520A1 publicado el 3 de septiembre de 2001; el compuesto AC se puede sintetizar de acuerdo con la descripción expuesta en el documento WO03/022814A1 publicado el 20 de marzo de 2003, y los compuestos AD y AE se pueden sintetizar de acuerdo con la descripción expuesta en el documento WO03/078409 publicado el 25 de septiembre de 2003. Otros compuestos antagonistas de DP representativos usados en la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los ejemplos proporcionados más adelante.

Ejemplo 1

Ácido [5-[(4-clorofenil)tio]-4-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]-indolizin-6-il]acético (Compuesto G)



Etapa 1 4-cloronicotinaldehído

El compuesto del título se preparó como han descrito F. Marsais et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 25, 81 (1988).

Etapa 2 4-(metiltio)nicotinaldehído

A una solución de NaSMe (9,5 g, 135 mmol) en MeOH (250 ml) se añadió el 4-cloronicotinaldehído (13,5 g, 94,4 mmol) de la Etapa 1 en MeOH (250 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a 60 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre NH₄Cl and EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto se purificó después sobre gel de sílice con el 50 % de EtOAc en hexanos, dando el compuesto del título.

Etapa 3 (2Z)-2-azido-3-[4-(metiltio)piridin-3-il]prop-2-enoato de metilo

Una solución de 4-(metiltio)nicotinaldehído (4,8 g, 31 mmol) y azidoacetato de metilo (9,0 g, 78 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió a una solución de 25 % de NaOMe en MeOH (16,9 ml, 78 mmol) a -12 °C. La temperatura interna se monitorizó y mantuvo entre -10 °C y -12 °C durante los 30 minutos de adición. La mezcla resultante se agitó después en un baño de hielo durante varias horas, seguido de un baño de hielo en el cuarto frío en baño de hielo. La suspensión se vertió después sobre una mezcla de hielo y NH₄Cl, y la pasta se filtró tras 10 minutos de agitación. El producto se lavó con H₂O fría y después se secó al vacío, dando el compuesto del título como un sólido beige (7,4 g), que contenía algunas sales. El compuesto se purifica después sobre gel de sílice con EtOAc.

Etapa 4 4-(metiltio)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxilato de metilo

Una suspensión del compuesto de la etapa 3 (0,40 g, 1,6 mmol) en xilenos (16 ml) se calentó lentamente hasta 140 °C. Tras un periodo de 15 minutos a 140 °C, la solución amarilla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se deben

tomar precauciones debido a la posibilidad de exotermia por la formación de nitrógeno. La suspensión se enfrió después hasta 0° C, se filtró y se lavó con xileno, dando el compuesto del título.

Etapa 5 4-(metiltio)-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-7-carboxilato de etilo

5 A una solución del compuesto de la etapa 4 (0,35 g, 1,6 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se añadió NaH (1,2 eq.). Tras un periodo de 5 minutos se añadieron nBu₄Ni (0,10 g) y 4-bromobutirato de etilo (0,40 ml). Tras un periodo de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre NH₄Cl saturado y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. Tras la evaporación, el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. El biséster se disolvió después en THF (7,0 ml) y se añadió 1,06M de la solución de THF de terc-butóxido de potasio (2,2 ml) a 0 °C. Tras un periodo de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió después sobre NH₄Cl y EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida, dando el compuesto del título como una mezcla de éster etílico y metílico.

Etapa 6 4-(Metiltio)-8,9-dihidropirido[3,2-b]indolizin-6(7H)-ona

15 Al compuesto de la etapa 5 (0,32 g) se añadió EtOH (8,0 ml) y HCl concentrado (2,0 ml). La suspensión resultante se sometió a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y Na₂CO₃. La fase orgánica se separó y se evaporó, proporcionando el compuesto del título.

Etapa 7 (2E, 2ZH 4-(metiltio)-8,9-dihidropirido[3,2-b]indolizin-6(7H)-iliden]etanoato de etilo

20 A una solución en DMF (12 ml) de fosfonoacetato de trietilo (0,45 g, 2,17 mmol) se añadió el 80 % de NaH (0,06 g, 2,00 mmol) y el compuesto de la etapa 6 (0,22 g, 1,00 mmol). Tras un periodo de 4 horas a 55 °C, la mezcla de reacción se vertió sobre NH₄Cl saturado y EtOAc. La fase orgánica se separó y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante columna ultrarrápida para dar el compuesto del título.

Etapa 8 4-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-indolizin-6-il]acetato de etilo

25 El compuesto de la etapa 7 se disolvió en MeOH – THF usando calor para la disolución. A la solución enfriada previa se añadió a temperatura ambiente PtO₂ y la mezcla resultante se mantuvo durante 18 horas a presión atmosférica de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite usando CH₂Cl₂. El filtrado se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título. Como alternativa, el compuesto de la etapa 7 se puede hidrogenar con Pd (OH)₂ en EtOAc a 40 PSI de H₂ durante 18 horas.

Etapa 9 4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-indolizin-6-il]acetato de etilo

30 Al compuesto de la Etapa 8 (0,08 g, 0,27 mmol) en MeOH (3,0 ml) se añadió Na₂WO₄ (0,10 g) y el 30 % de H₂O₂. Después de un periodo de 1 hora, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O₂ y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O, se separó y se evaporó. El compuesto del título se purificó con cromatografía ultrarrápida.

Etapa 10 [5-[(4-clorofenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acetato de etilo

35 A una solución en 1,2-dicloroetano (2,0 ml) de disulfuro de 4,4'-diclorodifenilo (0,24 g) se añadió SO₂Cl₂ (50 µl). Al compuesto de la etapa 9 (0,05 g) en DMF (2,0 ml) se añadió la mezcla anterior (= 180 µl). A la reacción le siguió RMN de ¹H y se mantuvo a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida. La mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ saturado y EtOAc. La fase orgánica se separó, se evaporó y el compuesto del título se purificó mediante cromatografía ultrarrápida.

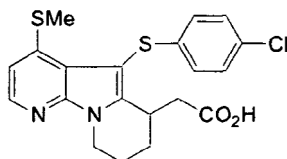
Etapa 11 Ácido [5-[(4-clorofenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético

40 Al compuesto de la etapa 10 disuelto en una mezcla de 1/1 de THF-MeOH se añadió NaOH 1N. Tras un periodo de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre NH₄Cl saturado y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, proporcionando el compuesto del título.

RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 11,00 (bs, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,80 to 2,10 (m, 6H).

Ejemplo 2

Ácido [5-[(4-clorofenil)tio]-4-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]-indolizin-6-il]acético (Compuesto H)



45

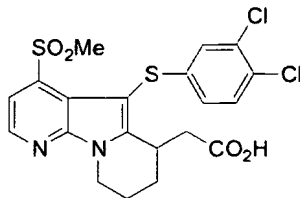
El compuesto del título se puede preparar a partir del compuesto del Ejemplo 1, Etapa 8, de un modo similar al descrito en el Ejemplo 1, Etapas 10 y 11.

m/z 418.

50

Ejemplo 3

Ácido [5-[(3,4-diclorofenil)tio]-4-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]-indolizin-6-il]acético (Compuesto I)



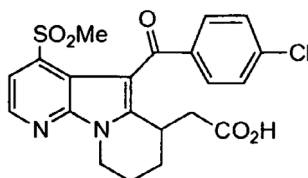
- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1 usando bis(3,4-diclorofenil)disulfuro en la Etapa 10. RMN 1H (500 MHz, acetona-d6) δ 8,55 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,80 to 2,10 (m, 6H).

m/z 484.

- 10 Los enantiómeros se separaron en una columna Chiralecel OD de 25 cm x 20 mm usando un 30 % de isopropanol, un 17 % de etanol y un 0,2 % de ácido acético en hexano, un caudal de 8 ml/min. Sus purezas se verificaron en una columna Chiralecel OD 25 cm x 4,6 mm usando un 35 % de isopropanol y un 0,2 % de ácido acético en hexano, caudal de 1,0 ml/min. Enantiómero más móvil Tr = 9,7 min, enantiómero menos móvil Tr = 11,1 min.

Ejemplo 4

Ácido [5-(4-clorobenzoi)-4-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]-indolizin-6-il]acético (Compuesto J)



- 15 **Etapla 1 [5-(4-clorobenzoi)-4-(metiltio)-6,8,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acetato de etilo**
 A una solución de cloruro de 4-clorobenzoi (0,30 g, 1,7 mmol) en 1,3-dicloroetano (6,0 ml) se añadió AlCl₃ (0,24 g, 1,8 mmol). Tras un periodo de 5 minutos, a la mezcla previa se añadió una solución de [4-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b] indolizin-6-il]acetato de etilo del Ejemplo 1, Etapa 8 (0,15 g, 0,47 mmol) en 1,2-dicloroetano (6,0 ml). Después de un periodo de 4 horas a 80 °C, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El compuesto del título se purificó con cromatografía ultrarrápida.

Etapla 2 [5-(4-clorobenzoi)-4-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acetato de etilo

- 25 A una solución de [5-(4-clorobenzoi)-4-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acetato de etilo (0,12 g, 0,27 mmol) en MeOH (5,0 ml) se añadió Na₂WO₄ (0,1 g) y el 30 % de H₂O₂ (300 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió después entre H₂O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El compuesto del título se purificó con cromatografía ultrarrápida.

Etapla 3 Ácido [5-(4-clorobenzoi)-4-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acético

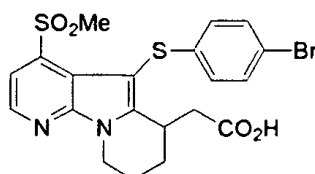
- 30 El [5-(4-clorobenzoi)-4-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizin-6-il]acetato de etilo se trató como se describe en el ejemplo 1, Etapa 11, dando el compuesto del título.

RMN 1H (500 MHz, acetona-d6) δ 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,05 to 3,00 (m, 6H).

m/z 446.

Ejemplo 5

- 35 Ácido [5-(4-bromofenil)tio]-4-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]-indolizin-6-il]acético (Compuesto K)

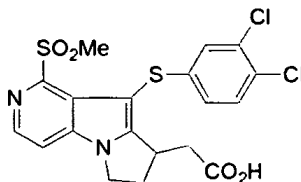


El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando disulfuro de 4,4'-dibromodifenilo.

RMN 1H (500 MHz, acetona-d6) δ 8,60 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,80 to 2,10 (m, 6H).

Ejemplo 6 Procedimiento 1

Ácido [9-[(3,4-diclorofenil)tiol]-1-(metilsulfonyl)-7,8-dihidropirido-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acético (Compuesto L)



5

Etapa 1 2-(metilito)nicotinaldehído

El compuesto del título se preparó a partir 2-bromonicotinaldehído (A. Numata Synthesis 1999 p.306) como se ha descrito en el Ejemplo 1, etapa 2, excepto porque la solución se calentó a 55 °C durante 2 horas.

Etapa 2 (2Z)-2-azido-3-[2-(metiltio)piridin-3-il]prop-2-enoato de metilo

10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3.

Etapa 3 4-(metiltio)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo

15 Una solución de (2Z)-2-azido-3-[2-(metiltio)piridin-3-il]prop-2-enoato de metilo (1,00 g, 4,00 mmol) en mesitileno (50 ml) se calentó a 160 °C durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después hasta 0 °C, el precipitado se filtró y se lavó con mesitileno frío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4 1-(metiltio)-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,2-b]indolizin-7-carboxilato de metilo

20 A una suspensión de 4-(metiltio)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo (0,30 g, 1,35 mmol) en THF (3 ml), tolueno (12,0 ml) se añadieron una solución en THF 1,06 M de terc-butóxido potásico (1,42 ml / 1,41 mmol) y acrilato de metilo (300 μ l). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y NH₄Cl, y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró, proporcionando el compuesto del título.

Etapa 5 1-(Metiltio)-6,7-dihidro-8H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-ona

El 4 1-(metiltio)-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,2-b]indolizin-7-carboxilato de metilo se convirtió en el compuesto del título como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6.

25 Etapa 6 [8-hidroxi-1-(metiltiol)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acetato de metilo

30 Una mezcla de 1-(metiltio)-6,7-dihidro-8H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-ona (0,15 g, 0,68 mmol), bromoacetato de metilo (0,34 ml), Zn-Cu (0,226 g) en THF (3,0 ml) se sometió a ultrasonidos durante 2 horas. La mezcla se trató después a 60 °C durante 5 minutos hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NH₄Cl. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título. El compuesto se purificó con cromatografía ultrarrápida.

Etapa 7 [1-(metilito)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acetato de metilo

35 A NaI (0,300 g) en CH₃CN (3,2 ml) se añadió TMSCl (0,266 ml). Esta mezcla se añadió a una suspensión de [8-hidroxi-1-(metilito)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acetato de metilo (0,15 g, 0,515 mmol) en CH₃CN (1,5 ml), en un baño de agua. Después de un periodo de 0,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se lavó con tiosulfato sódico, se secó MgSO₄ y se evaporó. El compuesto del título se purificó con cromatografía ultrarrápida.

Etapa 8 [1-(metilsulfonyl)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acetato de metilo

El [1-(metiltio)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acetato de metilo se convirtió en el compuesto del título como se ha descrito en el Ejemplo 1.

40 Etapa 9 Ácido [9-[(3,4-diclorofenil)tiol]-1-(metilsulfonyl)-7,8-dihidropirido-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acético

El [1-(metilsulfonyl)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acetato de metilo se convirtió en el compuesto del título como se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapas 10 y 11, usando bis(3,4-diclorofenil)disulfuro en la Etapa 10.

RMN 1H (500 MHz, acetona-d6) δ 8,35 (d, 1H) 7,80 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 1H).

45 Ejemplo 6 Procedimiento 2

Ácido f9-f(3,4-Diclorofenil)tiol-1-(metilsulfonyl)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-illacético

Etapas 1-1-(Metilitio)-7,8-dihidro-8H-pirido[3,4-b]pirrolizina-8-ona

5 A una suspensión de 1-(metilitio)-6,7-dihidro-8H-pirido[3,4-b]pirrolizina-8-ona del Ejemplo 6, procedimiento 1, etapa 5 (0,55 g, 2,2 mmol) en EtOH (10 ml)-THF (1 ml) se añadió NaBH₄ (0,10 g, 2,6 mmol) a 0 °C. Tras un periodo de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de acetona. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y se añadió EtOAc y H₂O al residuo. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El compuesto del título se lavó con EtOAc/Hexano y se filtró.

Etapas 2 [1-(metilitio)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizina-8-il]malonato de dimetilo

10 A una suspensión de 1-(metilitio)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizina-8-ol (0,54 g, 2,1 mmol) en THF ml a -78 °C se añadieron NaHMDS 1M (2,35 ml, 2,4 mmol) y clorofosfato de difenilo (0,53 ml, 2,6 mmol). Tras un periodo de 30 minutos se añadió malonato de dimetilo (0,73 ml, 6,4 mmol) y NaHMDS 1M en THF (6,8 ml, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se llevó hasta 0 °C y, después, hasta la temperatura ambiente. La mezcla se repartió después entre EtOAc y NH₄Cl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto del título se purificó con cromatografía ultrarrápida.

Etapas 3 [1-(metilitio)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizina-8-il]acetato de metilo

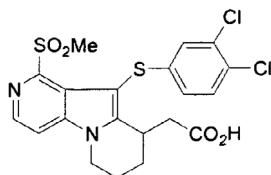
15 A una mezcla de [2-hidroxi-1-(metilitio)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizina-8-il]malonato de dimetilo (0,59 g, 2,17 mmol) y DMSO (4 ml) se añadió NaCl (0,45 g), en H₂O (0,45 ml). Después de un periodo de 18 horas, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El compuesto del título se purificó con cromatografía ultrarrápida.

Etapas 4 Ácido [9-[(3,4-diclorofenil)tio]-1-(metilsulfonil)-7,8-dihidropirido-6H-pirido[3,4-b]pirrolizina-8-il]acético

20 El compuesto del título se obtuvo a partir de [1-(metilitio)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizina-8-il]acetato de metilo se describió en el compuesto del título como se ha descrito en el Ejemplo 6, Procedimiento 1, etapas 8 a 9.

Ejemplo 7

Ácido [10-[(3,4-diclorofenil)sulfanil]-1-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizina-9-il]acético (Compuesto M)

**Etapas 1 [1-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizina-9-indolizina-6-il]acetato de etilo**

El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 6, Etapa 3, del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 1, Etapas 5 a 9.

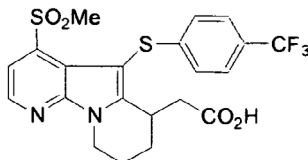
Etapas 2 Ácido [10-[(3,4-diclorofenil)sulfanil]-1-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,4-b]indolizina-9-il]acético

30 El producto de la etapa 1 se convirtió en el compuesto del título del mismo modo que el descrito en el Ejemplo 1, Etapas 10 - 11, usando bis(3,4-diclorofenil)disulfuro en la Etapa 10.

EM M+1=485.

Ejemplo 8

Ácido(4-metilsulfonil)-5-[[4-(trifluorometil)fenil]tio]-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizina-6-il]acético (Compuesto N)



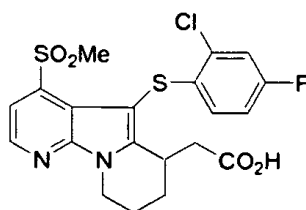
35 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando bis[4-trifluorometil]fenil]disulfuro.

RMN 1H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8,55 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,80 to 2,10 (m, 6H).

m/z 513(M+1).

Ejemplo 9

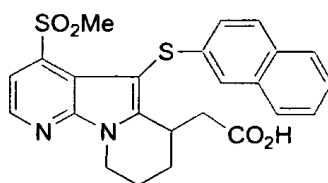
40 Ácido [5-[(2-cloro-4-fluorofenil)tio]-4-(metilsulfonil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]indolizina-6-il]acético (Compuesto O)



El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando bis(2-cloro-4-fluorofenil)disulfuro.
m/z 469(M+1).

Ejemplo 10

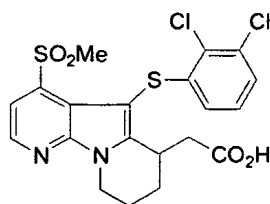
- 5 [4-(Methylsulfonyl)-5-(2-naphthylthio)-6,7,8,9-tetrahydropyrido[3,2-b]indolizina-6-yl]acetic acid (Compound P)



El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando di(2-naftil)disulfuro.
M/z 467 (M+1).

Ejemplo 11

- 10 Ácido [5-[(2,3-diclorofenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]-indolizina-6-il]acético (Compuesto Q)

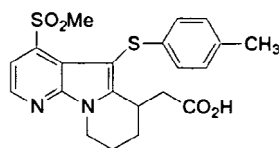


El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando bis(2,3-diclorofenil)disulfuro.

RMN 1H (500 MHz, acetona-d6) δ 8,85 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,80 to 2,10 (m, 6H).

15 Ejemplo 12

- Ácido [5-(4-metilfenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]-indolizina-6-il]acético (Compuesto R)

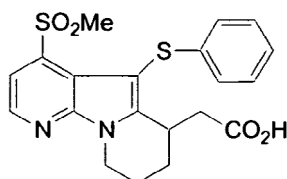


El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando disulfuro de p-tolilo.

- 20 RMN 1H (500 MHz, acetona-d6) δ 8,55 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 6,95 (m, 4H), 4,60 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,80 to 2,10 (m, 6H).

Ejemplo 13

- Ácido [4-metilsulfonyl]-5-(feniltio)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]-indolizina-6-il]acético (Compuesto S)

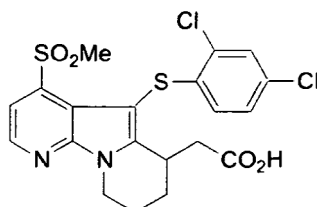


El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando disulfuro de difenilo.

RMN 1H (500 MHz, acetona-d6) δ 8,55 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,15 a 6,90 (m, 4H), 4,60 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,80 to 2,10 (m, 6H).

Ejemplo 14

Ácido [5-[(2,4-diclorofenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[3,2-b]-indolizin-6-il]acético (Compuesto T)



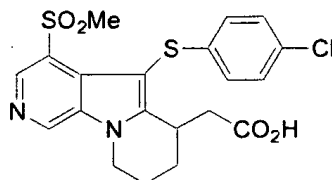
5

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 usando bis(2,4-diclorofenil)disulfuro. El disulfuro se preparó a partir de 2,4-diclorotiofenilo usando Br₂ en éter.

RMN 1H (500 MHz, acetona-d6) δ 8,55 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,80 to 2,10 (m, 6H).

10 Ejemplo 15

Ácido [5-[(4-clorofenil)tio]-4-(metilsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahidropirido[4,3-b]-indolizin-6-il]acético (Compuesto U)

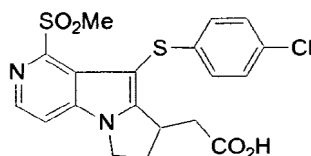


El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 1 a partir de 3-cloronicotinaldehído (Heterocycles p. 151, 1993) excepto porque la ciclación terminal se realizó añadiendo la azida a decalina a reflujo.

15 RMN 1H (500 MHz, acetona-d6) δ 9,20 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,80 to 2,10 (m, 6H)..

Ejemplo 16

Ácido [9-[4-clorofenil)tiol-1-(metilsulfonyl)-7,8-dihidropirido-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il]acético (Compuesto V)

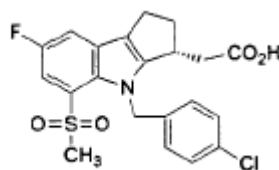


20 El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 6 Procedimiento 1, Etapa 8, como se ha descrito en los procedimientos indicados en el Ejemplo 1, Etapas 10 y 11, usando bis(4-diclorofenil)disulfuro en la Etapa 10.

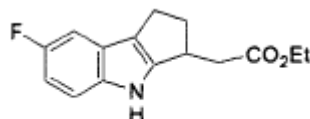
RMN (500 MHz, acetona d6) δ 8,25-8,3 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 2H), 4,45-4,51 (m, 1H), 4,32-4,39 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 1H), 2,46-2,54 (m, 1H).

25 Ejemplo 17

Ácido (-)-[(4-clorobencil)-7-fluoro-5-metanosulfonyl]-1,2,3,4-tetrahidrociclogenta[b]indol-3-il]acético (Compuesto E)



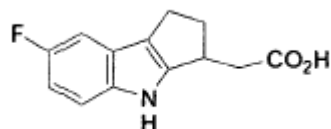
Etapa 1: Éster etílico de ácido (+/-)-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-yl)acético



5 Una solución de 10,00 g de 4-fluoro-2-yodoanilina, 6,57 g de 2-(2-oxociclopentil)acetato de etilo y 121 mg de ácido p-toluenosulfónico en 100 ml de benceno se sometió a reflujo con una trampa de Dean-Stark en atmósfera de N₂ durante 24 horas. En este momento, se eliminó el benceno con destilación. Después se añadieron 60 ml de DMF y la solución se desgasificó antes de añadir sucesivamente 19 ml de base de Hunig seguidos por 405 mg de Pd(OAc)₂. La solución se calentó hasta 115 °C durante 3 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Para inactivar la reacción se añadieron 300 ml de HCl 1N y 200 ml de acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de celite. Las fases se separaron y la fase ácida se extrajo dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron. El material bruto se purificó además mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con tolueno 100 %, para proporcionar el compuesto del título.

15 RMN ¹H (acetona-d₆) δ 9,76 (a s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,78 (td, 1H), 4,14 (c, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,85-2,55 (m, 5H), 2,15 (m, 1H), 1,22 (t, 3H).

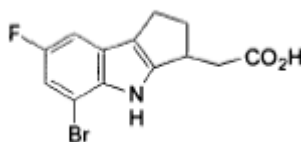
Etapa 2: Ácido (+/-)-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético



20 A una solución de 1,24 g del éster de la etapa 1 en 14 ml de tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente se añadieron 7 ml de MeOH, seguidos por 7 ml de NaOH 2N. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se vertió en un embudo separador que contenía acetato de etilo (EtOAc)/HCl 1N. Las fases se separaron y la fase ácida se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron hasta sequedad, para dar un aceite bruto que se usó como tal en la siguiente etapa (pureza > 90 %).

25 RMN ¹H (acetona-d₆) δ 10,90 (a s, 1H), 9,77 (a s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,79 (td, 1H), 3,56 (in, 1H), 2,90-2,50 (m, 5H), 2,16 (m, 1H). EM (-APCI) m/z 232,2 (M-H).

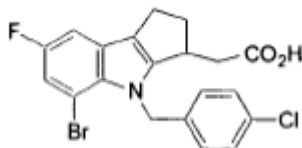
Etapa 3: Ácido (+/-)-(5-bromo-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il)acético



30 A una solución de 2,20 g del ácido de la etapa 2 (pureza > 90 %) en 30 ml de piridina se añadieron 6,85 g de tribromuro de piridinio (pureza del 90 %) a -40 °C. La suspensión se agitó durante 10 min a 0 °C y se calentó hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, el disolvente se eliminó sin calentamiento a alto vacío. El material bruto se disolvió en 40 ml de AcOH y, en porciones, se añadieron a la solución fría a 0 °C 2,88 g de polvo de Zn. La suspensión se agitó durante 15 minutos a 15 °C y se calentó hasta la temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales. En este momento, la mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1N y esta mezcla se vertió en un embudo separador que contiene salmuera/EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. Este material se usó sin más purificación en la etapa siguiente.

RMN ^1H (acetona- d_6) δ 10,77 (as, 1H), 9,84 (as, 1H), 7,09 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,95-2,65 (m, 4H), 2,56 (dd, 1H), 2,19 (m, 1H).

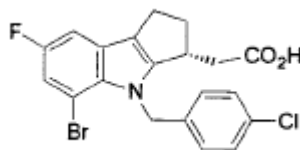
Etapa 4: Ácido (+/-)-[5-bromo-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]-acético



5 A una solución de 2,13 g del ácido de la etapa 3 en 10 ml de THF se añadió una solución de diazometano en éter en exceso hasta el consumo completo del ácido monitorizado mediante TLC. A continuación se eliminaron los disolventes al vacío. A una solución del éster metílico bruto formado de este modo en 20 ml de DMF, se añadieron 539 mg de una suspensión de NaH (60 % en aceite) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La suspensión se agitó durante 10 minutos a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se enfrió de nuevo hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se trató con 1,70 g de bromuro de 4-clorobencilo. Tras 5 minutos, la temperatura se calentó hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la mezcla se agitó durante 20 minutos. En este momento, la reacción se inactivó mediante la adición de 2 ml de AcOH, y esta mezcla se vertió en un embudo separador que contiene HCl/EtOAc 1N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El material alquilado se hidrolizó usando el procedimiento descrito en la etapa 2. El material bruto se purificó además mediante trituración con EtOAc/hexanos, para proporcionar el compuesto del título.

15 RMN ^1H (acetona- d_6) δ 10,70 (as, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,90 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,00-2,70 (m, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,26 (m, 1H). EM (-APCI) m/z 436,3, 434,5 (M-H).

Etapa 5: Ácido (+)-[5-bromo-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético



20 A una solución de 2,35 g del ácido de la etapa 4 en 130 ml de EtOH a $80\text{ }^\circ\text{C}$ se añadieron 780 μl de (S)-(-)-1-(1-nafil)etilamina. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La sal recuperada (1,7 g) se recristalizó de nuevo con 200 ml de EtOH. Tras la filtración, la sal sólida blanca obtenida se neutralizó con HCl 1N y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El material se filtró sobre una lámina de SiO_2 eluyendo con EtOAc, para producir el enantiómero del título. Los tiempos de retención de los dos enantiómeros fueron, respectivamente, 7,5 min y 9,4 min [columna ChiralPak AD, hexano/2-propanol/ácido acético (95:5:0,1)]. El enantiómero más polar estaba en un 98 % de ee.

25 ee = 98 %; Tiempo de retención = 9,4 min [columna ChiralPak AD: 250 x 4,6 mm, hexanos/2-propanol/ácido acético (75:25:0,1)]; $[\alpha]_D^{21} = +39,2^\circ$ (c 1,0, MeOH).

Etapa 6: Ácido (-)-[4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metanosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético y sal de sodio

30 El ácido de la etapa 5 (15,4 g) se esterificó primero con diazometano. La sulfonilación se realizó mezclando el éster formado de este modo con 16,3 g de la sal de sodio del ácido metanosulfónico y 30,2 g de CuI en N-metilpirrolidinona. La suspensión se desgasificó bajo flujo de N_2 , se calentó hasta $150\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 3 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Para inactivar la reacción se añadieron 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de hexanos y la mezcla se filtró a través de una lámina de SiO_2 eluyendo con EtOAc. Las fases orgánicas se concentraron. El aceite bruto se disolvió con EtOAc, se lavó tres veces con agua, una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 100 % de tolueno a 50 % de tolueno en EtOAc, para proporcionar 14 g del éster sulfonado, que se hidrolizó usando el procedimiento descrito en la Etapa 2. El compuesto del título se obtuvo después de dos recristalizaciones sucesivas: Acetato de isopropilo/heptano, seguido por CH_2Cl_2 /hexanos.

40 RMN ^1H (500 MHz acetona- d_6) δ 10,73 (as, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,31 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,84 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,29 (d, 1H, $J_{AB} = 17,8\text{ Hz}$), 5,79 (d, 1H, $J_{AB} = 17,8\text{ Hz}$), 3,43 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 3H), 2,42 (dd, 1H, $J_1 = 16,1\text{ Hz}$, $J_2 = 10,3\text{ Hz}$), 2,27 (m, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz acetona- d_6) δ 173,0, 156,5 (d, $J_{CF} = 237\text{ Hz}$), 153,9, 139,2, 133,7, 133,3, 130,0 (d, $J_{CF} = 8,9\text{ Hz}$), 129,6, 128,2, 127,5 (d, $J_{CF} = 7,6\text{ Hz}$), 122,2 (d, $J_{CF} = 4,2\text{ Hz}$), 112,3 (d, $J_{CF} = 29,4\text{ Hz}$), 111,0 (d, $J_{CF} = 22,6\text{ Hz}$), 50,8, 44,7, 38,6, 36,6, 36,5, 23,3. EM (-APCI) m/z 436,1, 434,1 (M-H). ee = 97 %; Tiempo de retención = 15,3 min [columna ChiralCel OD: 250 x 4,6 mm, hexanos/2-propanol/etanol/ácido acético (90:5:5:0,2)]; $[\alpha]_D^{21} = -29,3^\circ$ (c 1,0, MeOH). Pf. $175,0\text{ }^\circ\text{C}$.

50 La sal de sodio se preparó mediante el tratamiento de 6,45 g (14,80 mmol) del compuesto ácido anterior en EtOH (100 ml) con 14,80 ml de una solución de NaOH acuoso 1N. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y el sólido bruto se disolvió en 1,2 l de alcohol isopropílico a reflujo. El volumen final se redujo a 500 ml mediante destilación del disolvente. La sal de sodio se cristalizó mediante enfriamiento hasta la da. La sal de sodio cristalina se suspendió en

H₂O, se congeló con un baño de hielo seco y se liofilizó a alto vacío, para dar el compuesto del título en forma de la sal de sodio.

5 RMN ¹H (500 MHz DMSO-d₆) δ 7,63 (dd, 1H, J₁= 8,5 Hz, J₂= 2,6 Hz), 7,47 (dd, 1H, J₁= 9,7 Hz, J₂= 2,6 Hz), 7,33 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 6,70 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 6,06 (d, 1H, J_{AB}= 17,9 Hz), 5,76 (d, 1H, J_{AB}= 17,9 Hz), 3,29 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,93 (dd, 1H, J₁= 14,4 Hz, J₂= 9,7 Hz).

Ejemplo 17A

Procedimiento alternativo para ácido (+/-)-[5-bromo-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético (Ejemplo 17, Etapa 4)

Etapa 1: Sal dicitclohexilamina (DCHA) de ácido (+/-)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético

10 Una solución 0,526M de 2-bromo-4-fluoroanilina en xileno junto con (2-oxociclopentil)acetato de etilo (1,5 eq.) y ácido sulfúrico (0,02 eq.) se calentó hasta reflujo durante 20 horas. El agua se eliminó azeotrópicamente con un aparato Dean-Stark. A la reacción le siguió RMN y, tras 20 horas, normalmente se observó una conversión del 80-85 % en el producto intermedio imina deseado. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico 1M (0,2 volúmenes) durante 15 minutos y la fracción orgánica se evaporó. El jarabe restante se destiló al vacío (0,06 kPa).
15 Los xilenos residuales destilados a 30 °C, después se recuperaron el exceso de cetona y la anilina que no ha reaccionado en el intervalo de 50-110 °C; la imina se recuperó en la fracción 110-180 °C en forma de un líquido transparente de color marrón claro con una pureza del 83 %.

20 El producto intermedio imina se añadió después a una mezcla desgasificada de acetato de potasio (3 eq.), cloruro de tetra-n-butilamonio monohidrato (1 eq.), acetato de paladio (0,03 eq.) y N,N-dimetilacetamida (concentración final de la imina= 0,365M). La mezcla de la reacción se calentó hasta 115 °C durante 5 horas y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después se añadió KOH 3N (3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,0 volúmenes), se lavó con tolueno (3 x 0,75 volúmenes). La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 con HCl 3N y se extrajo con terc-butilmetil éter (2 x 0,75 volúmenes). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (0,75 volúmenes). A la solución transparente de color marrón claro se
25 añadió dicitclohexilamina (1 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La sal se filtró, se lavó con acetato de etilo, terc-butilmetil éter y se dejó secar para dar el compuesto del título. Ensayo: 94 A %.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 9,24 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,2 (a, 2H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,88-2,70 (m, 3H), 2,66 (dd, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2,05), 1,83 (d, 4H), 1,67 (d, 2H), 1,55-1,43 (m, 4H), 1,33-1,11 (m, 6H).

30 Etapa 2: Ácido (+/-)-(5-bromo-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético

Una pasta de la sal de DCHA de la etapa 1 anterior en diclorometano (solución 0,241M) se enfrió hasta -20 a -15 °C. Se añadió piridina (2 eq.) de una vez y a la pasta se añadió bromo gota a gota (2,5 eq.) durante 30 a 45 minutos manteniendo la temperatura entre 20 °C y 15 °C. (A aproximadamente 1/3 de la adición de bromo, la mezcla de reacción estaba espesa y fue necesaria una agitación eficiente. En último término, a aproximadamente 1/2 de la adición de bromo, la mezcla volvió de nuevo a estar "suelta"). Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se envejeció durante una hora adicional a -15 °C. Después se añadió ácido acético (3,04 eq.) en 5 minutos y se
35 añadió polvo de cinc (3,04 eq.) en porciones. (Se añadió una porción de cinc a -15 °C y la mezcla se envejeció durante 5 minutos para garantizar la exotermia (aproximadamente -15 °C a 10 °C)). Esta operación se repitió con aproximadamente 5 adiciones de cinc durante aproximadamente 30 minutos. Cuando no se observó más exotermia, el resto del cinc se añadió más rápido. Toda la operación duró alrededor de 30 a 45 minutos.

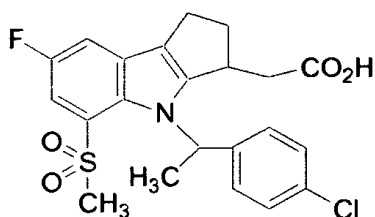
40 Después de finalizar la adición, el lote se calentó hasta la temperatura ambiente, se envejeció 1 hora y se concentró. La mezcla de reacción se pasó a metilbutiléter (MTBE, 0,8 volúmenes) y se añadió una solución al 10 % de ácido acético acuoso (0,8 volúmenes). La mezcla (cristalización de sales, por ejemplo piridio) se envejeció a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró mediante Solka-Floc. La lámina de Solka-Floc se aclaró con MTBE (aprox. 0,2 volúmenes) y el filtrado (bifásico, MTBE/acuoso) se transfirió a un extractor. La fase orgánica se lavó con agua (0,8 volúmenes). El extracto de MTBE se concentró y pasó a alcohol isopropílico (IPA, 0,25 volúmenes) para cristalizar el compuesto. Se añadió agua (0,25 volúmenes) y el lote se envejeció durante 1 hora. Se añadió agua (0,33 volúmenes) durante 1 hora. Tras la finalización de la adición de agua el lote se envejeció durante una hora adicional, se filtró y se aclaró con 30/70 de IPA/Agua (0,15 volúmenes). El bromoácido cristalizado se secó en el horno a +45
50 °C.

Etapa 3: Ácido (+/-)-[5-bromo-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético

El bromoácido de la etapa 2 se disolvió en dimetilacetamida (solución 0,416M) y se añadió carbonato de cesio (2,5 eq.) en una porción. A la pasta se añadió cloruro de 4-clorobencilo (2,5 eq.) en una porción y el lote se calentó hasta 50 °C durante 20 horas. El lote se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió hidróxido sódico 5N (4,00 eq.) en 5 minutos (la temperatura se elevó hasta +40 °C). La reacción se envejeció a 50 °C durante aprox. 3 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se transfirió a un extractor L. La solución se diluyó con isopropilacetato (IPAC, 2 volúmenes) y se enfrió hasta +15 °C. La solución se acidificó con HCl 5N hasta un pH~2. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2x2 volúmenes). La solución IPAC se concentró y se pasó a IPA (0,8 volúmenes) para cristalizar el producto. Se añadió agua (8 l) durante 2 horas y el lote se filtró, para dar el compuesto del título. El lote se puede secar en el horno a +40 °C durante 24 horas.

Ejemplo 18

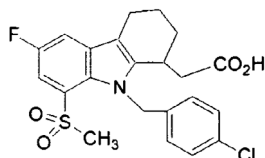
Ácido (+/-)-{4-(1-(4-clorofenil)etil-7-fluoro-5-metanosulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético (Compuesto X)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con la descripción proporcionada en el documento PCT WO03/062200 publicado el 30 de julio de 2003.

Ejemplo 19

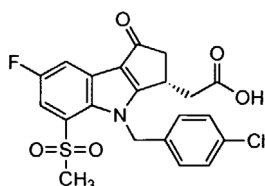
- 5 Ácido (+)-[9-(4-clorobencil)-6-fluoro-metanosulfonyl]-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-yl]acético (Compuesto Y)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con la descripción proporcionada en el documento PCT WO03/062200 publicado el 30 de julio de 2003.

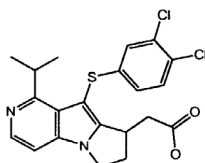
Ejemplo 20

- 10 Ácido 4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-metanosulfonyl)-oxo-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético (Compuesto Z)



Ejemplo 21

Ácido {9-[(3,4-diclorofenil)tio]-1-isopropil-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizina-8-il]acético (Enantiómero A y Enantiómero B) (Compuesto AA)



15

Etapas 1 2-cloronicotinaldehído

A una solución de diisopropilamina (110 ml, 780 mmol) en THF (500 ml) se añadió una solución de hexanos 2,5M de n-BuLi (300 ml, 750 mmol) a -40°C. Tras 5 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta -95 °C, después se añadió DMPU (15 ml) y 2-cloropiridina (50 ml, 532 mmol) se añadieron sucesivamente. Después, la mezcla resultante se calentó y se agitó a -78 °C durante 4 horas. Tras este tiempo, la suspensión amarilla se enfrió de nuevo hasta -95 °C antes de añadir DMF (70 ml). La mezcla de reacción final se calentó hasta -78 °C y se agitó a dicha temperatura durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl acuoso frío (3N, 800 ml) y se agitó durante 4 minutos. Se añadió NH₄OH acuoso concentrado para ajustar el pH a 7,5- La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con NH₄Cl acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó adicionalmente mediante una lámina de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 100 % de hexanos a 100 % de EtOAc, y el producto se cristalizó en hexanos fríos, para dar el compuesto del título con un sólido amarillo claro.

20

25

Etapas 2 (22)-2-azido-3-[2-cloropiridin-3-il]prop-2-enoato de metilo

A una solución del 25 % de NaOMe en MeO (80 ml, 349 mmol) a 20 °C se añadió una solución de 2-cloronicotinaldehído (20,0 g, 139,9 mmol) y azidoacetato de metilo (32,2 ml, 349,7 mmol) en MeOH (168 ml). La temperatura interna se monitorizó y se mantuvo a -20 °C durante los 30 minutos de adición. La mezcla resultante se agitó después en un baño de hielo durante varias horas, seguido de un baño de hielo en el cuarto frío durante la noche. La suspensión se vertió después sobre una mezcla de hielo y NH₄Cl, y la pasta se filtró tras 10 minutos de agitación. El producto se lavó con H₂O fría y después se secó al vacío. El material bruto se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadió MgSO₄. La suspensión se filtró a través de una lámina de sílice y se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró a presión reducida y se obtuvo un precipitado beige (20 g) del producto del título.

35

Etapa 3 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo

Una solución de (2Z)-2-azido-3-[2-cloropiridin-3-il]prop-2-enoato de metilo (21 g, 88 mmol) en mesitileno (880 ml) se calentó a reflujo durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después hasta 0 °C y el precipitado se filtró y se lavó con hexano frío. El material se agitó durante la noche en EtOAc:hexano a 1:20 para dar, tras la filtración, el producto del título como un sólido amarillo claro (13,2 g).

Etapa 4 1-cloro-8-oxo-7,8-dihidropirido[3,2-b]indolizin-7-carboxilato de metilo

A una suspensión de 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxilato de metilo (12,5 g, 59 mmol) en THF (116 ml), tolueno (460 ml) se añadieron una solución en THF 1,0 M de terc-butóxido potásico (64 mg, 64 mmol) y acrilato de metilo (55 ml, 611 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después de este tiempo, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de NH₄OH acuoso saturado (400 ml) y hexanos (400 ml). Los sólidos se decantaron, se filtraron y se lavaron con H₂O y hexanos, dando el compuesto del título.

Etapa 5 1-cloro-6,7-dihidro-8H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-ona

Al compuesto de la etapa anterior se añadió isopropanol (8,0 ml) y HCl concentrado (2,0 ml) con calentamiento a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y Na₂CO₃. La fase orgánica se separó, se evaporó, proporcionando el compuesto del título.

Etapa 6 1-isopropenil-6,7-dihidro-8H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-ona

A una mezcla de 1-cloro-6,7-dihidro-8H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-ona (5,0 g, 24,3 mmol), tris(dibencilideno)acetona)paladio (0) (1,0 g, 1,09 mmol) y trifenilarsina (2,70 g, 8,82 mmol) en DMF (100 ml) se añadió tributilisoprenil estano (9,60 g, 29,00 mmol). La mezcla resultante se desgaseó y se calentó a 78 °C durante un periodo de 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. A la mezcla resultante se añadió CH₂Cl₂ y celite, y después se filtró sobre celite. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (50 % a 100 % de EtOAc en hexanos).

Etapa 7 (2E)-(1-isopropenil-6,7-dihidro-8H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-iliden)etanoato de etilo

A una solución de 1-isopropenil-6,7-dihidro-8H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-ona (0,60 g, 2,8 mmol) y fosonoacetato de trietilo (1,00 g, 4,46 mmol) en THF (24 ml) a -78 °C se añadió 80 % de NaH (0,12 g, 4,00 mmol), la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C, después a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre NaH₄Cl saturado y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 % de EtOAc en hexanos).

Etapa 8 (1-isopropil-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il)acetato de etilo

A una solución de (2E)-(1-isopropenil-6,7-dihidro-8H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-iliden)etanoato de etilo (0,40 g, 1,4 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió Pd(OH)₂ (0,20 g) La mezcla se agitó en 1 atmósfera de H₂ durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre celite y se evaporó, proporcionando el compuesto del título.

Etapa 9 {9-[(3,4-diclorofenil)tio]-1-isopropil-7,8-dihidropirido-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il}acetato de etilo

A una solución de bis(3,4-diclorofenil)disulfuro (0,24 g, 0,67 mmol) en CH₂Cl₂ (5,6 ml) se añadió SO₂Cl₂ (0,036 ml). La mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta solución se añadió a una solución de (1-isopropil-7,8-dihidro-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il)acetato de etilo (0,15 g, 0,52 mmol) en DMF (5,6 ml) a 0 °C. Tras 1,5 h a 0 °C, la mezcla de reacción se vertió sobre NaHCO₃ saturado y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (30 % a 40 % de EtOAc en hexanos).

Etapa 10 Ácido {9-[(3,4-diclorofenil)tio]-1-(isopropil)-7,8-dihidropirido-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il}acético

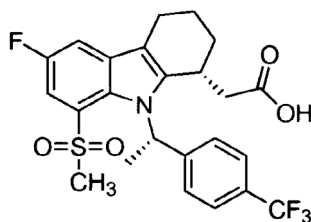
A una solución de {9-[(3,4-diclorofenil)tio]-1-isopropil-7,8-dihidropirido-6H-pirido[3,4-b]pirrolizin-8-il}acetato de etilo (0,23 g, 0,50 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (2,5 ml) se añadió NaOH 1,0M (1,5 ml, 1,5 mmol). Después de agitar 18 horas a TA, se añadió HOAc (0,25 ml) y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en EtOAc/H₂O, y la capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera. Después de secar (Na₂SO₄), la solución se filtró y se evaporó. El residuo se agitó con EtOAc:hex a 1:1, para dar, tras filtración, el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN 1H (MeOH-d₄) δ 1,14-1,26 (m, 6H), 2,47-2,56 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 2H), 3,81-3,89 (m, 1H), 4,22-4,30 (m, 1H), 4,33-4,44 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 8,16-8,21 (m, 1H).

El producto de la etapa 10 se convirtió en su éster metílico usando CH₂N₂, y el éster se sometió a HPLC en fase estacionaria quiral (columna chiralcel OD 2x25cm), eluyendo con el 12 % de 2-propanol en hexano a un caudal de 6 ml/min. El enantiómero A (menos polar) tiene un tiempo de retención de 31,9 min y el enantiómero B (más polar) tiene un tiempo de retención de 35,5. Tanto A como B se hidrolizaron como en el ej. 17, etapa 10, para dar enantiómeros A y B del compuesto del título.

Ejemplo 22

Ácido ((1R)-6-Fluoro-8-(metilsulfonil)-9-((1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)acético (Compuesto AJ)



Etapa 1: Cloruro de 2-(2-bromo-4-fluorofenil)hidrazinio

5 A una suspensión de 2-bromo-4-fluoronanilina en HCl concentrao (1,5M) a -10 °C se añadió lentamente una solución acuosa de solución NaNO₂ (1.1 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 horas. Después, lentamente se añadió una solución fría (-30 °C) de SnCl₂ (3,8M) en HCl concentrado manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla resultante se agitó mecánicamente durante 20 minutos a 10 °C, después a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión espesa se filtró y el sólido se secó al aire durante la noche. El sólido se resuspendió de nuevo en HCl frío y se filtró de nuevo. El material seco se suspendió en Et₂O, se agitó durante 10 minutos, se filtró y se secó al aire durante la noche, para dar el compuesto del título como un sólido beige,

10 Etapa 2: (+/-)-(8-bromo-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il)acetato de etilo

15 A una suspensión del compuesto de la etapa 1 (1 eq.) en AcOH (0,5M) se añadió 2-oxociclohexil)acetato de etilo (1 eq.). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas, se enfrió y se eliminó el AcOH mediante evaporación a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó después mediante una lámina en gel de sílice eluyendo con tolueno. El filtrado se concentró y se agitó en hexanos, para dar, tras filtración, el compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (+APCI) m/z 354,2 (M+H)+.

Etapa 3: (+/-)-[6-fluoro-8-etilsulfonil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acetato

20 A una solución del compuesto de la etapa 2 (1 eq.) en DMSO anhidro (0,28M) se añadió metanosulfonato sódico (3 eq.) y yoduro de cobre (-3 eq.). Se introdujeron burbujas de N₂ en la mezcla durante 5 minutos y la reacción se agitó después a 100 °C en atmósfera de N₂. Tras 12 horas se añadieron más metanosulfonato sódico (2 eq.) y yoduro de cobre (2 eq.). La mezcla se agitó durante 12 horas más a 100 °C, se enfrió, se diluyó con EtOAc y se añadió HCl 1N para acidificar la mezcla. La suspensión se agitó durante 30 min y después se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se filtró a través de una lámina de gel de sílice, eluyendo primero con tolueno para eliminar las impurezas no polares y, después, con una mezcla de 2:1 de hexanos/EtOAc para eluir el producto deseado. El filtrado de la elución con la mezcla de hexanos/EtOAc se concentró, para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro. EM (-APCI) m/z 352,1 (M-H)-.

Etapa 4: [(1R)-6-fluoro-8-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acetato de etilo

30 La mezcla racémica de la etapa 3 se resolvió mediante HPLC preparativa en una columna preparativa AD chiralpak eluida con una mezcla de 15 % de iPrOH en hexano. El enantiómero más polar (tiempo de retención más largo) se identificó como el compuesto del título en base a la actividad del producto final.

Etapa 5: [(1R)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acetato de etilo

35 A Una solución del compuesto de la etapa 4 (1 eq.), trifetilfosfina (1,5 eq.) y (1R)-1-(4-clorofenil)etanol (1,5 eq., preparados siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo de Referencia 1) en THF (0,175M) se añadió una solución de di-terc-butil-azodicarboxilato (2,1M en THF, 1,5 eq.) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc 7 % en tolueno, dando el producto deseado (pureza (~90 %), que se usó como tal en la reacción siguiente.

40 Etapa 6: Ácido [(1R)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acético y ácido [(1S)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acético

45 A una solución del compuesto de la etapa 5 en una mezcla de THF y metanol (0,1M) se añadió LiOH acuoso (3 eq.) La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió AcOH y el disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se suspendió en EtOAc/H₂O, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sacudió en 30 % de EtOAc en hexano y el producto se suspendió en éter dietílico y se sometió a ultrasonidos durante 45 minutos, se filtró y se secó en alto vacío a 50 °C durante 24 horas, dando el compuesto del título como un sólido blanco. EM (-APCI) m/z 462,1 (M-H)

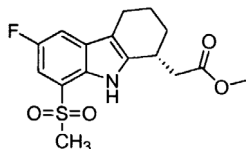
50 Como alternativa se usó (+/-)-[6-fluoro-8-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acetato de etilo para la reacción de alquilación de la etapa 5, dando una mezcla de 2 diastereómeros: [(1R)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acetato de etilo y [(1S)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acetato de etilo La mezcla de diastereomérica se resolvió mediante hidrólisis selectiva usando el procedimiento siguiente para dar el ácido [(1R)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-1-il]acético deseado.

Resolución:

La mezcla diaestereomérica de [(1R)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acetato de etilo y [(1S)-9-[(1S)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acetato de etilo (1 eq) se disolvió en una mezcla de 3,5/1 de THF/MeOH (0,25M) y se enfrió hasta 0 °C. Lentamente se añadió LiOH acuoso 1N (1 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 12 horas o hasta la hidrólisis casi completa de [(1R)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)ethyl]-6-fluoro-8-(metilsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acetato de etilo, el otro diastereómero solo se hidrolizó ligeramente en estas condiciones. Se añadió AcOH y el disolvente se eliminó mediante evaporación. El residuo se suspendió en EtOAc/H₂O, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El [(1S)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acetato de etilo y el ácido [(1R)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acético se separaron mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un 40 % de EtOAc en hexanos que contiene el 1 % de AcOH, dando el ácido [(1R)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acético con de > 90 %, que se sacudió en un 30 % de EtOAc en hexanos, para dar el compuesto del título como un sólido blanco con de > 95 %.

Etapas 7: [(1R)-6-fluoro-8-(metilsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acetato de metilo

A una solución de ácido [(1R)-9-[(1S)-1-(4-clorofenil)etil]-6-fluoro-8-(metilsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acético ($[\alpha]_D = -226^\circ$ en MeOH) en MeOH (0,1M) se añadió un 10 % de paladio sobre carbono (10 % en peso/peso). En la mezcla se introdujo N₂ en burbujas durante 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera (globo) de H₂ durante 24 horas y se filtró a través de una lámina de celite eluida con CH₂Cl₂. Los disolventes se eliminaron mediante evaporación a presión reducida y el residuo se sacudió en MeOH, dando el compuesto [(1R)-6-fluoro-8-(metilsulfonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acetato de metilo.

**Etapas 8: Ácido ((1R)-6-Fluoro-8-(metilsulfonyl)-9-((1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acético (Compuesto AJ)**

A Una solución del compuesto de la etapa 7 (1 eq.), trifenilfosfina (1,5 eq.) y (1R)-[4-(trifluorometil)fenil]etanol (1,5 eq.) en THF (0,2M) se añadió una solución de di-terc-butil-azodicarboxilato (1M en THF, 1,5 eq.) durante un periodo de 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc 10 % en tolueno, dando ((1R)-6-fluoro-8-(metilsulfonyl)-9-((1S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-il]acetato de metilo (pureza \square 90 %), que se usó como tal en la reacción siguiente.

A una solución del éster anterior (1 eq.) en una mezcla de 3,5/1 de THF/MeOH (0,25M) a 0 °C se añadió lentamente LiOH acuoso 1N (1 eq.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas o hasta la finalización de la hidrólisis del éster; en estas condiciones, el otro diastereómero minoritario tiene una velocidad de hidrólisis mucho más lenta. Se añadió AcOH y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en EtOAc/H₂O, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Para eliminar el éster de metilo sin reaccionar se filtró el residuo a través de una lámina de gel de sílice eluyendo primero con un 10 % de EtOAc/tolueno y, después, con un 60 % de EtOAc/tolueno que contiene el 1 % de AcOH. El residuo se sacudió en un 30 % de EtOAc/hexanos y se secó en alto vacío a 50 °C durante 16 horas, dando el compuesto del título como un sólido blanco con de y ee > 95 % (comprobado mediante HPLC quiral). EM (-APC) m/z 496,0 (M-H)⁻. $[\alpha]_D = -181^\circ$ e MeOH.

Biología

Los compuestos usados en la presente invención que funcionan como antagonistas selectivos de DP normalmente demuestran una afinidad (K_i) por el DP que es al menos aproximadamente 10 veces mayor (un valor de K_i numéricamente inferior) que la afinidad (K_i) por los receptores CRTH2. Los típicos antagonistas de DP usados en la presente invención son al menos aproximadamente 10 veces más selectivos por el receptor DP que por el receptor CRTH2. Más particularmente, el antagonista selectivo del receptor DP es al menos aproximadamente 100 veces más selectivo para el receptor DP que para el receptor CRTH2. Incluso más particularmente, el compuesto antagonista selectivo de DP es al menos aproximadamente 800-1000 veces más selectivo para el receptor DP que para el receptor CRTH2, es decir, la afinidad (K_i) por el receptor DP es 800-1000 veces mayor que la afinidad (K_i) por el receptor CRTH2.

Como se usa en este documento, cuando un compuesto "modula de forma selectiva el receptor DP", el compuesto se une y antagoniza al receptor DP a una concentración que se puede conseguir a dosis terapéuticas, sin modular sustancialmente el receptor CRTH2 a dichas concentraciones terapéuticamente obtenibles.

En general, los antagonistas de DP usados en este documento tienen una afinidad (K_i) por el receptor CRTH2 de aproximadamente 0,5 micromolar o superior. Los compuestos que tienen una afinidad de unión por CRTH2 de aproximadamente 0,5 micromolar o superior, y una selectividad por el receptor DP por encima del CRTH2 de al menos aproximadamente 10 veces son útiles para inhibir el efecto rubor observado cuando se administra ácido nicotínico sin dichos antagonistas selectivos de DP.

Determinación de la afinidad y la selectividad de compuestos en los receptores DP y CRTH2 humanos recombinantes

La afinidad y la selectividad por el receptor de los compuestos en DP y CRTH2 se determinó usando ensayos de unión a radioligando tal y como se ha descrito en Abramovitz M, y col. Biochem. Biophys. Acta (2000)1483: 285-293, y Sawyer N, y col. Br. J. Pharmacol. (2002); 137: 1163-1172. Brevemente, se establecieron líneas celulares estables que expresan individualmente los receptores DP y CRTH2 humanos usando células renales embrionarias humanas (HEK) 293EBNA (antígeno nuclear del virus de Epstein Barr) (denominadas líneas celulares HEK293E). Las fracciones de membrana preparadas a partir de estas líneas celulares recombinantes se emplearon en ensayos de unión al radioligando por competitividad en equilibrio para determinar la afinidad y la selectividad de los compuestos por los receptores DP y CRTH2.

Los ADNc de DP y CRTH2 correspondientes a las secuencias de codificación de longitud completa se subclonaron en los sitios adecuados del vector de expresión en mamíferos pCEP4 (Invitrogen) y se expresaron en células HEK293E. Las membranas se prepararon mediante centrifugación diferencial (1000 x g durante 10 minutos, después 160.000 x g durante 30 minutos, todos a 4 °C) tras la lisis de las células mediante cavitación con nitrógeno a 5.515 kPa durante 30 minutos en hielo en presencia de inhibidores de la proteasa (AEBSF 2 mM, E-64 10 µM, leupeptina 100 µM y pepstatina 0,05 mg/ml). Los sedimentos de 160.000 x g se resuspendieron en HEPES/KOH 10 mM (pH 7,4) que contienen EDTA 1 mM a aproximadamente de 5 a 10 mg/ml de proteína mediante homogeneización en Dounce (Dounce A; 10 golpes), se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C. Los ensayos de unión al receptor se realizaron en un volumen de incubación final de 0,2 ml en HEPES/KOH 10 mM (pH 7,4), que contiene EDTA 1 mM, MnCl₂ 10 mM y [3H]PGD₂ (200 Ci/mmol). La reacción se inició mediante la adición de proteína de membrana (aproximadamente 30 µg para DP y 10 µg para CRTH2) de la fracción obtenida con 160.000 x g. Los ligandos se añadieron en dimetilsulfóxido (DMSO), que se mantuvo constante a 1 % (v/v) en todas las incubaciones. La unión inespecífica se determinó en presencia de 10 µM de PGD₂ no radiactivo. Las incubaciones se realizaron en un agitador mini-orbital a temperatura ambiente durante 60 minutos. El ensayo de unión se terminó mediante filtración rápida a través de un Unifiltro GF/C para 96 pocillos (Canberra Packard) prehumedecido en un tampón de incubación de ensayo sin EDTA (a 4 °C) usando un cosechador celular semiautomático de 96 pocillos Tomtec Mach III. Los filtros se lavaron con de 3 a 4 ml del mismo tampón, se secaron durante 90 minutos a 55 °C y la radioactividad residual unida a los filtros individuales se determinó mediante conteo por centelleo con la adición de 50 µl de Ultima Gold F (Canberra Packard) usando un contador 1450 MicroBeta (Wallac).

La unión específica máxima se definió como la unión total menos la unión inespecífica en ausencia de un competidor. La unión específica se determinó en cada concentración del compuesto y se expresó en forma de un porcentaje de la unión específica máxima. Las curvas de competición en equilibrio sigmoideas se construyeron expresando el porcentaje de la unión específica máxima como una función de la concentración del compuesto problema y se analizaron mediante un paquete de software de diseño individualizado empleando una prueba de ajuste en la curva de mínimos cuadrados no lineal simplex basada en una ecuación de cuatro parámetros para determinar el punto de inflexión (P_{tl}). La afinidad de unión del compuesto problema se determinó calculando la constante de inhibición en equilibrio (K_i) a partir de la ecuación $K_i = P_{tl} / (1 + ([radioligando] / K_d))$, en la que K_d es la constante de disociación en equilibrio para la interacción radioligando-receptor. Cuando no se pudo determinar el P_{tl} se usó la CI₅₀ (es decir, la concentración del compuesto problema necesaria para inhibir el 50 % de la unión específica máxima).

En general, los compuestos usados en la presente invención demuestran una K_i para el receptor DP de aproximadamente tan baja como aproximadamente 0,4 nM a tan elevada como aproximadamente 16,3 nM. Asimismo, el compuesto usado en la presente invención demuestra, en general, una K_i para el receptor CRTH2 tan baja como de aproximadamente 180 nM a tan elevada como aproximadamente 22.000 nM, o incluso mayor.

Efecto de los compuestos sobre la vasodilatación inducida por ácido nicotínico en ratones

La potencia de los antagonistas selectivos de DP descritos en este documento puede demostrarse usando un modelo murino de rubor inducido por ácido nicotínico humano midiendo el efecto inhibidor del rubor El flujo de sangre en la oreja del ratón (una medida de la vasodilatación, un componente predominante del rubor en seres humanos) se mide tras la administración de ácido nicotínico a ratones que habían sido pre-tratados con vehículo (como control) o un antagonista de DP. Específicamente, en el estudio se usaron ratones C57BL/6 machos (~25 g). En cada grupo problema se evaluaron cinco ratones. Nembutal se diluyó con agua hasta una concentración final de 5 mg/ml y se inyectó 0,3 ml/ratón por vía intraperitoneal. Los antagonistas de DP se disolvieron en el 5 % de hidroxipropil β-ciclodextrina a una concentración final de 5 mg/ml y los compuestos se administraron por vía intraperitoneal a un volumen de 0,2 ml/ratón (~40 mpk). El ácido nicotínico se disolvió en el 5 % de hidroxipropil β-ciclodextrina a una concentración final de 12,5 mg/ml. La solución madre de ácido nicotínico se ajustó a un pH 7,4 con NaOH 2N y se inyectó 0,2 ml/ratón por vía subcutánea ((~100 mpk).

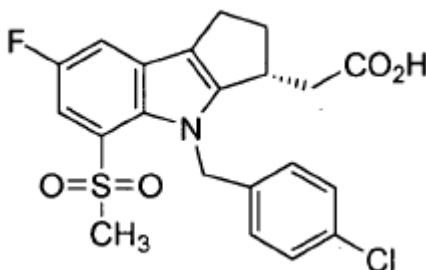
La perfusión de la piel de la oreja del ratón se monitorizó con un aparato de obtención de imágenes de perfusión Doppler con láser (PeriScan PIM II, Perimed, Suecia) cada 30 segundos durante 15 minutos, comenzando 5 minutos antes de la administración de ácido nicotínico. Se calcularon los cambios en el porcentaje en la perfusión media durante el periodo de 10 minutos tras la administración de vehículo o de ácido nicotínico y se generó para cada animal un gráfico del cambio porcentual en la perfusión media frente al tiempo. A continuación se calculó el área bajo la curva (AUC) de la perfusión media (%Δ x min) a partir de cada gráfico y los resultados se expresan en AUC media ± SEM para cada grupo.

El compuesto D suprimió la vasodilatación inducida por PGD-2 en el ratón (Fig.1). Los antagonistas de DP analizados suprimieron la vasodilatación inducida por ácido nicotínico en el ratón; los datos para compuestos seleccionados se proporcionan en las Figuras 2 y 3.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. Aunque en el presente documento se describen con detalle determinadas realizaciones preferidas, numerosas realizaciones alternativas entran dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de compuesto E, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptables:

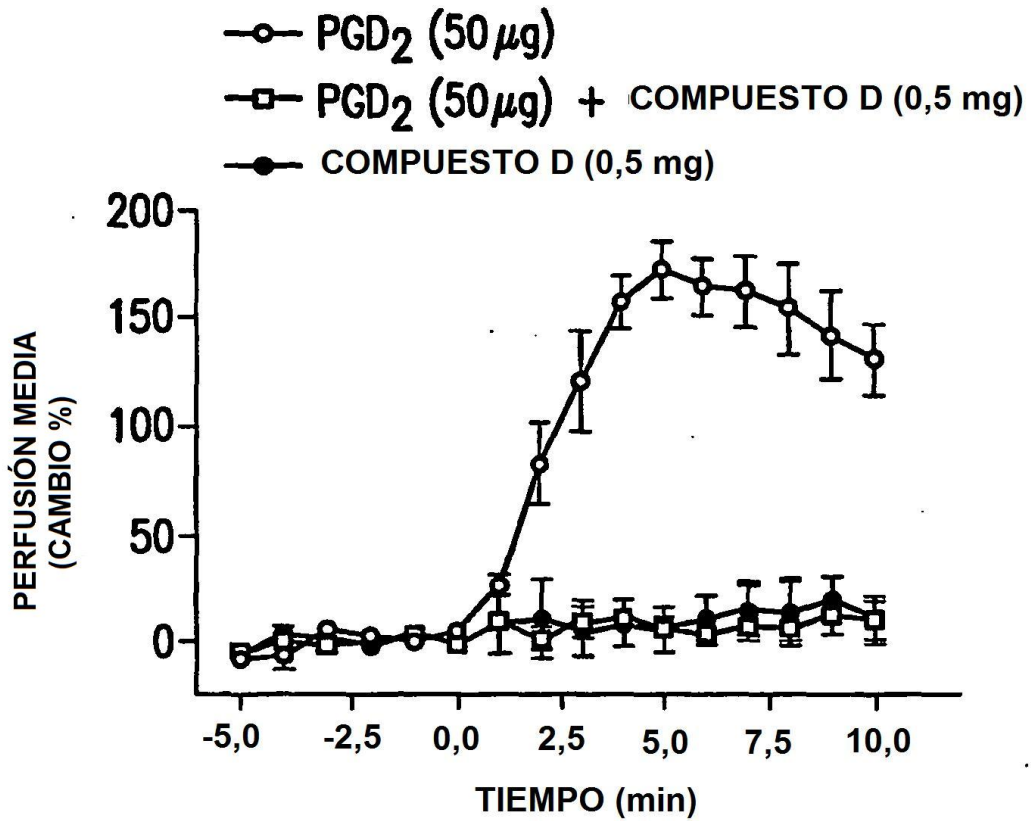


Compuesto E

- 5 ácido nicotínico o su sal o solvato farmacéuticamente aceptables y un inhibidor de la HMG CoA reductasa.
2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la HMG CoA reductasa se selecciona de lovastatina, simvastatina, ácido abierto dihidroxi de simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina.
- 10 3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la HMG CoA reductasa es simvastatina.
4. Una combinación de acuerdo con cualquier reivindicación previa para usar en terapia.
5. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usar en el tratamiento de una afección seleccionada de la aterosclerosis, el aumento de los niveles séricos de HDL, el tratamiento de la dislipidemia, la reducción de los niveles séricos de VLDL o LDL, la reducción de los niveles séricos de triglicéridos o la reducción de los niveles séricos de lipoproteína (a).
- 15 6. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usar en el tratamiento de una afección seleccionada de aterosclerosis y dislipidemia.
7. Una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usar en el tratamiento de una afección de la reivindicación 5 de 6 en ausencia de rubor sustancial.
- 20 8. El uso de una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para tratar una afección de la reivindicación 5 o 6.
9. El uso de una combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para tratar una afección de la reivindicación 5 o 6.
- 25 10. El uso de una composición farmacéutica constituida por una combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para tratar una afección de la reivindicación 5 o 6.
11. El uso de una composición farmacéutica constituida por una combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para tratar una afección de la reivindicación 5 o 6 en ausencia de rubor sustancial

30

INHIBICIÓN POR EL COMPUESTO D DE LA VASODILATACIÓN INDUCIDA POR PROSTAGLANDINA D2 EN RATONES



COMPUESTO D (ANTAGONISTA DE DP) SE ADMINISTRÓ 30 MIN ANTES DE LA INYECCIÓN DE PGD₂

FIG.1

INHIBICIÓN POR EL COMPUESTO D DE LA VASODILATACIÓN INDUCIDA POR ÁCIDO NICOTÍNICO EN RATONES

- ÁCIDO NICOTÍNICO (2,5 mg) (n=7)
- ÁCIDO NICOTÍNICO + COMPUESTO D (0,5 mg) (n=7)
- COMPUESTO D (0,5 mg) (n=4)

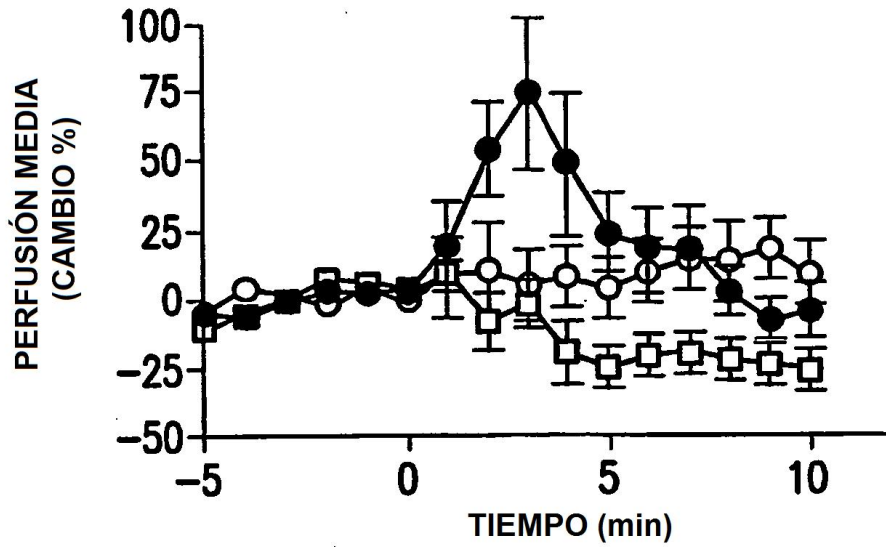


FIG.2

COMPUESTOS SELECCIONADOS SUPRIMEN LA
VASODILATACIÓN INDUCIDA POR ÁCIDO NICOTÍNICO
EN RATONES
(AUC MEDIA +/- SEM; AN= ÁCIDO NICOTÍNICO, 100 mpk) 0 mpk)

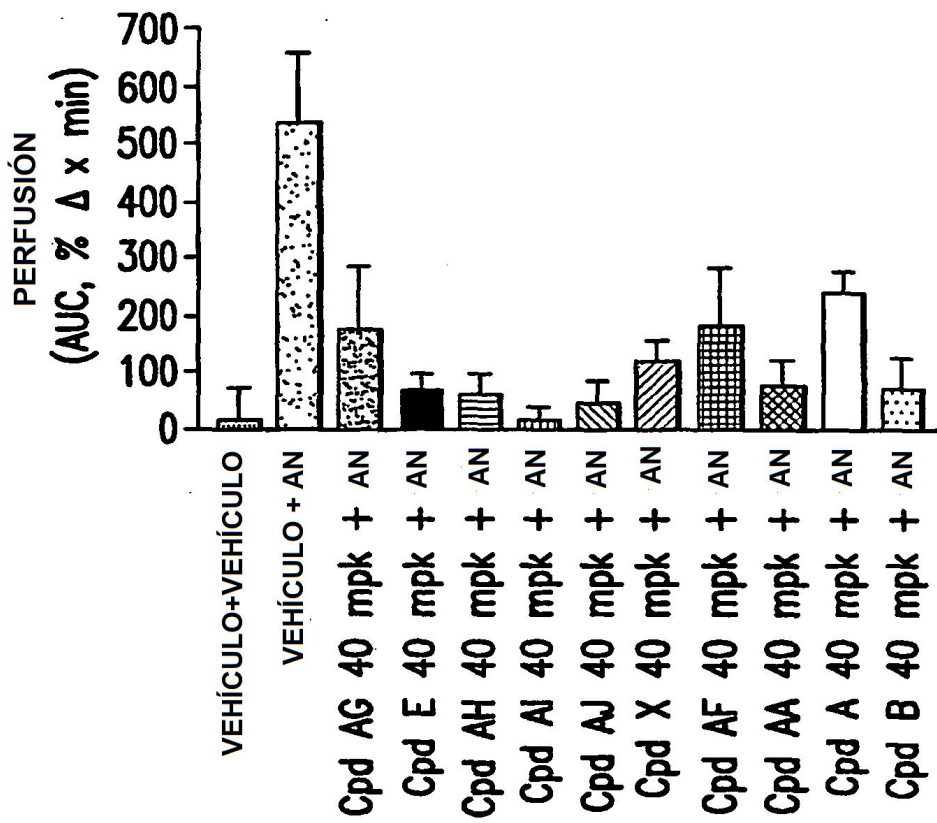


FIG. 3