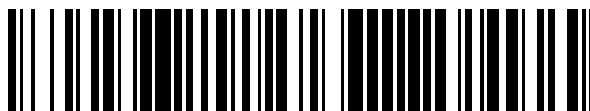


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 717**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2009 E 09702598 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2250161**

54 Título: **Compuestos que tienen actividad antagonista de CRTH2**

30 Prioridad:

18.01.2008 GB 0800874

10.11.2008 GB 0820526

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.02.2014

73 Titular/es:

**ATOPIX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
265 Strand
London WC2R 1BH, GB**

72 Inventor/es:

**ARMER, RICHARD EDWARD;
PETTIPHER, ERIC ROY;
WHITTAKER, MARK;
WYNNE, GRAHAM MICHAEL;
VILE, JULIA y
SCHROER, FRANK**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 442 717 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que tienen actividad antagonista de CRTH2

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

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

20 El potencial de la PGD₂ aplicada de forma exógena para inducir respuestas inflamatorias se ha confirmado con el uso de ratones transgénicos que sobreexpresan PGD₂ sintasa humana, que presentan una inflamación pulmonar eosinófila exagerada y producción de citocinas Th2 en respuesta frente al antígeno (Fujitani et al., (2002) J. Immunol. 168: 443-449).

25 El primer receptor específico para la PGD₂ que se descubrió fue el receptor DP, que está relacionado con la elevación de los niveles intracelulares de AMPc. Sin embargo, se cree que la PGD₂ media gran parte de su actividad proinflamatoria a través de la interacción con un receptor acoplado a proteínas G llamado CRTH2 (molécula quimioatrayente homóloga a receptor expresada en linfocitos Th2) que se expresa por linfocitos Th2, eosinófilos y basófilos (Hirai et al., (2001) J. Exp. Med. 193: 255-261 y los documentos EP0851030 y EP-A-1211513 y Bauer et al., EP-A-1170594). Parece claro que el efecto de la PGD₂ sobre la activación de los linfocitos Th2 y los eosinófilos está mediada a través de CRTH2, ya que los agonistas de CRTH2 selectivos 13,14 dihidro-15-ceto-PGD₂ (DK-PGD₂) y 15R-metil-PGD₂ pueden desencadenar esta respuesta y los efectos de la PGD₂ se bloquean por un anticuerpo anti-CRTH2 (Hirai et al., 2001; Monneret et al., (2003) J. Pharmacol. Exp. Ther. 304: 349-355). En contraste, el agonista de DP selectivo BW245C no promueve la migración de linfocitos Th2 o eosinófilos (Hirai et al., 2001; Gervais et al., (2001) J. Allergy Clin. Immunol. 108: 982-988). Con base en estas pruebas, la antagonización de la PGD₂ en el receptor CRTH2 es un enfoque atractivo para tratar la componente inflamatoria de las enfermedades alérgicas dependientes de Th2 tales como el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica.

40 El documento EP-A-1170594 sugiere que el procedimiento al que se refiere se puede usar para identificar compuestos que se usan en el tratamiento del asma alérgica, la dermatitis atópica, la rinitis alérgica, la autoinmunidad, el daño por reperfusión y una serie de afecciones inflamatorias, todas ellas mediadas por la acción de la PGD₂ u otros agonistas en el receptor CRTH2.

45 En los documentos WO-A-03066046 y WO-A-03066047 se enseñan compuestos que se unen a CRTH2. Estos compuestos no son nuevos, sino que se divulgaron por primera vez, junto con compuestos similares, en los documentos GB 1356834, GB 1407658 y GB 1460348, donde se decía que tienen actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Los documentos WO-A-03066046 y WO-A-03066047 enseñan que los compuestos a los que se refieren son moduladores de la actividad del receptor CRTH2 y, por lo tanto, se usan en el tratamiento o la prevención de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y una serie de otras enfermedades, incluidas diversas afecciones de los huesos y las articulaciones, la piel y los ojos, el tubo gastrointestinal, el sistema nervioso central y periférico y otros tejidos, así como el rechazo de aloinjertos. Todos estos compuestos son derivados de indol con un sustituyente de ácido acético en la posición 3 del anillo de indol.

55 Los documentos PL 65781 y JP43024418 también se refieren a derivados de ácido indol-3-acético que son de estructura similar a la indometacina y que, como la indometacina, se dice que tienen actividad antiinflamatoria y antipirética. Por tanto, aunque puede que esto no se apreciara en el momento en que se publicaron estos documentos, los compuestos que describen son inhibidores de COX, una actividad que es bastante diferente de la de los compuestos de la presente invención. De hecho, los inhibidores de COX están contraindicados en el tratamiento de muchas de las enfermedades y afecciones, por ejemplo, el asma y la enfermedad inflamatoria intestinal, para las que son útiles los compuestos de la presente invención, si bien a veces se pueden usar para tratar afecciones artríticas.

60

5 Existe técnica anterior adicional que se refiere a compuestos de ácido indol-1-acético, aunque no se describen como antagonistas de CRTH2. Por ejemplo, los documentos WO-A-9950268, WO-A-0032180, WO-A-0151489 y WO-A-0164205 se refieren todos ellos a compuestos que son derivados de ácido indol-1-acético, pero se dice que estos compuestos son inhibidores de la aldosa reductasa en el tratamiento de la diabetes mellitus (en los documentos WO-A-9950268, WO-A-0032180 y WO-A-0164205) o agentes hipoglucémicos (en el documento WO-A-0151849). En ninguno de estos documentos se sugiere que los compuestos serían útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la PGD₂ u otros agonistas del receptor CRTH2.

10 El documento US 4.363.912 se refiere a derivados de ácido indol-1-alquilcarboxílico (incluidos análogos de ácido indol-1-acético) que se dice que son inhibidores de la tromboxano sintetasa y que son útiles en el tratamiento de afecciones tales como la trombosis, la cardiopatía isquémica y la apoplejía. Los compuestos tienen un sustituyente 3-piridilo o 4-piridilo no sustituido en una posición equivalente al grupo piridilo de fórmula general (I). La evaluación del análogo más próximo (ácido 5-fluoro-2-metil-3-(piridin-3-ilmetil)-indol-1-il)-acético) que está dentro de las reivindicaciones del documento US 4.363.912 a los compuestos de la presente invención indica que es significativamente menos activo como antagonista de CRTH2 que los compuestos de la presente invención. En contraste con los compuestos de la presente invención (que son todos derivados de ácido indol-1-acético), los compuestos preferentes en el documento US 4.363.912 son derivados de ácido 3-(indol-1-il)-propiónico.

20 El documento WO-A-9603376 se refiere a compuestos que se sabe que son inhibidores de la sPLA₂ que son útiles en el tratamiento del asma bronquial y la rinitis alérgica. Todos estos compuestos tienen sustituyentes amida o hidrazida en el lugar del derivado de ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención.

25 El documento JP 2001247570 se refiere a un procedimiento de producción de un ácido 3-benzotiazolilmetil indol acético, que se dice que es un inhibidor de la aldosa reductasa.

30 El documento US 4.859.692 se refiere a compuestos que se dice que son antagonistas de leucotrienos útiles en el tratamiento de afecciones tales como el asma, la rinitis alérgica estacional y la rinitis alérgica, así como determinadas afecciones inflamatorias tales como la bronquitis y el eccema atópico y ectópico. Algunos de los compuestos de este documento son ácidos indol-1-acéticos, pero los mismos autores, en J. Med. Chem., 33, 1781-1790 (1990), enseñan que los compuestos con un grupo de ácido acético en el nitrógeno del indol no tienen una actividad de peptidoleucotrieno significativa.

35 El documento US 4.273.782 se refiere a derivados de ácido indol-1-acético que se dice que son útiles en el tratamiento de afecciones tales como la trombosis, la cardiopatía isquémica, la apoplejía, el ataque isquémico transitorio, la migraña y las complicaciones vasculares de la diabetes. En el documento no se hace mención de afecciones mediadas por la acción de la PGD₂ u otros agonistas en el receptor CRTH2.

40 El documento US 3.557.142 se refiere a ésteres y ácidos carboxílicos 1-indol-3-sustituidos que se dice que son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias.

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

50 Cross et al., J. Med. Chem. 29, 342-346 (1986) se refiere a un procedimiento para preparar derivados de ácido indol-1-acético a partir de los ésteres correspondientes. Se dice que los compuestos a los que se refiere son inhibidores de la tromboxano sintetasa.

55 El documento EP-A-0539117 se refiere a derivados de ácido indol-1-acético que son antagonistas de leucotrienos.

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

65 El documento US 2004/0116488 divulga derivados de ácido indol-1-acético que son inhibidores de PAI-1. No se sugiere que los compuestos puedan tener la actividad antagonista de CRTH2.

El documento WO 2004/058164 se refiere a compuestos que se dice que son moduladores de la inflamación asmática y alérgica. Los únicos compuestos para los que se demuestra la actividad son totalmente diferentes en su estructura de los derivados de ácido indol-1-acético de la presente invención.

En los documentos WO-A-03/097042 y WO-A-03/097598 se divulgan compuestos que se unen al receptor CRTH2. Estos compuestos son ácidos indol acéticos, pero en el documento WO-A-03/097042 el sistema de indol está condensado en las posiciones 2-3 a un anillo carbocíclico de 5-7 miembros. En el documento WO-A-03/097598 hay un grupo pirrolidina en la posición 3 del indol.

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

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

El documento WO-A-2005/094816 describe de nuevo compuestos de ácido indol-1-acético, esta vez con un sustituyente alifático en la posición 3 del anillo de indol. Se dice que los compuestos son antagonistas de CRTH2.

El documento WO-A-2006/034419 se refiere a compuestos de indol antagonistas de CRTH2 que tienen un sustituyente heterocíclico o heteroarilo enlazado directamente a la posición 3 del sistema de anillo de indol.

En nuestra solicitud anterior, el documento WO-A-2005/044260, se describen compuestos que son antagonistas de la PGD₂ en el receptor CRTH2. Estos compuestos son derivados de ácido indol-1-acético sustituidos en la posición 3 con un grupo CR⁸R⁹, en el que R⁹ es hidrógeno o alquilo y R⁸ es un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los compuestos descritos en este documento son potentes antagonistas in vitro de la PGD₂ en el receptor CRTH2. Sin embargo, se ha descubierto que cuando se prueban in vivo, el perfil farmacocinético de algunos compuestos no es óptimo y, con frecuencia, su potencia en la prueba de cambio de forma de los eosinófilos en sangre completa, que da una indicación de la probabilidad de actividad in vivo de los compuestos, es algo menor de lo que cabría esperar a partir de los resultados de unión in vitro.

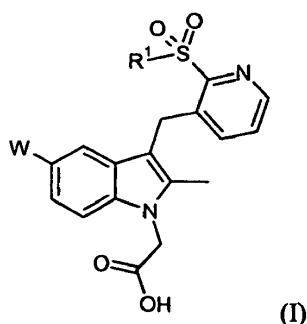
En otras de nuestras publicaciones anteriores, el documento WO2006/095183, los derivados de ácido indol-1-acético están sustituidos en la posición 3 con un grupo 1-bencenosulfonil-1H-pirrol-2-ilmetilo, donde el grupo fenilo del resto bencenosulfonilo puede estar sustituido. Estos compuestos son antagonistas de CRTH2 extremadamente activos, pero se metabolizan rápidamente, como se determina por la incubación con preparaciones de microsomas humanos.

Nuestra solicitud WO2008/012511 también se refiere a compuestos antagonistas de CRTH2, esta vez a derivados de ácido indol-1-acético sustituidos en la posición 3 con un grupo 2-fenilsulfonilbencilo. Se descubrió que la posición del sustituyente fenilsulfonilo tenía un efecto significativo tanto sobre la actividad de los compuestos como sobre su perfil farmacocinético.

La presente invención se refiere a análogos de piridilo de los compuestos del documento W02008/012511. Estos compuestos no presentan las desventajas de estabilidad metabólica de los compuestos del documento W02006/095183 y, sorprendentemente, se ha descubierto que regioisómeros de piridilo específicos y la sustitución de los mismos da lugar a un equilibrio óptimo de la potencia y las propiedades farmacocinéticas. Específicamente, se ha descubierto que la introducción de un sustituyente fenil sulfonilo en la posición 2 del regioisómero de piridin-3-ilo proporciona compuestos con buena potencia en un ensayo funcional in vitro junto con buenas propiedades farmacocinéticas in vivo. El hecho de que esta combinación debería dar lugar a una combinación altamente beneficiosa de propiedades no es obvio y no se enseña en la literatura y las solicitudes de patente relativas a antagonistas de CRTH2. Es particularmente sorprendente que los compuestos de 2-bencenosulfonil-piridin-3-ilo sean antagonistas potentes y específicos del receptor CRTH2 tanto en un ensayo de unión a receptor como en un ensayo funcional in vitro, ya que se ha descubierto que el análogo de 3-bencenosulfonil-piridin-2-ilo es significativamente menos potente y que el análogo de 3-bencenosulfonil-piridin-4-ilo presenta una actividad menor en el ensayo funcional in vitro de lo que cabría esperar a partir de su actividad de unión a receptor. Por lo tanto, parece que la posición del nitrógeno del piridilo es particularmente significativa en los compuestos de la invención.

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

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



(I)

en la que

W es flúor; y

5

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los compuestos de fórmula general (I) son antagonistas en el receptor CRTH2 y son útiles en el tratamiento de afecciones que están mediadas por la PGD₂ u otros agonistas que se unen a CRTH2. Estas incluyen enfermedades alérgicas, afecciones asmáticas y enfermedades inflamatorias, de las que son ejemplo el asma alérgica, la rinitis alérgica perenne, la rinitis alérgica estacional, la dermatitis atópica, la hipersensibilidad por contacto (incluida la dermatitis por contacto), la conjuntivitis, la conjuntivitis especialmente alérgica, la queratoconjuntivitis primaveral y la

15 queratoconjuntivitis atópica, la bronquitis eosinófila, las alergias alimentarias, la gastroenteritis eosinófila, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, la mastocitosis y también otras enfermedades mediadas por la PGD₂, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como el síndrome de hiper IgE y el lupus sistémico eritematoso, la psoriasis, el acné, la esclerosis múltiple, los rechazos de aloinjerto, el daño por reperfusión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la artrosis y enfermedades fibróticas provocadas/exacerbadas por respuestas inmunitarias de Th2, por ejemplo, la

20 fibrosis pulmonar idiopática y las cicatrices hipertróficas. [ACR1]

25 La potencia mejorada en la prueba de cambio de forma de los eosinófilos en sangre completa y el perfil farmacocinético de los compuestos de fórmula general (I) es particularmente sorprendente, ya que algunos de los compuestos del documento WO-A-2005/044260, cuya estructura está más próxima a la de los compuestos de fórmula general (I), no tienen estas propiedades ventajosas. En particular, El compuesto del ejemplo 17 del documento WO-A-2005/044260 es similar a los compuestos de la presente invención y cabría esperar que tuviera propiedades similares. Sin embargo, en experimentos in vivo llevados a cabo en perros, el reemplazo del grupo 4-metilsulfonilbencilo en el ejemplo 17 del documento WO-A-2005/044260 con el grupo 2-(bencenosulfonil)piridin-3-

30 ilmetilo en los compuestos de fórmula (I) tiene un efecto significativo sobre la farmacocinética de los compuestos porque cuando el compuesto 17 del documento WO-A-2005/044260 se administra por vía oral, su perfil farmacocinético in vivo es menos favorable que el de los compuestos de fórmula general (I).

35 Además, para muchos de los compuestos del documento WO-A-2005/044260, se ha descubierto que su actividad de cambio de forma de los eosinófilos en sangre completa in vitro suele ser menor de lo que cabría esperar a partir de su actividad in vitro medida por experimentos de unión de radioligando al receptor CRTH2.

40 Además, la mejora de la actividad es muy específica para el grupo de compuestos de fórmula general (I). Los compuestos relacionados de forma aún más próxima con los compuestos divulgados específicamente en el documento WO-A-2005/044260 no tienen estas propiedades favorables. Por ejemplo, los análogos de fórmula general (I) en los que el grupo SO₂R no está en una posición del anillo de piridina adyacente al resto de enlace de metileno que está unido a la posición 3 del esqueleto de indolilo son menos activos en pruebas de cambio de forma de los eosinófilos en sangre completa in vitro.

45 En la presente memoria descriptiva "alquilo C₁-C₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada saturada que tiene de uno a seis átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con un o más sustituyentes halo y/o con uno o más grupos cicloalquilo C₃-C₈. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, n-hexilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, metilenciclopropilo, metilenciclobutilo, metilenciclobutilo y metilenciclopentilo.

50 El término "alquilo C₁-C₁₈" tiene un significado similar al anterior, excepto porque se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada saturada que tiene de uno a dieciocho átomos de carbono.

En la presente memoria descriptiva, "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado que tiene de tres a ocho átomos de anillo y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 4-fluorociclohexilo.

5 En la presente memoria descriptiva, "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillo con carácter aromático que tiene desde 5 hasta 14 átomos de anillo y que contiene hasta tres anillos. Cuando un grupo arilo contiene más de un anillo, no todos los anillos han de ser de carácter totalmente aromáticos. Son ejemplos de restos aromáticos el benceno, el naftaleno, el indano y el indeno.

En el contexto de la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo con carácter aromático que tiene desde 5 hasta 14 átomos de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y que contiene hasta tres anillos. Cuando un grupo heteroarilo contiene más de un anillo, no todos los anillos han de ser de carácter totalmente aromáticos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridina, pirimidina, indol, benzofurano, bencimidazol e indoleno.

Las sales farmacéutica y veterinariamente aceptables apropiadas de los compuestos de fórmula general (I) incluyen sales de adición básicas tales como sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, cinc, magnesio y otros metales, así como colina, dietanolamina, etanolamina, etil diamina, megluminay otras sales de adición básicas bien conocidas como se resume en Paulekuhn et al., (2007) J. Med. Chem. 50: 6665-6672 y/o conocidas por los expertos en la técnica.

Las sales que no son farmacéutica o veterinariamente aceptables pueden tener valor como intermedios.

Los profármacos son cualquier compuesto unido covalentemente que libera el fármaco original activo de acuerdo con la fórmula general (I) in vivo. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres de alquilo de los compuestos de fórmula general (I), por ejemplo, los ésteres de fórmula general (II) que figuran a continuación.

30 En compuestos de fórmula general (I) particularmente adecuados, el grupo fenilo R¹ no está sustituido o está sustituido con un único sustituyente halo, normalmente flúor o cloro, que por lo general está en la posición 4 del grupo fenilo R¹.

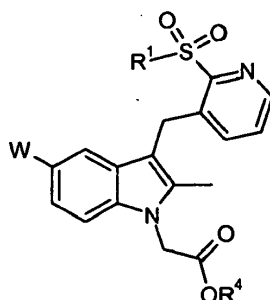
Son compuestos de la invención particularmente activos:

35 ácido (3-[[2-(bencenosulfonil)piridin-3-il]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético;

ácido [5-fluoro-3-({2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-acético;

40 ácido [3-({2-[(4-clorobenceno)sulfonil]piridin-3-il}metil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético.

Compuestos de fórmula general (II):



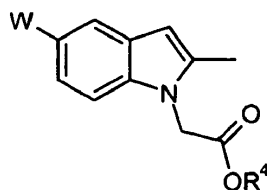
II

45 en la que W y R¹ son como se define para la fórmula general (I); y

R⁴ es alquilo C₁-C₆ o bencilo;

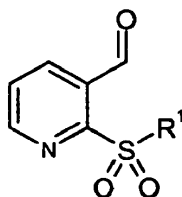
50 se pueden usar en un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (II) con una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de litio. La reacción se puede producir en un disolvente acuoso o un disolvente orgánico o una mezcla de los dos. Un disolvente típico usado para la reacción es una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

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



III

5 en la que W es como se define en la fórmula general (I) y R⁴ es como se define en la fórmula general (II); por reacción con un aldehído de fórmula general (IV):

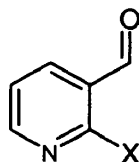


(IV)

10 en la que R¹ es como se define para la fórmula general (I). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de trimetilsililtriflato (TMSOTf) en un disolvente orgánico no polar y a temperatura reducida, por ejemplo, de -5 a 10 °C, típicamente 0 °C. Después, se reduce el producto intermedio, por ejemplo, con un trialquilsilano tal como trietilsilano.

15 Los procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general (III) son conocidos por los expertos en la técnica y, en general, implican alquilación del derivado de 5-halo-indol en la posición 1 con un derivado de alfa-bromoacetato o un agente alquilante relacionado. Los derivados de 5-halo-indol o están disponibles fácilmente o se pueden preparar por procedimientos conocidos.

20 Los compuestos de fórmula general (IV) se pueden preparar por la reacción de un compuesto de fórmula general (V):



(V)

25 en la que X es un grupo saliente tal como halo, especialmente flúor o cloro; con un compuesto de fórmula general (VI):



30 en la que R¹ es como se define para la fórmula general (I).

La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico polar tal como DMSO a temperatura elevada, típicamente a temperatura de reflujo, durante un periodo prolongado, por ejemplo, de 48 a 120 horas.

35 Los compuestos de fórmula general (V) y (VI) están disponibles comercialmente.

Los compuestos de fórmula general (I) son antagonistas del receptor CRTH2 y, por lo tanto, son útiles en un procedimiento para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la PGD₂ u otros agonistas en el receptor CRTH2, procedimiento que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad adecuada de un compuesto de fórmula general (I).

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

Además, también se proporciona el uso de un compuesto de fórmula general (I) en la preparación de un agente para el tratamiento o la prevención de enfermedades y afecciones mediadas por agonistas del receptor CRTH2, en particular la PGD₂.

5 Los compuestos son particularmente eficaces cuando se usan para el tratamiento o la prevención del asma alérgica, la rinitis alérgica perenne, la rinitis alérgica estacional, la dermatitis atópica, la hipersensibilidad por contacto (incluida la dermatitis por contacto), la conjuntivitis, la conjuntivitis especialmente alérgica, la queratoconjuntivitis primaveral y la queratoconjuntivitis atópica, la bronquitis eosinófila, las alergias alimentarias, la gastroenteritis eosinófila, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, la mastocitosis y también otras enfermedades mediadas por la PGD₂, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como el síndrome de hiper IgE y el lupus sistémico eritematoso, la psoriasis, el acné, la esclerosis múltiple, los rechazos de aloinjerto, el daño por reperfusión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la artrosis y enfermedades fibróticas provocadas/exacerbadas por respuestas inmunitarias de Th2, por ejemplo, la fibrosis pulmonar idiopática y las cicatrices hipertróficas.

Los compuestos de fórmula general (I) se deben formular de manera apropiada en función de las enfermedades o afecciones que se necesita que traten.

20 Por lo tanto, en otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) junto con un excipiente o vehículo farmacéutico. También pueden estar presentes otros materiales activos, según se considere apropiado o aconsejable para la enfermedad o afección que se está tratando o evitando.

25 El vehículo o, si hay más de uno presente, cada uno de los vehículos, deben ser aceptables en el sentido de que sean compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor.

30 Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, bronquial (inhalaado), tópica (incluidos colirios y vía bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) y se pueden preparar por cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de la farmacia.

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

35 La composición se puede preparar combinando el agente activo definido anteriormente con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan combinando de forma íntima y uniforme el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, conformando el producto. La invención se extiende a procedimientos para preparar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) junto con o combinado con un vehículo excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable.

40 Las formulaciones para administración oral de la presente invención se pueden presentar como: unidades discretas tales como cápsulas, sobre o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del agente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión del agente activo en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite; o como una embolada, etc.

50 Para composiciones para administración oral (p. ej., comprimidos y cápsulas), el término "vehículo aceptable" incluye vehículos tales como excipientes comunes, p. ej., agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona (povidona), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa y almidón; cargas y vehículos, por ejemplo, almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro de sodio y ácido algínico; y lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de sodio y otros estearatos metálicos, estearato de glicerol, ácido esteárico, fluido de silicona, talco, ceras, aceites y sílice coloidal. También se pueden usar agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria, aroma de cereza y similares. Puede ser deseable añadir un agente colorante para hacer que la forma farmacéutica se fácil de identificar. Los comprimidos también se pueden recubrir por procedimientos bien conocidos en la técnica.

60 Un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el agente activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente los comprimidos se pueden recubrir o grabar y se pueden formular para que proporcionen una liberación lenta o controlada del agente activo.

65

Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen pastilla para chupar que comprenden en agente activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el agente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el agente activo en un vehículo líquido adecuado.

Para la aplicación tópica en la piel, se pueden preparar compuestos de fórmula general (I) en una crema, pomada, jalea, solución o suspensión, etc. Las formulaciones en crema o pomada que se pueden usar para el fármaco son formulaciones convencionales bien conocidas en la técnica, por ejemplo, como se describe en manuales estándar de farmacia tales como la Farmacopea Británica.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar para el tratamiento de las vías respiratorias por administración nasal, bronquial o bucal de, por ejemplo, aerosoles o pulverizadores que pueden dispersar el ingrediente activo farmacológico en forma de un polvo o en forma de gotas de una solución o suspensión. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas con propiedades de dispersión de polvo contienen, además del ingrediente activo, un propulsor líquido con un punto de ebullición inferior a la temperatura ambiente y, si se desea, adyuvantes tales como tensioactivos o diluyentes líquidos o sólidos no iónicos o aniónicos. Las composiciones farmacéuticas en las que el ingrediente activo farmacológico está en solución contienen, además de esto, un propulsor adecuado y, además, en caso necesario, otro disolvente y/o estabilizador. En lugar del propulsor, también se puede usar aire comprimido, pudiéndose producir según sea necesario por medio de una compresión adecuada y un dispositivo de expansión.

En general, las formulaciones parenterales serán estériles.

Típicamente, la dosis del compuesto será de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg; con el fin de mantener la concentración de fármaco en el plasma a una concentración eficaz para inhibir la PGD₂ en el receptor CRTH2. La cantidad precisa de un compuesto de fórmula general (I) que es terapéuticamente eficaz y la vía por la que mejor se administra dicho compuesto las determina con facilidad un experto en la técnica al comparar la concentración en sangre del agente con la concentración necesaria para obtener un efecto terapéutico.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar en combinación con uno o más agentes activos que son útiles en el tratamiento de las enfermedades y afecciones enumeradas anteriormente, aunque estos agentes activos no son necesariamente inhibidores de la PGD₂ en el receptor CRTH2.

Por lo tanto, la composición farmacéutica descrita anteriormente puede contener adicionalmente uno o más de estos agentes activos.

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

Estos agentes activos adicionales pueden ser otros antagonistas del receptor CRTH2 o pueden tener un modo de acción completamente diferente. Incluyen tratamientos existentes para enfermedades alérgicas y otras inflamatorias que incluyen:

Tosilato de Suplatast y compuestos similares;

Agonistas del receptor adrenérgico β_2 tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol o metilxantinas tales como la teofilina y la aminofilina, estabilizadores de mastocitos tales como el cromoglicato de sodio o antagonistas de receptores muscarínicos tales como el tiotropio;

Antihistamínicos, por ejemplo, antagonistas del receptor de histaminas H₁ tales como loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina o antagonistas del receptor H₄;

Agonistas del receptor adrenérgico α_1 y α_2 tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina y clorhidrato de etilnorepinefrina;

Moduladores de la función de receptores de quimiocinas, por ejemplo, CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C) o CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C;

Antagonistas de leucotrienos tales como montelukast y zafirlukast

5 Inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos tales como inhibidores de la 5-lipoxigenasa o inhibidores de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tales como zileuton, ABT-761, fenleuton, tepoxalin, Abbott-79175, N-(5-sustituidas)-tiofeno-2-alkilsulfonamidas, 2,6-di-terc-butilfenol hidrazonas, metoxitetrahidropiranos tales como ZD2138, SB-210661, compuestos de piridinil-sustituido-2-cianonaftaleno tales como L-739010, compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746530, compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886 y BAY x 1005;

10 Inhibidores de fosfodiesterasas, incluidos inhibidores de PDE4 tales como roflumilast;

Tratamientos de anticuerpos anti-IgE tales como omalizumab;

Antiinfecciosos tales como ácido fusídico (en particular para el tratamiento de la dermatitis atópica);

15 Antifúngicos tales como clotrimazol (en particular para el tratamiento de la dermatitis atópica);

Inmunodepresores tales como tacrolímús y, en particular, pimecrolímús en el caso de enfermedades inflamatorias de la piel o, de forma alternativa, FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato;

20 Agentes de inmunotratamiento, incluido del inmunotratamiento con alérgenos tal como Grazax;

Corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, fuorato de mometasona y fuorato de fluticasona, fármacos que promueven la respuesta de citocinas Th1 tales como interferones, TNF o GM-CSF.

25 Los antagonistas de CRTH2 también se pueden combinar con tratamientos que están en desarrollo para indicaciones inflamatorias que incluyen:

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

30 Fármacos que modulan la producción de citocinas tales como inhibidores de la enzima convertidora de TNF α (TACE), anticuerpos monoclonales anti-TNF, moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF, inhibidores de otras isoformas de TNF, inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2 tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefanámico, indometacina, sulindac y apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como la aspirina; inhibidores de COX-2 tales como meloxicam, celecoxib, fofecoxib, valdecoxib y etoricoxib, metotrexato de dosis baja, lefunomida, ciclosonida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral;

40 Fármacos que modulan la actividad de la citocinas Th2 IL-4 e IL-5 tal como bloqueando anticuerpos monoclonales y receptores solubles;

Agonistas de PPAR- γ tales como rosiglitazona; o con

45 Anticuerpos anti-RSV tales como Synagis (palivizumab) y agentes que se pueden usar para tratar infecciones por rinovirus en el futuro, p. ej., interferón alfa, interferón beta u otros interferones.

50 En otro aspecto más de la invención, se proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula general (I) y uno o más de los agentes enumerados anteriormente como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la acción de la PGD₂ en el receptor CRTH2.

55 En otro aspecto más de la invención, se proporciona un kit para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la acción de la PGD₂ en el receptor CRTH2 que comprende un primer recipiente que comprende un compuesto de fórmula general (I) y un segundo recipiente que comprende uno o más de los agentes activos enumerados anteriormente.

A continuación, se describirá la invención con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

60 En el ejemplo 1, se obtuvieron los espectros de RMN de ¹H usando un espectrómetro Bruker Advance II que funcionaba a 300 MHz. Todas las señales se referenciaron con relación al disolvente prótico residual.

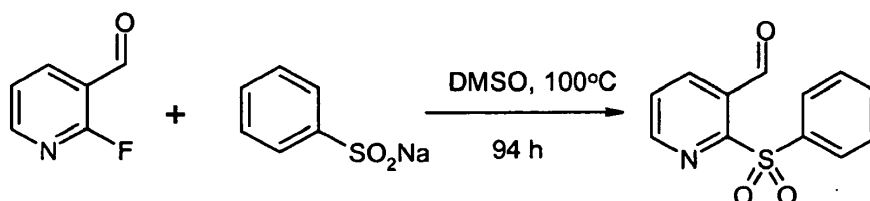
65 En los ejemplos 2 y 3, se tomaron los espectros de NMR en un espectrómetro Jeol JNM-GSX que funcionaba a 400 MHz para la adquisición de datos de RMN de ¹H y a 100 MHz para la adquisición de datos de RMN de ¹³C.

En el ejemplo 1, se realizó la HPLC-CAD-EM en un HPLC Gilson 321 con detección realizada por un ESA Corona CAD y un espectrómetro de masas Finnigan AQA que funcionaban en modo de ionización por electropulverización de iones positivos. La columna de HPLC era una Phenomenex Gemini C18 50x4,6 mm 3 μ , con un gradiente de fase móvil de entre 100 % 0,1 % de ácido fórmico en agua y 100 % 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo con un recorrido de 2,5 minutos, con un tiempo de recorrido total de 6,5 minutos. En algunos casos, se obtuvo solamente la EM usando el instrumento descrito anteriormente.

En los ejemplos 2 y 3, se realizó la HPLC en un HPLC Agilent 1050 con detección realizada por UV a 220 nm. La columna de HPLC era una YMC-Pack, ODS-A 150x4,6 mm 5 μ , con un gradiente de fase móvil de entre 100 % - 0,01 % de ácido trifluoroacético en agua y 100 % - 0,01 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo con un recorrido de 16 minutos, con un tiempo total de recorrido de 21 minutos.

Ejemplo 1: Preparación de ácido (3-[[2-(bencenosulfonil)piridin-3-il]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético (compuesto 1)

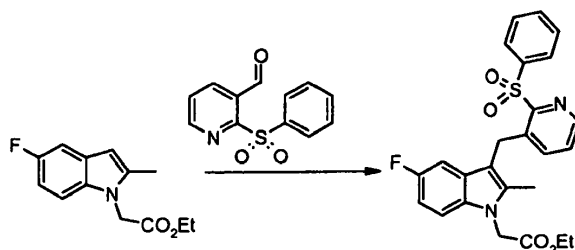
2-bencenosulfonil)isonicotinaldehído



A una suspensión agitada de sal sódica de ácido bencenosulfínico (9,36 g, 0,057 mol) en DMSO (45 ml), se le añadió 2-fluoro-3-piridincarboxaldehído (5,20 ml, 0,052 mol). Se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 94 horas. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo de nuevo la acuosa con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexanos 0:100 a 60:40 v/v para obtener 6,56 g (51 %) de compuesto del título (**CLEM TR** = 5,63 min, MH⁺ 248).

RMN de ¹H (DMSO): 10,89 (1H, d, J 0,68 Hz), 8,82 (1H, dd, J 1,7, 4,7 Hz), 8,32 (1H, dd, J 1,7, 7,9 Hz), 8,08-8,02 (2H, m), 7,85 (1H, dd, J 7,9, 0,7 Hz), 7,81 (1H, dt, J 1,3, 7,5 Hz), 7,73-7,65 (2H, m).

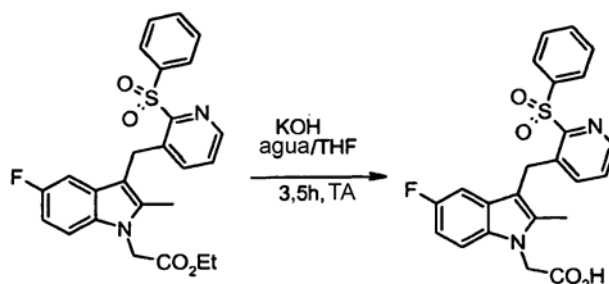
Éster etílico de ácido [3-(2-bencenosulfonil-piridin-3-ilmetil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il]-acético



Se añadió una solución de éster etílico de ácido (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético (0,95 g, 4,04 mmol), preparado como se describe en el ejemplo 1 del documento WO/2006/092579 y 2-(bencenosulfonil)isonicotinaldehído (1,0 g, 4,04 mmol) en diclorometano seco (45 ml), lentamente durante 5 minutos a una solución agitada de TMSOTf (1,46 ml, 8,08 mmol) en diclorometano seco (12,5 ml) enfriada hasta 0 °C en N₂. Se agitó esta mezcla durante 15 minutos y se añadió trietililano (1,94 ml, 12,12 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h 30 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se desactivó mediante la adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Se extrajo la mezcla bifásica resultante con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexanos 0:100 a 60:40 v/v para obtener 1,21 g (64 %) de compuesto del título (**CLEM TR** = 6,63 min, MH⁺ 466,8).

RMN de ¹H (CDCl₃): 8,38 (1H, dd, J 1,6, 4,5 Hz), 8,14-8,07 (2H, m), 7,67 (3H, ddt, J 1,3, 27,7, 7,4 Hz), 7,40-7,34 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J 4,6, 7,9 Hz), 7,12 (1H, dd, J 4,2, 8,9 Hz), 6,90 (1H, dt, J 2,5, 9,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J 2,4, 9,5 Hz), 4,82 (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,24 (2H, c, J 7,2 Hz), 2,30 (3H, s), 1,29 (3H, t, J 7,2 Hz).

Ácido (3-[[2-(bencenosulfonil)piridin-3-il]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético (compuesto 1)

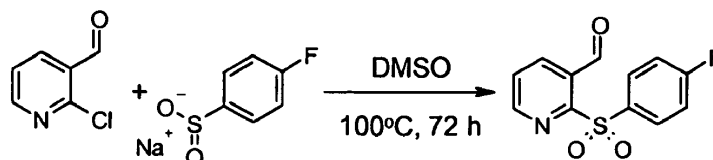


A una solución agitada de éster etílico de ácido [3-(2-bencenosulfonil-piridin-3-ilmetil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il]-acético (1,20 g, 2,56 mmol) en THF (26 ml) se le añadió una solución de hidróxido de potasio (0,43 g, 7,68 mmol) en agua (9 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se retiró el THF a vacío y se acidificó la capa acuosa restante con HCl acuoso (0,1 M, 25 ml). Se recogió el producto por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para obtener 1,12 g (100 %) de compuesto del título (**CLEM TR**= 4,58 min, M^+ -H 437,2).

RMN de ^1H (DMSO): 8,41-8,27 (1H, m), 8,06-7,91 (2H, m), 7,84-7,62 (3H, m), 7,50-7,31 (3H, m), 6,93-6,78 (2H, m), 4,99 (2H, s), 4,55 (2H, s), 2,27 (3H, s).

Ejemplo 2 - Preparación de ácido [5-fluoro-3-({2-[(4-fluorobenceno)sulfonil]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-acético (compuesto 2)

2-(4-fluorobencenosulfonil)-piridin-3-carboxaldehído

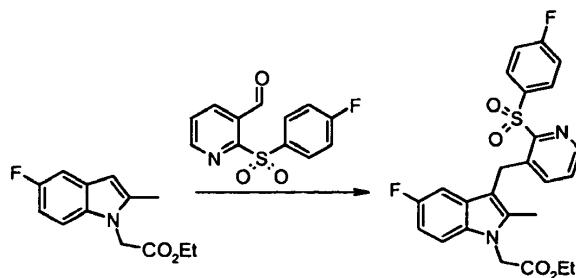


Se disolvieron 2-cloro-3-piridincarboxaldehído (4,04 g, 2,86 mmol) y sal sódica de ácido 4-fluorobencenosulfónico (5,73 g, 3,14 mmol) en DMSO (100 ml) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 72 h en nitrógeno. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron hasta sequedad para obtener 7,89 g de producto en bruto. Se pre-absorbió el compuesto en bruto sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna con succión de lecho seco, eluyendo con heptano usando un gradiente de EtOAc, para obtener 4,14 g (41 %) del producto deseado como un sólido amarillo (placas) (PF = 131-131,3 °C; IR = 1691 cm^{-1} ; HPLC = 7,21 min >99 %).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3): 7,23-7,29 (2H, m) 7,60 (1H, dd) 8,05-8,10 (2H, m) 8,37 (2H, dd) 8,67 (1H, dd) 11,1 (1H, s).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 116,6 (d) 116,8 (d) 127,3 (d) 130,7 (s) 132,6 (d) 134,0 (s) 137,9 (d) 152,5 (s) 159,7 (s) 165,1 (s) 167,7 (s) 188,5 (d).

Éster etílico de ácido [5-fluoro-3-({2-[(4-fluorobencenosulfona)]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-acético



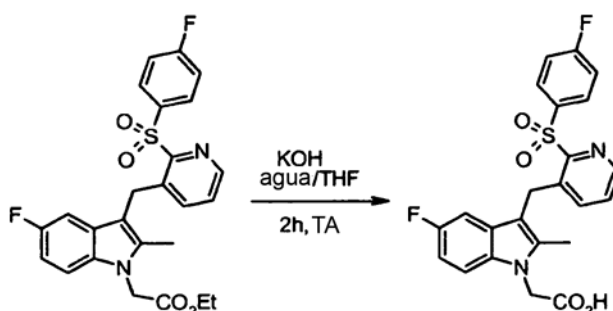
Se añadió una solución de éster etílico de ácido (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético (1,0 g, 4,4 mmol) y 2-(4-fluorobencenosulfonil)-piridin-3-carboxaldehído (1,13 g, 4,3 mmol) en DCM seco (50 ml) durante 5-10 min a una solución agitada de TMSOTf en DCM seco (15 ml) a 0 °C. Se envejeció la mezcla durante 15 min antes de la adición de trietilsilano puro (2,05 ml, 12,8 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla durante otras 15 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se desactivó la reacción por la adición gota a gota de solución saturada de NaHCO_3 .

(10 ml) y se extrajo la mezcla bifásica con DCM (2x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml, después se secaron (MgSO_4) y se evaporaron hasta sequedad. Se repitió la reacción en una escala idéntica y se purificaron los dos materiales en bruto por separado. Los materiales de reacción en bruto se purificaron por cromatografía en columna usando heptano y un gradiente de acetato de etilo para obtener 0,90 g (43 %) y 1,50 g (72 %) del compuesto deseado como un sólido morado pálido y un sólido marrón, respectivamente, de purezas diferentes (96,0 % y 94,5 % por HPLC) (PF = 150,5-151,5 °C, IR = 1751 cm^{-1} ; HPLC = 12,24 min).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1,26 (3H, t), 2,29 (3H, s), 4,22 (2H, c), 4,62 (2H, s), 4,80 (2H, s), 6,79 (1H, dd), 6,86 (1H, ddd), 7,10 (1H, dd), 7,19 (1H, dd), 7,23-7,28 (2H, m), 7,36 (1H, dd), 8,05-8,11 (2H, m), 8,29 (1H, dd).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 10,4 (c), 14,2 (c), 25,3 (t), 45,2 (t), 61,9 (t), 103,4 (d), 103,6 (d), 108,0 (s), 108,1 (s), 109,1 (d), 109,2 (d), 109,5 (d), 109,8 (d), 116,2 (d), 116,4 (d), 127,0 (d), 128,5 (s), 128,6 (s), 132,2 (d), 132,3 (d), 133,3 (s), 135,1 (s), 136,4 (s), 136,6 (s), 139,4 (d), 146,2 (d), 156,2 (s), 157,0 (s), 159,4 (s), 164,7 (s), 167,3 (s), 168,6 (s).

15 Ácido [5-fluoro-3-({2-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-acético (compuesto 2)



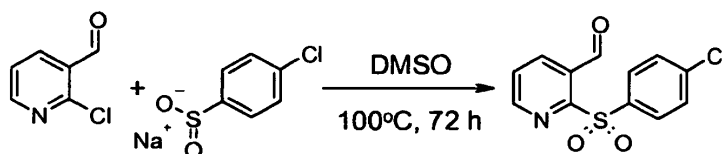
Se disolvió KOH (0,34 g, 5,94 mmol) en agua (7 ml) y se añadió a una solución agitada enérgicamente de éster etílico de ácido [5-fluoro-3-({2-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]piridin-3-il}metil)-2-metilindol-1-il]-acético (0,96 g, 1,98 mmol) en THF (21 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. Se realizó un seguimiento de la reacción por CCF y CLEM. Después de 2 h, se retiró el disolvente a vacío antes de ajustar el pH hasta 1,5 usando solución de HCl 0,1 M. Se agitó enérgicamente el precipitado durante 15 min antes de aislarlo por filtración con succión. Se lavó el sólido recogido con agua y después MTBE, se dejó secar al aire y después se secó a vacío a 50 °C para obtener 870 mg (97 %) de producto como un sólido rosa (PF = 125-126 °C; IR = 1729 cm^{-1} ; HPLC = 10,80 min 99,3 %).

RMN de ^1H (400 MHz; DMSO): 2,29 (3H, s), 4,56 (2H, s), 4,97 (2H, s), 6,85-6,91 (2H, m), 7,37-7,7,45 (2H, m), 7,47 (1H, dd), 7,51-7,57 (2H, m), 8,06-8,15 (2H, m), 8,36 (1H, dd).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO): 10,5 (c), 25,0 (t), 45,5 (t), 102,7 (d), 102,9 (d), 107,7 (s), 107,8 (s), 108,8 (d), 109,1 (d), 110,9 (d), 111,0 (d), 117,1 (d), 117,3 (d), 128,1 (d), 128,2 (d), 128,3 (d), 132,7 (d), 132,8 (d), 133,8 (d), 135,5 (s), 136,8 (s), 138,1 (s), 140,4 (d), 147,0 (d), 155,9 (s), 156,6 (s), 158,9 (s), 164,6 (s), 167,1 (s), 171,1 (s).

35 **Ejemplo 3 - Preparación de ácido [3-({2-[(4-clorobenceno)sulfonyl]piridin-3-il}metil)-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético (compuesto 3)**

2-(4-clorobencenosulfonyl)-piridin-3-carboxaldehído



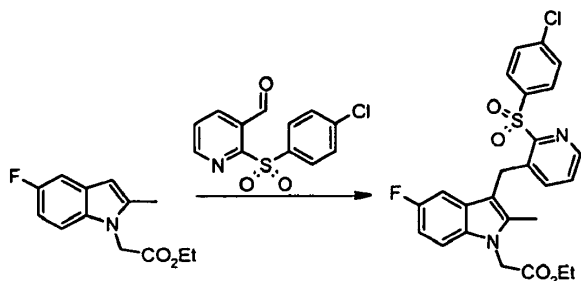
Se disolvieron 2-cloro-3-piridincarboxaldehído (5,0 g, 35,0 mmol) y sal sódica de ácido 4-clorobencenosulfónico (7,75 g, 38,8 mmol) en DMSO (120 ml) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 72 h en nitrógeno. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron hasta sequedad para obtener 8,1 g de material en bruto. Se pre-absorbió el compuesto en bruto sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna con succión de lecho seco, eluyendo con heptano usando un gradiente de EtOAc, para obtener 4,62 g (61%) del producto deseado como un sólido pulverulento blanco (PF = 100,5-101 °C; IR = 1698 cm^{-1} ; HPLC = 8,00 min >99 %).

RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3): 7,56 (1H, dd) 7,60 (1H, dd) 7,99 (1H, dd) 8,38 (1H, dd) 8,67 (1H, dd) 11,1 (1H, s).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 127,3 (d) 129,6 (d) 130,8 (s) 131,1 (d) 136,5 (s) 138,0 (d) 141,4 (s) 152,5 (d) 159,5 (s) 188,4 (d).

5

Éster etílico de ácido [3-({2-[4-clorobenceno]sulfonil}piridin-3-il)metil]-5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético

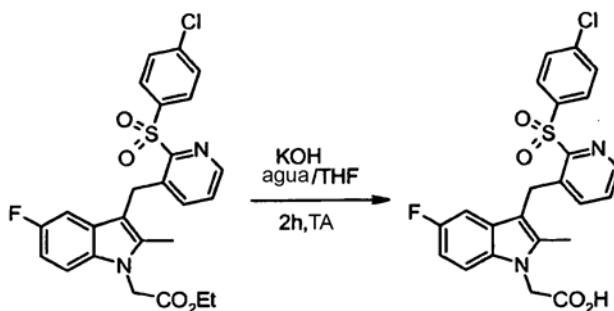


10 Se añadió una solución de éster etílico de ácido (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético (1,0 g, 4,25 mmol) y 2-(4-clorobencenosulfonil)-piridin-3-carboxaldehído (1,19 g, 4,22 mmol) en DCM seco (50 ml) durante 5-10 min a una solución agitada de TMSOTf en DCM seco (15 ml) a 0 °C. Se envejeció la mezcla durante 15 min antes de la adición de trietilsilano puro (2,05 ml, 12,7 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla durante otras 15 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se desactivó la reacción por la adición gota a gota de solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y se extrajo la mezcla bifásica con DCM (2x 50ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (50 ml, después se secaron (MgSO_4) y se evaporaron hasta sequedad. Se repitió la reacción en una escala idéntica y se combinaron los dos productos en bruto. Se purificó el material de reacción en bruto por cromatografía en columna usando heptano y un gradiente de EtOAc para obtener 1,80 g (42 %) del compuesto deseado como un sólido naranja pálido (PF = 124,6-124,9°C; IR = 1741 cm^{-1} ; HPLC = 12,75 min >97,3 %).

20 RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3): 1,26 (3H, t) 2,29 (3H, s) 4,20 (2H, c) 4,62 (2H, s) 4,80 (2H, s) 6,80 (1H, dd) 6,87 (1H, ddd) 7,10 (1H, dd) 7,19 (1H, dd) 7,37 (1H, dd) 7,54 (2H, dd) 8,00 (2H, dd) 8,28 (1H, dd).

25 RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 10,4 (c) 14,3 (c) 25,3 (t) 45,2 (t) 61,9 (t) 103,4 (d) 103,6 (d) 108,0 (s) 108,1 (s) 109,2 (d) 109,2 (d) 109,5 (d) 109,8 (d) 127,0 (d) 128,5 (s) 128,6 (s) 129,3 (d) 130,8 (d) 133,3 (s) 136,4 (s) 136,6 (s) 137,6 (s) 139,4 (d) 140,5 (s) 146,2 (d) 156,1 (s) 157,0 (s) 159,4 (s) 168,6 (s).

Ácido [3-({2-[4-clorobenceno]sulfonil}piridin-3-il)metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético (compuesto 3)

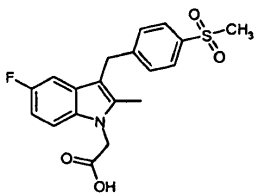
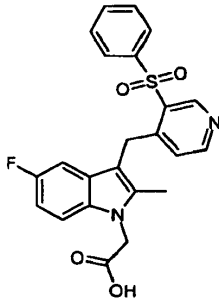
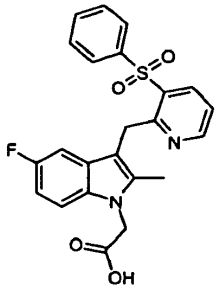
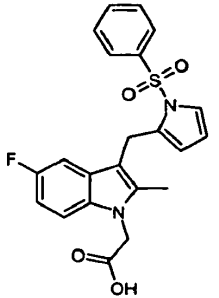
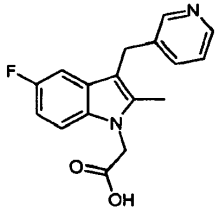


30 Se disolvió KOH (0,60 g, 10,7 mmol) en agua (14 ml) y se añadió a una solución agitada enérgicamente de éster etílico de ácido [3-({2-[4-clorobenceno]sulfonil}piridin-3-il)metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético (1,17 g, 3,49 mmol) en THF (40ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. Se realizó un seguimiento de la reacción por CCF y CLEM. Después de 2 h, se retiró el disolvente a vacío antes de ajustar el pH hasta 1,5 usando solución de HCl 0,1 M. Se agitó enérgicamente el precipitado durante 15 min antes de aislarlo por filtración con succión. Se lavó el sólido recogido con agua y después MTBE, se dejó secar al aire y después se secó a vacío a 50 °C para obtener 1,31 g (78%) de compuesto del título como un sólido rosa (PF = 125,2-126 °C; IR = 1729 cm^{-1} ; HPLC = 11,37min > 99 %).

40 RMN de ^1H (400 MHz; DMSO): 2,29 (3H, s) 4,56 (2H, s) 4,96 (2H, s) 6,85-6,91 (2H, m) 7,39 (1H, dd) 7,44 (1H, dd) 7,49 (1H, dd) 7,76-7,79 (2H, m) 8,00-8,8,03 (2H, m) 8,36 (1H, dd).

45 RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO): 10,5 (c) 25,0 (t) 45,6 (t) 102,7 (d) 102,9 (d) 107,6 (s) 107,7 (s) 108,8 (d) 109,0 (d) 110,9 (d) 111,0 (d) 128,1 (d) 130,0 (d) 131,4 (d) 133,9 (d) 136,9 (s) 138,1 (d) 139,8 (s) 140,5 (s) 147,1 (d) 155,7 (s) 156,5 (s) 158,9 (s) 171,1 (s).

En los ejemplos siguientes, se probaron los compuestos 1 a 3 frente a los siguientes compuestos de comparación:

Comp.	Nombre	Estructura
A	Ácido [3-(4-metilsulfonil-bencil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il]-acético	
B	Ácido [3-(3-bencenosulfonil-piridin-4-ilmetil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il]-acético	
C	Ácido [3-(3-bencenosulfonil-piridin-2-ilmetil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il]-acético	
D	Ácido [3-(1-bencenosulfonil-1H-pirrol-2-ilmetil)-5-fluoro-2-metil-indol-1-il]-acético	
E	Ácido 5-fluoro-2-metil-3-(piridin-3-ilmetil)-indol-1-il)-acético	

- 5 Los compuestos B, C y E se prepararon usando un procedimiento análogo al usado para el compuesto 1. El compuesto A es el compuesto 17 del documento WO 2005/044260 y en el ejemplo 1 de ese documento se describe un procedimiento para la preparación de este compuesto. El compuesto D es el compuesto 1 del documento WO 2006/095183 y en el ejemplo 1 de ese documento se describe un procedimiento para su preparación.

Ejemplo 4 - Medida de la actividad antagonista de CRTH2**Materiales y procedimientos**

5

Materiales

Se obtuvo medio de mono-poli disolución de Dainippon Pharmaceuticals (Osaka, Japón). Las microperlas Macs anti-CD16 eran de Miltenyi biotec (Bisley, Surrey). Se compraron placas ChemoTx de Neuroprobe (Gaithersburg, MD). Se obtuvieron placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina de Greiner (Gloucestershire, EU). La [³H]PGD₂ era de Amersham Biosciences (Buckinghamshire, RU). Se compró [³H]SQ29548 de Perkin Elmer Life Sciences (Buckinghamshire, RU). Todos los demás reactivos se obtuvieron de Sigma-Aldrich (Dorset, RU), a menos que se indique lo contrario.

Procedimientos**Cultivo celular**

Se transfectaron células de ovario de hámster chino con receptores CRTH2 o DP (CHO/CRTH2 y CHO/DP) y se mantuvieron en cultivo en una atmósfera humedecida a 37 °C (al 5 % de CO₂) en medio esencial mínimo (MEM) complementado con suero fetal bovino al 10 %, glutamina 2 mM y 1 mg ml⁻¹ de G418 activa. Las células se pasaron cada 2-3 días. Para el ensayo de unión de radioligando, se prepararon las células en matraces de triple capa o en matraces cuadrados de 175 cm² (para preparación de membranas).

Preparación de membranas celulares

Se prepararon membranas a partir de células CHO/CRTH2 y CHO/DP o a partir de plaquetas (como fuente de receptores TP). Se lavaron células CHO cultivadas hasta la confluencia con PBS y se despegaron usando una solución de verseno (15 ml por matraz). En el caso de las células cultivadas en un matraz cuadrado de 175 cm², se recogieron por raspado en PBS. Se centrifugaron las suspensiones celulares (1.700 rpm, 10 min, 4 °C) y se resuspendieron en 15 ml de tampón (1xHBSS, complementado con HEPES 10 mM, pH 7,3). Después, se homogeneizaron las suspensiones celulares usando un Ultra Turrax en la configuración 4-6 durante 20 s. Se centrifugó el homogeneizado a 1.700 rpm durante 10 min y se recogió el sobrenadante y se centrifugó a 20.000 rpm durante 1 h a 4 °C. Se resuspendió el sedimento resultante en tampón y se almacenó a -80 °C en alícuotas de 200-500 µl. Se determinó la concentración de proteína por el procedimiento de Bradford (1976), usando seroalbúmina bovina como patrón. Se lavaron las plaquetas por centrifugación a 600xg durante 10 min y se resuspendieron en tampón de ensayo helado (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, glucosa 5 mM, NaCl 120 mM, indometacina 10 µM) y se centrifugaron directamente a 20.000 rpm durante 30 min a 4 °C. Se trató el sedimento resultante como se describe anteriormente.

40

Ensayos de unión de radioligando

Se realizaron experimentos de unión a [³H]PGD₂ (160 Ci/mmol) en membranas preparadas como se describe anteriormente. Se realizaron ensayos en un volumen final de 100 µl de tampón (1xHBSS/HEPES 10 mM, pH 7,3). Se preincubaron las membranas celulares (15 µg) a temperatura ambiente con concentraciones variables de ligando competitivo durante 15 min. Después, se añadió [³H]PGD₂ y se mantuvo la incubación durante una hora más a temperatura ambiente. Se terminó la reacción con la adición de 200 µl de tampón de ensayo helado a cada pocillo, seguido de una filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B usando un recogedor de células Unifilter (PerkinElmer Life Sciences) y seis lavados de 300 µl de tampón helado. Se secaron las placas Unifilter a temperatura ambiente durante al menos 1 h y se determinó la radioactividad retenida en los filtros en un contador Beta Trilux (PerkinElmer Life Sciences), tras la adición de 40 µl de líquido de centelleo Optiphase Hi-Safe 3 (Wallac). Se definió la unión inespecífica en presencia de PGD₂ no marcada 10 µM. Se realizaron los ensayos por duplicado.

50

Los resultados de los experimentos de unión de radioligando al CRTH2 se muestran en la tabla 1.

55

Tabla 1 - Datos de unión de radioligando (K_i en el receptor CRTH2).

Compuestos	K _i (nM)
Compuesto 1	2
Compuesto 2	2
Compuesto 3	7
Compuesto A	7

Compuestos	K _i (nM)
Compuesto B	1
Compuesto C	979
Compuesto D	1
Compuesto E	258

Los compuestos C y E se unen sólo muy débilmente al receptor CRTH2 y, por lo tanto, no se probaron adicionalmente.

5 **Ejemplo 5 - Ensayo de cambio de forma de los eosinófilos en sangre completa humana**

Se ensayaron los compuestos 1-3 para determinar su efecto sobre el cambio de forma de los eosinófilos inducido por la PGD₂ y se compararon con los compuestos de comparación A, B y D.

10 **Procedimientos**

Ensayo de cambio de forma en sangre completa

15 Se añadieron los compuestos (1 µl, 200 x concentración final) directamente a 200 µl de sangre completa, se mezclaron bien y se incubaron durante 15 min, a 37 °C, al 5 % de CO₂. Después de este tiempo, se fijó la forma de las células con la adición de 300 µl de tampón Cytofix™ (BD Biosciences), 15 min en hielo. Se añadieron 10 ml de tampón de lisis RBC a las células fijadas, se incubaron durante 5 min a temperatura ambiente y se centrifugaron a 300 x g durante 5 min. Se retiró el sobrenadante (que contenía glóbulos rojos lisados) y se repitió la etapa de lisis. Se resuspendieron los leucocitos en 250 µl de RPMI/FCS al 10 % y se analizó el cambio de forma por FACS. Se clasificaron los eosinófilos con base en su autofluorescencia y se contaron 2000 casos de eosinófilos por muestra. Se analizaron los datos por triplicado.

Los resultados del ensayo de cambio de forma de los eosinófilos se muestran en la tabla 2.

25 **Tabla 2 - Valores de CI₅₀ para el efecto de los compuestos de prueba sobre el cambio de forma de los eosinófilos inducido por PGD₂ 10 nM en sangre completa humana**

Compuesto	Valor (nM)
1	9
2	2,5
3	10
A	8
B	34
D	8

30 Los compuestos que son más adecuados para su uso como agentes farmacéuticos tienen un valor de CI₅₀ en la prueba de cambio de forma de los eosinófilos de aproximadamente 1 y 10 nM. Por lo tanto, aunque el compuesto B se une específicamente al receptor CRTH2 (tabla 1), no es un antagonista particularmente potente de CRTH2 en condiciones fisiológicas.

35 Cabe destacar en particular que los compuestos de comparación de estructura más próxima a la del compuesto 1 son los compuestos B y C. De estos, el compuesto C no se une específicamente al receptor CRTH2 y el compuesto B es mucho menos potente que el compuesto 1.

Ejemplo 6 - Estabilidad microsomal

40 Se determinó la estabilidad microsomal de los compuestos de prueba por el siguiente procedimiento.

Se incubó compuesto de prueba 1 micromolar con microsomas de hígado humano (concentración de proteína total de 0,3 mg/ml) durante 60 min. Se midió el porcentaje de compuesto de prueba restante en la muestra después de 1 hora con el fin de determinar la tasa de metabolismo del compuesto de prueba. Los resultados se muestran en la tabla 3, que da los resultados para dos experimentos y el valor medio obtenido.

45

Tabla 3 - Resultados de la prueba de estabilidad microsomal

Compuesto	Concentración de prueba (M)	Media de original restante (%)
1	1×10^{-6}	96
2	1×10^{-6}	98
B	1×10^{-6}	69
C	1×10^{-6}	90
D	1×10^{-6}	24

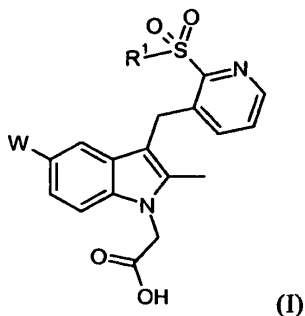
5 Los resultados presentados en la tabla 3 demuestran que después de 120 minutos, el 96 % del compuesto 1 y el 98 % del compuesto 2 están sin metabolizar en los microsomas de hígado humano. Esto se compara con valores del 69 % y el 90 %, respectivamente, para los compuestos B y C, que son regioisómeros del compuesto 1, y un valor de sólo el 24 % para compuesto D.

10 Por lo tanto, en resumen, los experimentos descritos en estos ejemplos demuestran que los compuestos C y E no se unen fuertemente al receptor CRTH2, el compuesto B es mucho menos activo que el compuesto 1 en el ensayo de cambio de forma de los eosinófilos en sangre completa y el compuesto D tiene una estabilidad baja en microsomas humanos, lo que limita su utilidad como agente farmacéutico. Los compuestos 1 a 3 son sorprendentemente activos como antagonistas de CRTH2 y sorprendentemente estables en comparación con compuestos con los que están relacionados estructuralmente de forma más próxima.

15 Además, los compuestos de la presente invención tienen perfiles farmacocinéticos in vivo significativamente mejorados en el perro en comparación con el compuesto A. Las semividas en plasma para los compuestos 1 y 2 eran de 3 y 5 horas, respectivamente, mientras que el compuesto A tenía una semivida de sólo 1 hora.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



5

en la que

W es flúor

10

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el sustituyente halo es flúor o cloro.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 2, en el que el sustituyente flúor o cloro está en la posición 4 del grupo fenilo R¹.

20

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionado de:

ácido (3-[[2-(bencenosulfonyl)piridin-3-il]metil]-5-fluoro-2-metilindol-1-il)-acético;

ácido [5-fluoro-3-{{2-[(4-fluorobenceno)sulfonyl]piridin-3-il}metil}-2-metilindol-1-il]-acético;

25

ácido [3-{{2-[(4-clorobenceno)sulfonyl]piridin-3-il}metil}-5-fluoro-2-metilindol-1-il]-acético.

5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se reivindica en reivindicación 1, procedimiento que comprende hacer reaccionar un éster de alquilo C₁-C₆ o bencilo del compuesto de fórmula general (I) con una base.

30

6. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en medicina.

7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones a 4 para su uso en el tratamiento o la prevención del asma alérgica, la rinitis alérgica perenne, la rinitis alérgica estacional, la dermatitis atópica, la hipersensibilidad por contacto (incluida la dermatitis por contacto), la conjuntivitis, la conjuntivitis especialmente alérgica, la queratoconjuntivitis primaveral y la queratoconjuntivitis atópica, la bronquitis eosinófila, las alergias alimentarias, la gastroenteritis eosinófila, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, la mastocitosis y también otras enfermedades mediadas por la PGD₂, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como el síndrome de hiper IgE y el lupus sistémico eritematoso, la psoriasis, el acné, la esclerosis múltiple, los rechazos de aloinjerto, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la artrosis y enfermedades fibróticas provocadas/exacerbadas por respuestas inmunitarias de Th2, por ejemplo, la fibrosis pulmonar idiopática y las cicatrices hipertróficas.

35

40

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 junto con un excipiente o vehículo farmacéutico.

45

9. Una composición como se reivindica en la reivindicación 8, formulada para administración oral, rectal, nasal, bronquial (inhalada), tópica (incluidos colirios y vía bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica).

50

10. Una composición como se reivindica en la reivindicación 7 o la reivindicación 8 que contiene uno o más agentes activos adicionales útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la PGD₂ u otros agonistas del receptor CRTH2.

11. Una composición como se reivindica en la reivindicación 10, en la que los agentes activos adicionales se seleccionan de:

- 5 Otros antagonistas de CRTH2;
- Tosilato de Suplatast y compuestos similares;
- 10 Agonistas del receptor adrenérgico β_2 tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol o metilxantinas tales como la teofilina y la aminofilina, estabilizadores de mastocitos tales como el cromoglicato de sodio o antagonistas de receptores muscarínicos tales como el tiotropio;
- 15 Antihistamínicos, por ejemplo, antagonistas del receptor de histaminas H_1 tales como loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina o antagonistas del receptor H_4 ;
- 20 Agonistas del receptor adrenérgico α_1 y α_2 tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina y clorhidrato de etilnorepinefrina;
- 25 Moduladores de la función de receptores de quimiocinas, por ejemplo, CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C) o CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C;
- Antagonistas de leucotrienos tales como montelukast y zafirlukast
- 30 Inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos tales como inhibidores de la 5-lipoxigenasa o inhibidores de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tales como zileuton, ABT-761, fenleuton, tepoxalin, Abbott-79175, N-(5-sustituidas)-tiofeno-2-alkilsulfonamidas, 2,6-di-terc-butilfenol hidrazonas, metoxitetrahidropiranos tales como ZD2138, SB-210661, compuestos de piridinil-sustituido-2-cianoftaleno tales como L-739010, compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746530, compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886 y BAY x 1005;
- 35 Inhibidores de fosfodiesterasas, incluidos inhibidores de PDE4 tales como roflumilast;
- Tratamientos de anticuerpos anti-IgE tales como omalizumab;
- Antiinfecciosos tales como ácido fusídico (en particular para el tratamiento de la dermatitis atópica);
- 40 Antifúngicos tales como clotrimazol (en particular para el tratamiento de la dermatitis atópica);
- Inmunodepresores tales como tacrolimús y, en particular, pimecrolimús en el caso de enfermedades inflamatorias de la piel o, de forma alternativa, FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato;
- 45 Agentes de inmunotratamiento, incluido del inmunotratamiento con alérgenos tal como Grazax;
- Corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, fuorato de mometasona y fuorato de fluticasona, fármacos que promueven la respuesta de citocinas Th1 tales como interferones, TNF o GM-CSF.
- 50 Los antagonistas de CRTH2 también se pueden combinar con tratamientos que están en desarrollo para indicaciones inflamatorias que incluyen:
- 55 Otros antagonistas de la PGD₂ que actúan en otros receptores tales como los antagonistas de DP;
- Fármacos que modulan la producción de citocinas tales como inhibidores de la enzima convertidora de TNF (TACE), anticuerpos monoclonales anti-TNF, moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF, inhibidores de otras isoformas de TNF, inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2 tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefanámico, indometacina, sulindac y apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como la aspirina; inhibidores de COX-2 tales como meloxicam, celecoxib, fofecoxib, valdecoxib y etoricoxib, metotrexato de dosis baja, lefunomida, ciclesonida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral;
- 60

Fármacos que modulan la actividad de la citocinas Th2 IL-4 e IL-5 tal como bloqueando anticuerpos monoclonales y receptores solubles;
Agonistas de PPAR tales como rosiglitazona; o con

5 Anticuerpos anti-RSV tales como Synagis (palivizumab) y agentes que se pueden usar para tratar infecciones por rinovirus en el futuro, p. ej., interferón alfa, interferón beta u otros interferones.

10 12. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 que comprende poner un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 junto con o en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable.

15 13. Un producto que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más de los agentes enumerados en la reivindicación 11 como una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la acción de la PGD₂ u otros agonistas del receptor CRTH2, en el que la enfermedad o afección se selecciona de asma alérgica, la rinitis alérgica perenne, la rinitis alérgica estacional, la dermatitis atópica, la hipersensibilidad por contacto (incluida la dermatitis por contacto), la conjuntivitis, la conjuntivitis especialmente alérgica, la queratoconjuntivitis primaveral y la queratoconjuntivitis atópica, la bronquitis eosinófila, las alergias alimentarias, la gastroenteritis eosinófila, la
20 enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, la mastocitosis y también otras enfermedades mediadas por la PGD₂, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como el síndrome de hiper IgE y el lupus sistémico eritematoso, la psoriasis, el acné, la esclerosis múltiple, los rechazos de aloinjerto, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la artrosis y enfermedades fibróticas provocadas/exacerbadas por respuestas inmunitarias de Th2, por ejemplo, la fibrosis
25 pulmonar idiopática y las cicatrices hipertróficas.