

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 022**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2006 E 06775085 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 1915372**

54 Título: **Derivados de indol como antagonistas del receptor CRTH2**

30 Prioridad:

12.08.2005 US 708043 P

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

17.02.2014

73 Titular/es:

**MERCK FROSST CANADA INC. (100.0%)
16711 TRANS-CANADA HIGHWAY
KIRKLAND, QUEBEC H9H 3L1, CA**

72 Inventor/es:

WANG, ZHAOYIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 443 022 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

Derivados de indol como antagonistas del receptor CRTH2

5 **Antecedentes de la invención**

La prostaglandina D₂ (PGD₂) es un metabolito de ciclooxigenasa del ácido araquidónico. La liberan los mastocitos y las células TH2 en respuesta a un desafío inmunológico, y se ha visto implicada en el desempeño de papeles en diferentes sucesos fisiológicos tales como el sueño y las respuestas alérgicas.

10 Los receptores de la PGD₂ incluyen el receptor "DP", la molécula quimioattractora similar a receptor expresada en células TH2 ("CRTH2"), y el receptor "FP". Estos receptores son receptores acoplados a proteína G activados por PGD₂. El receptor CRTH2 y su expresión de diferentes células incluyendo células T cooperadoras humanas, basófilos, y eosinófilos se describe en Abe, et al., Gene 227:71-77, 1999, Nagata, et al., FEBS Letters 459:195-199, 1999, y Nagata, et al., The Journal of Immunology 162:1278-1286, 1999, describe el receptor CRTH2. Hirai, et al., J. Exp. Med. 193:255-261, 2001, indica que CRTH2 es un receptor de PGD₂.

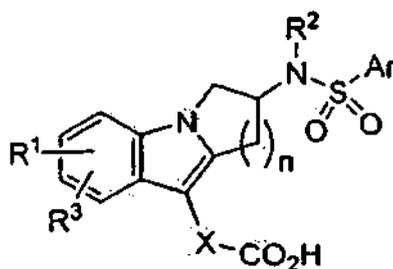
15 Ulven y Kostenis, J. Med. Chem., 2005, 48(4):89-7-900 informan de la síntesis de análogos de ramatrobán que son potentes y selectivos antagonistas de CRTH2. También se informa de antagonistas de CRTH2 en el documento de Solicitud Publicada de PCT WO2003/097598.

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona nuevos compuestos que son antagonistas del receptor CRTH2. Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de diversos trastornos y enfermedades mediados por prostaglandinas; por lo tanto, se desvela un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas usando los nuevos compuestos que se describen en el presente documento, así como composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.

30 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



I

35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

n es 2;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre R^c;

X es -CH₂-, -CH=CH- o -CH₂CH₂-;

40 R¹ se selecciona entre H, halógeno y alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆;

R³ es H y

45 R^c se selecciona entre halógeno, CN, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; en la que arilo significa un sistema de anillos carbocíclico aromático carbocíclico de 6-14 miembros que comprende 1-3 anillos de benceno y heteroarilo representa un sistema de anillos aromáticos de 5-10 miembros que contiene un anillo o dos anillos condensados y 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

En una realización Ar es fenilo sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alcoxi C₁₋₆.

50 En una realización X es metileno.

La invención también desvela composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I, y desvela métodos para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por prostaglandinas usando compuestos de

fórmula I.

La invención se describe usando las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

5 El término "halógeno" o "halo" incluye F, Cl, Br, y I.

El término "alquilo" se refiere a cadenas alquilo lineales o ramificadas que contienen el número indicado de átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s- y t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y similares.

10 "Haloalquilo" significa un grupo alquilo como se ha descrito anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de halógeno, pudiéndose llegar hasta la sustitución completa de todos átomos de hidrógeno con grupos halo. Haloalquilo C₁₋₆ incluye, por ejemplo, -CF₃, -CF₂CF₃ y similares.

15 "Alcoxi" significa grupos alcoxi de una configuración lineal, ramificada, o cíclica que tienen el número indicado de átomos de carbono. Alcoxi C₁₋₆ incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

"Haloalcoxi" significa un grupo alcoxi como se ha descrito anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de halógeno, pudiéndose llegar hasta la sustitución completa de todos átomos de hidrógeno con grupos halo. Haloalcoxi C₁₋₆ incluye, por ejemplo, -OCF₃, -OCF₂CF₃ y similares.

"Ariolo" significa un sistema de anillos aromático carbocíclico de 6-14 miembros que comprende 1-3 anillos de benceno. Si están presentes dos o más anillos aromáticos, entonces los anillos están condensados, de modo que los anillos adyacentes comparten un enlace común. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

25 El término "heteroarilo" (Het) como se usa en el presente documento representa un sistema de anillos aromático de 5-10 miembros que contiene un anillo o dos anillos condensados, y 1-4 heteroátomos, seleccionados entre O, S y N. Het incluye, pero no se limita a, furanilo, diazinilo, imidazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirrolilo, tetrazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, 1*H*-pirrol-2,5-dionilo, 2-pirona, 4-pirona, pirrolopiridina, furopiridina y tienopiridina.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un fármaco o de un agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que espera un investigador, veterinario, médico u otro clínico.

35 El término "tratamiento" o "tratar" incluye mitigar, mejorar, aliviar o reducir de otro modo los signos y síntomas asociados con una enfermedad o trastorno.

40 El término "profilaxis" significa prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o trastorno, o de los signos y síntomas asociados con tal enfermedad o trastorno.

45 El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos, y el ingrediente o ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que componen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos cualesquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otro tipo de reacciones e interacciones de uno o más de los ingredientes. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición preparada por mezcla de un compuesto de Fórmula I, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 Para los fines de la presente memoria descriptiva, las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados: Ac = acetilo; AcO = acetato; BOC = t-butiloxicarbonilo; CBZ = carbobenzoxi; CDI = carbonildiimidazol; DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida; DCE = 1,2-dicloroetano; DIBAL = hidruro de diisobutil aluminio; DIEA = N,N-diisopropiletilamina; DMAP = 4-(dimetilamino)piridina; DMF = dimetilformamida; EDCI = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida HCl; EDTA = hidrato de la sal tetrasódica del ácido etilendiamintetraacético; FAB = bombardeo atómico rápido; FMOC = 9-fluorenil-metoxicarbonilo; HMPA = hexametilfosforamida; HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HOBt = 1-hidroxibenzotriazol; HRMS = espectrometría de masas de alta resolución; ICBF = cloroformiato de isobutilo; KHMDS = hexametildisilazano potásico; LDA = diisopropilamida de litio; MCPBA = ácido metacloroperbenzoico; MMPP = hexahidrato de monoperoxifalato de magnesio; Ms = metanosulfonyl = mesilo; MsO = metanosulfonato = mesilato; NBS = N-bromosuccinimida; NMM = 4-metilmorfolina; PCC = clorocromato de piridinio; PDC = dicromato de piridinio; Ph = fenilo; PPTS = p-toluenosulfonato de piridinio; pTSA = ácido p-toluenosulfónico; PyH•Br₃ = perbromuro hidrobromuro de piridina; t.a. = temperatura ambiente; rac. = racémico; TFA = ácido trifluoroacético; TfO = trifluorometanosulfonato = triflato; THF = tetrahidrofurano; TLC = cromatografía en capa fina. Las abreviaturas de grupos alquilo incluyen: Me = metilo; Et = etilo; n-Pr = propilo normal; i-Pr = isopropilo; c-Pr = ciclopropilo; n-Bu = butilo normal; i-Bu = isobutilo; c-Bu = ciclobutilo; s-Bu = butilo secundario; t-Bu = butilo terciario.

Isómeros ópticos - diastereómeros - isómeros geométricos - tautómeros

Los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto se pueden presentar en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende incluir la totalidad de tales formas isoméricas de los compuestos de fórmula I.

Algunos compuestos que se describen en presente documento contienen dobles enlaces olefínicos y, a menos que se especifique otra cosa, se pretenden incluir los isómeros geométricos E y Z.

Algunos compuestos que se describen en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Un ejemplo de tales puede ser una cetona y su forma enol, conocidos como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como las mezclas de los mismos se incluyen en los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I se pueden separar en pares diastereoméricos de enantiómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros obtenido de este modo se puede separar en los estereoisómeros individuales mediante medios convencionales, por ejemplo mediante el uso de un ácido ópticamente activo como agente de resolución.

De forma alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula general I mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida.

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc, y similares. Son particularmente preferentes las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas presentes en la naturaleza, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripopilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares. Son particularmente preferentes los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, y tartárico.

Se entenderá que, a menos que se indique otra cosa, se pretende que las referencias al compuesto de fórmula I incluyan también las sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidad

La capacidad de los compuestos de fórmula I para interactuar con receptores de prostaglandina los hace útiles para la prevención o la reversión de síntomas indeseables causados por prostaglandinas en un mamífero, especialmente un sujeto humano. Esta mimetización o antagonismo de la acción de las prostaglandinas indica que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles para tratar, prevenir, o aliviar, en mamíferos y especialmente en seres humanos: afecciones respiratorias, afecciones alérgicas, dolor, afecciones inflamatorias, trastornos de secreciones mucosas, trastornos óseos, trastornos del sueño, trastornos de fertilidad, trastornos de coagulación sanguínea, problemas de visión así como enfermedades inmunes y autoinmunes. Además, un compuesto tal puede inhibir las transformaciones celulares neoplásicas y el crecimiento metastásico tumoral y por lo tanto se puede usar para el tratamiento de cáncer. Los compuestos de fórmula I también se pueden usar para el tratamiento y/o la prevención de trastornos de proliferación mediados por prostaglandinas tal como puede ocurrir en la retinopatía diabética y angiogénesis tumoral. Los compuestos de fórmula I también pueden inhibir la contracción del músculo liso inducida por prostanoides, al antagonizar prostanoides contráctiles o mimetizar prostanoides de relajación y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento de dismenorrea, parto prematuro y trastornos relacionados con eosinófilos. Más particularmente, los compuestos de fórmula I son antagonistas del receptor de prostaglandina D2, CRTH2.

Por lo tanto, se describe un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por prostaglandinas que comprende administrar a un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento un compuesto de fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir dicha enfermedad mediada por prostaglandinas. Enfermedades mediadas por prostaglandinas incluyen, pero no se limitan a, rinitis alérgica, congestión nasal, rinorrea, rinitis perineal, inflamación nasal, asma incluyendo asma alérgico, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación pulmonar; trastornos del sueño y trastornos del ciclo sueño-vigilia; contracción del músculo liso inducida por prostanoides asociada con dismenorrea y parto prematuro; trastornos relacionados con eosinófilos; trombosis; glaucoma y trastornos de la vista; enfermedades vasculares oclusivas; insuficiencia cardíaca congestiva; enfermedades o afecciones que requieren tratamiento anticoagulante tales como tratamiento postraumático o postquirúrgico; inflamación; gangrena; enfermedad de Raynaud; trastornos de secreciones mucosas que incluyen citoprotección; dolor y migraña; enfermedades que requieren el control de la formación y reabsorción óseas tales como, por ejemplo, osteoporosis; shock; regulación térmica incluyendo fiebre; y trastornos o afecciones inmunes en los que es deseable inmunorregulación. Más particularmente la enfermedad que se va a tratar es la que está mediada por prostaglandina D2 tal como congestión nasal, congestión pulmonar, y asma incluyendo asma alérgico.

También se desvela un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por prostaglandinas que comprende administrar a un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento un compuesto de fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir una enfermedad mediada por prostaglandinas, en el que la enfermedad mediada por prostaglandinas es congestión nasal, rinitis incluyendo rinitis alérgica y perineal, y asma incluyendo asma alérgico.

Además se desvela un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por prostaglandina D2 que comprende administrar a un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento un compuesto de fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir una enfermedad mediada por prostaglandina D2 en el que dicha enfermedad mediada por prostaglandina D2 es congestión nasal o asma.

También se desvela un método para el tratamiento de congestión nasal en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

Además se desvela un método para el tratamiento de asma, incluyendo asma alérgico, en un paciente con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

Intervalos de dosificación

La magnitud de la dosificación profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I variará, por supuesto, con la naturaleza y la gravedad de la afección que se va a tratar y con el compuesto de fórmula I en particular y su vía de administración. También variará de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen la edad, peso, estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y respuesta del paciente individual. En general, la dosificación diaria es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferentemente de 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg. Por otra parte, en algunos casos puede ser necesario el uso de dosificaciones fuera de estos límites.

La cantidad del ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para producir una dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y la vía de administración en particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral en seres humanos puede contener de 0,05 mg a 5 g de agente activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente del material de vehículo que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 99,95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitarias contendrán generalmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,4 g de ingrediente activo, habitualmente 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, o 400 mg.

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Para el tratamiento de cualquier enfermedad mediada por prostanoides, los compuestos de fórmula I se pueden administrar por vía oral, mediante pulverización por inhalación, o por vía tópica, parenteral o rectal en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, adyuvantes y portadores no tóxicos convencionales farmacéuticamente aceptables. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, etc., el compuesto de la invención es eficaz para el tratamiento de seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de

composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o se pueden revestir mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo prolongado. Por ejemplo, se puede emplear material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir mediante la técnica que se describe en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que se mezclan los ingredientes activos con disolventes miscibles en agua tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo en una mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectación que pueden ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Se pueden formular suspensiones aceitosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los que se han expuesto anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. A modo de ejemplo, los agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión adecuados son los que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o las mezclas de los mismos. Agentes emulgentes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. También se pueden usar cosolventes tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicoles. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido que incluya mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos

grasos tales como el ácido oleico encuentran un uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de fórmula I también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero es líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se funde en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula I. (Para los fines de la presente solicitud, la aplicación tópica incluye lavados y gárgaras bucales). Las formulaciones tópicas pueden estar compuestas generalmente por un vehículo farmacéutico, cosolvente, emulgente, potenciador de la penetración, sistema conservante, y emoliente.

Combinaciones con otros fármacos

Para el tratamiento y la prevención de enfermedades mediadas por prostaglandinas, el compuesto de fórmula I se puede administrar conjuntamente con otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, en otro aspecto la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades mediadas por prostaglandinas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos distintos. Agentes terapéuticos adecuados para la terapia de combinación con un compuesto de fórmula I incluyen: (1) un antagonista del receptor DP tal como S-5751; (2) un corticosteroide tal como acetona de triamcinolona; (3) un β -agonista tal como salmeterol, formoterol, terbutalina, metaproterenol, albuterol y similares; (4) un modificador del leucotrienos, incluyendo un antagonista del receptor de leucotrienos o un inhibidor de la lipooxigenasa tal como montelukast, zafirlukast, pranlukast, o zileuton; (5) un antihistamínico tal como bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, tripolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (6) un descongestivo incluyendo fenilefrina, fenilpropranolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levodesoxiefedrina; (7) un antitusivo incluyendo codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dextrometorfano; (8) otro ligando de prostaglandina incluyendo un agonista de prostaglandina F tal como latanoprost; misoprostol, enprostilo, rioprostilo, ornoprostol o rosaprostol; (9) un diurético; (10) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofen, ácido tiaprofénico, y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclóxico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindac, tiopinaco, tolmetina, zidometacina, y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazonas (apazona, bezpiperilona, fepazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (11) inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) tales como celecoxib y rofecoxib; (12) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV) por ejemplo Ariflo, roflumilast; (13) antagonistas de los receptores de quimioquina, especialmente CCR-1, CCR-2, y CCR-3; (14) agentes reductores de colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (15) agentes antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose) y glitazonas (troglitazona, pioglitazona, englitazona, rosiglitazona y similares); (16) preparaciones de interferón beta (interferón beta-1a, interferón beta-1b); (17) agentes anticolinérgicos tales como antagonistas muscarínicos (bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio), así como antagonistas muscarínicos M3 selectivos; (18) esteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona, y hidrocortisona; (19) triptanos usados habitualmente para el tratamiento de migraña tales como sumatriptán y rizatriptán; (20) alendronato y otros tratamientos para osteoporosis; (21) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, agentes citotóxicos quimioterapéuticos para el cáncer, antagonistas de bradiquinina (BK2) tales como FK-3657, antagonistas del receptor TP tales como seratrodist, antagonistas de neuroquinina (NK1/NK2), antagonistas de VLA-4 tales como los que se describen en los documentos de Patente US 5.510.332, WO97/03094, WO97/02289, WO96/4078 WO96/22966, WO96/20216, WO96/01644, WO96/06108, WO95/15973 y WO96/31206. Además, la invención incluye un método para tratar enfermedades mediadas por prostaglandinas D₂ que comprende: administración a un paciente con necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto de fórmula I, administrado opcionalmente en conjunto con uno o más de ingredientes tales como los que se acaban de enumerar.

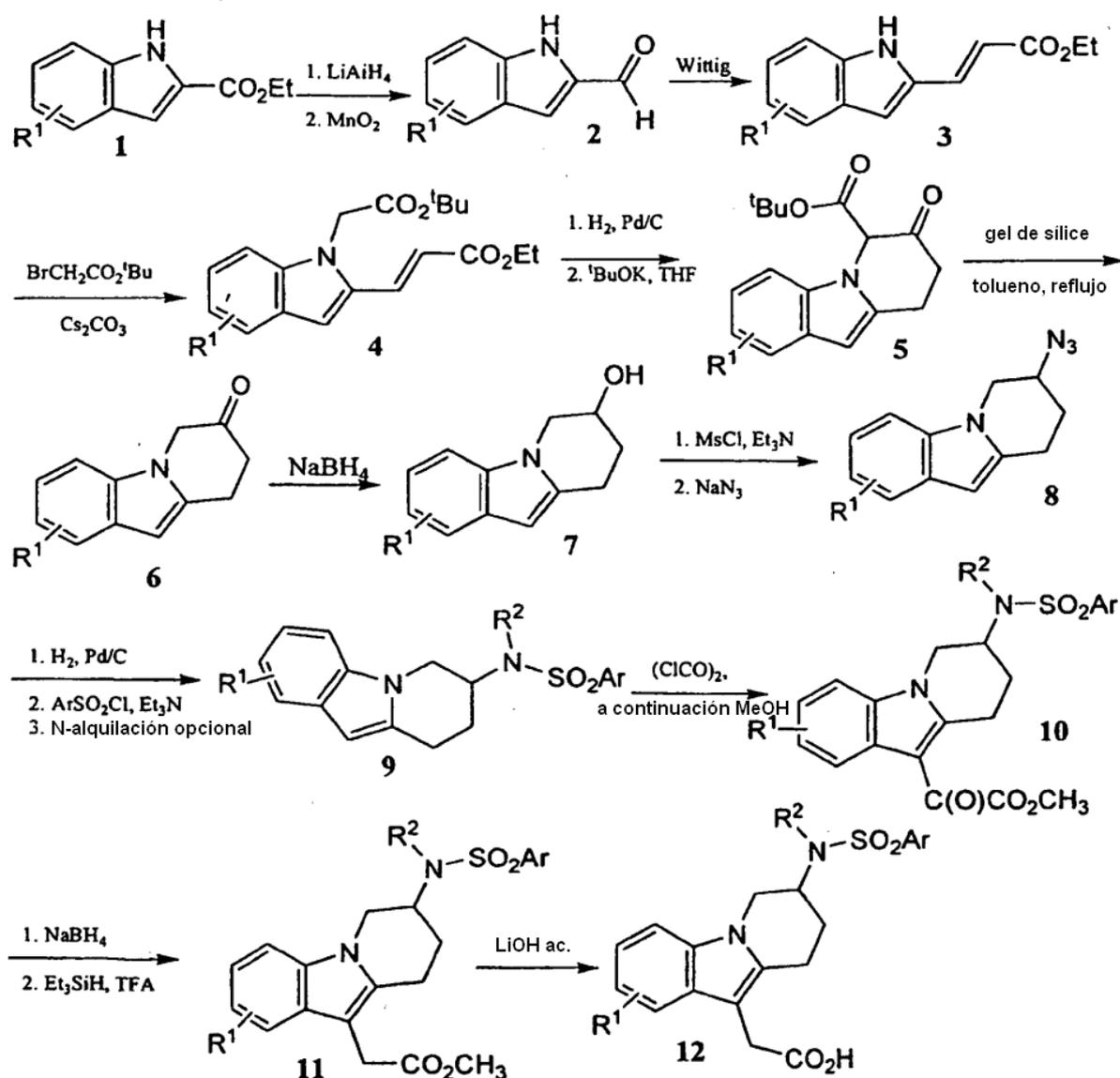
MÉTODOS DE SÍNTESIS

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con las rutas sintéticas que se perfilan en los Esquemas 1 a 8 y siguiendo los métodos que se describen en el presente documento.

MÉTODO 1

La reducción del indol-2-carboxilato de etilo **1** seguida de oxidación proporciona el aldehído **2**. La reacción de Wittig de **2** con un fosforano proporciona el éster α,β -insaturado **3**, que se alquila con bromoacetato de *t*-butilo y una base para obtener el diéster **4**. La hidrogenación de **4** seguida de ciclación provocada por una base proporciona el β -cetoéster cíclico **5**. La descarboxilación de **5** con gel de sílice en tolueno a reflujo proporciona la cetona **6**. La reducción de **6** con NaBH_4 proporciona el alcohol **7**, que se puede convertir en la azida **8** por mesilación seguida de desplazamiento con azida sódica. La reducción de **8** en condiciones de hidrogenación proporciona la amina correspondiente, y el producto intermedio de amina puede reaccionar con una diversidad de cloruros de arilsulfonilo, seguido de alquilación opcional, para obtener la arilsulfonamida **9**. La reacción de **9** con cloruro de oxalilo, seguida de esterificación con MeOH, proporciona el α -cetoéster **10**. La desoxigenación de **10** se puede conseguir por reducción con NaBH_4 seguida de Et_3SiH en TFA para proporcionar el éster **11**. La hidrólisis de **11** en una base acuosa proporciona el producto final **12**.

15 ESQUEMA 1



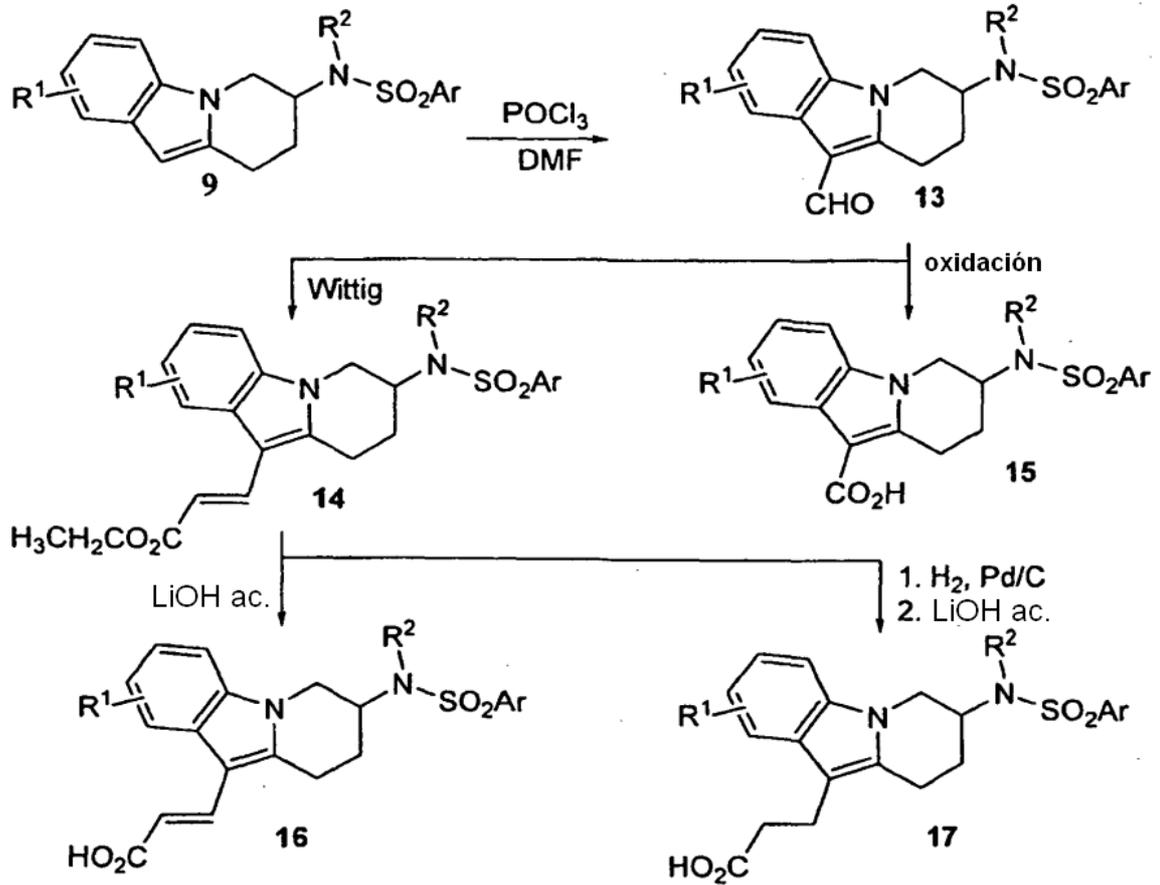
MÉTODO 2

20

La sulfonamida **9** puede reaccionar con POCl_3 en DMF para obtener el aldehído **13**, que se puede oxidar al producto final **15**. La reacción de Wittig del aldehído **13** proporciona el éster α,β -insaturado **14**, que se puede hidrolizar en una base acuosa para obtener el producto final **16**. La hidrogenación del éster α,β -insaturado **14**, seguida de hidrólisis en

una solución acuosa de base, proporciona el producto 17.

ESQUEMA 2

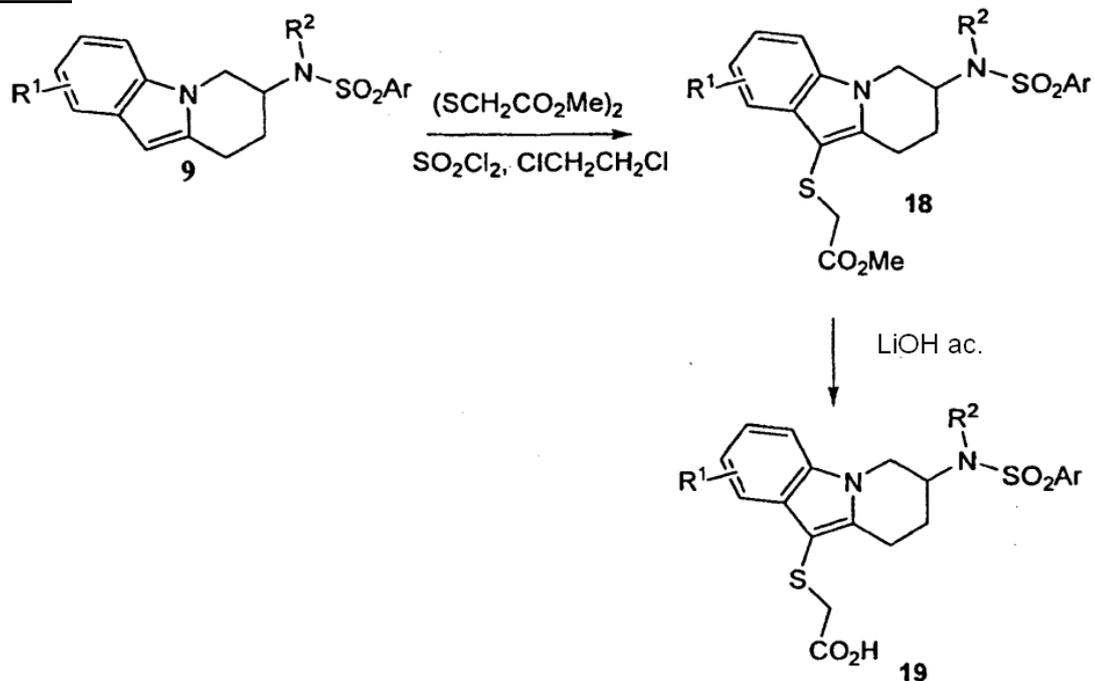


5

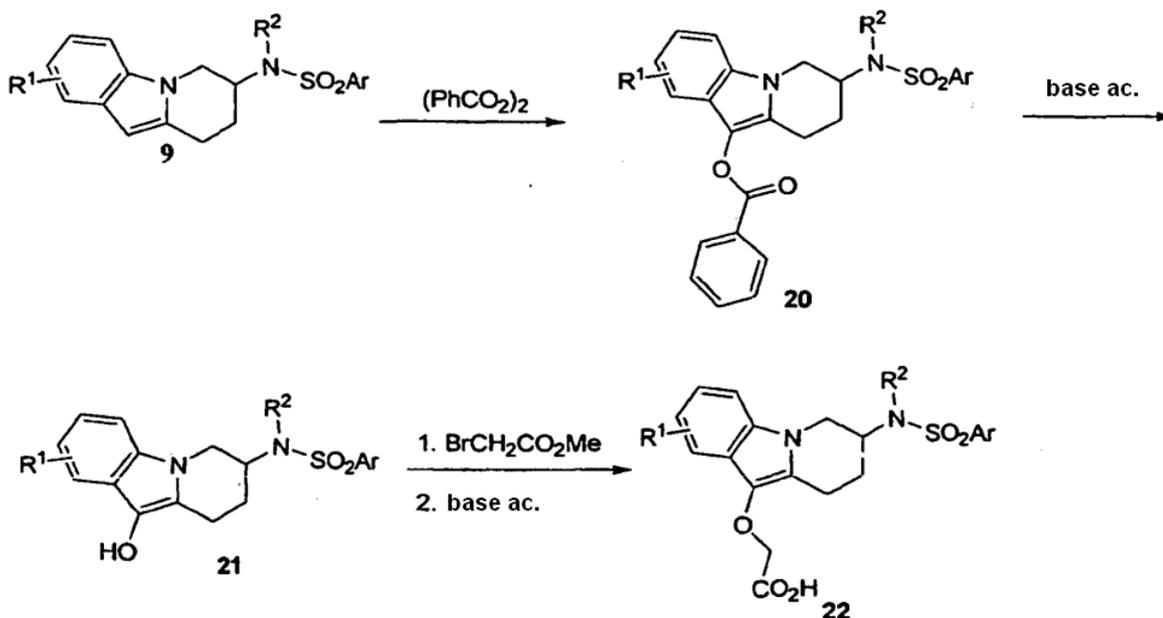
MÉTODO 3

La sulfonamida 9 puede reaccionar con $(\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{Me})_2$ y cloruro de sulfurilo en dicloroetano para obtener el sulfuro 18, que se puede hidrolizar al producto final 19 en una solución acuosa de base.

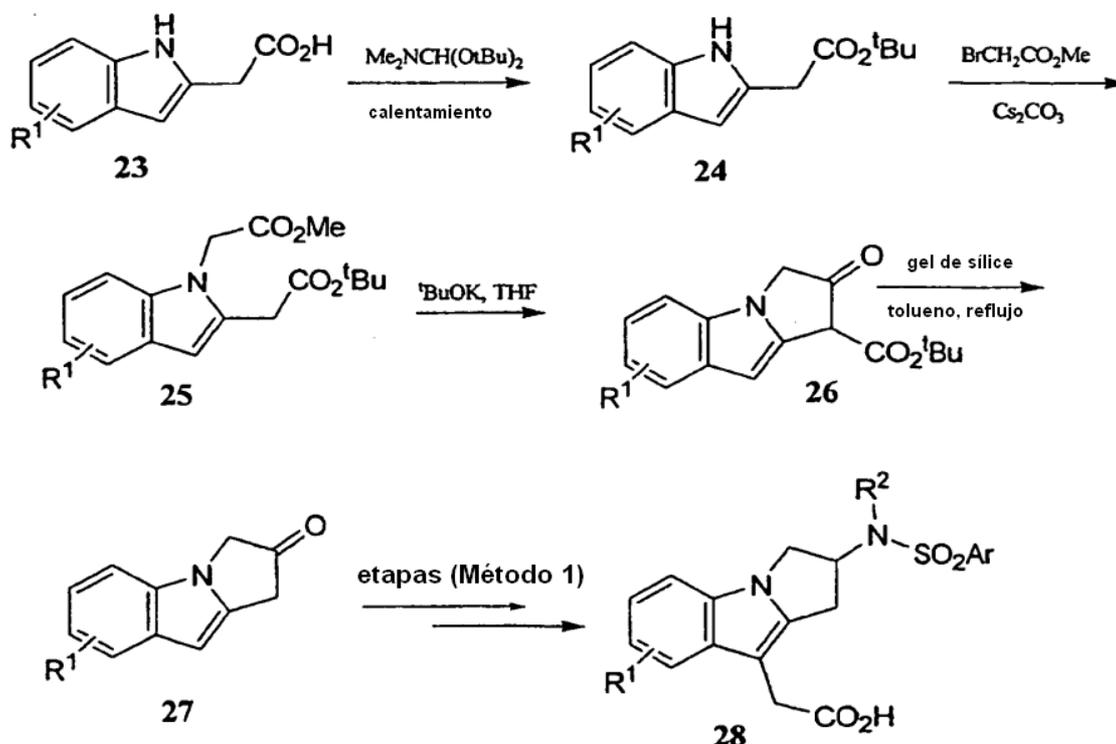
10

ESQUEMA 3**MÉTODO 4**

- 5 La sulfonamida **9** puede reaccionar con peróxido de benzoilo para obtener el benzoato **20**. La hidrólisis de **20**, seguida de alquilación con bromoacetato, puede proporcionar el éster **21**, que se puede hidrolizar al producto final **22** en una solución acusa de base.

ESQUEMA 4**MÉTODO 5**

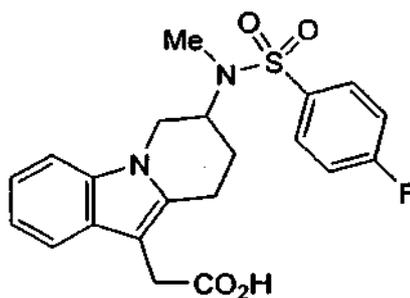
- 15 El ácido 2-indolacético **23** se puede convertir en el correspondiente éster de t-butilo **24**. La alquilación de **24** con bromoacetato de metilo y una base proporciona el diéster **25**. La ciclación provocada por una base de **25** proporciona el β -cetoéster cíclico **26**. La descarboxilación de **26** con gel de sílice en tolueno a reflujo proporciona la cetona **27**. El producto deseado **28** se puede preparar siguiendo las etapas que se describen en el Método 1.

ESQUEMA 5

- 5 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no se pretende de ningún modo que sean limitantes del ámbito de la misma.

EJEMPLO 1

- 10 Ácido (+/-) {7-[(4-fluorofenil)sulfonyl](metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético

**Etapa 1: 1H-indol-2-carbaldehído**

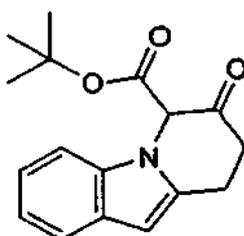
- 15 A una solución de indol-2-carboxilato de etilo (20 g) en 200 ml de THF enfriado a -78 °C se añadieron 110 ml de una solución 1 M de LiAlH₄ en THF. La mezcla de reacción se agitó entre -78 °C y 0 °C durante 1 h, y a continuación se inactivó mediante la adición lenta de 125 ml de HCl 4 N seguido de 150 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo con 1 l de EtOAc/hexano 1:1 y el extracto se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración proporcionaron un alcohol en bruto, que se disolvió en 1,2 l de CH₂Cl₂ y se trató con 100 g de MnO₂. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: (2E)-3-(1H-indol-2-il)acrilato de etilo

- 25 A la solución en CH₂Cl₂ del producto de la Etapa 1 se añadieron 36 g de Ph₃P=CHCO₂Et. Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 1:1 para obtener 20 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: (2E)-3-[1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-indol-2-il]acrilato de etilo

5 A una solución del producto de la Etapa 2 (20 g) en 300 ml de DMF se añadieron 30 g de BrCH₂CO₂-t-Bu y 65 g de Cs₂CO₃. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 24 h, y a continuación se diluyó con 300 ml de acetona y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 1:2 para obtener 30 g del compuesto del título en forma de un jarabe.

Etapa 4: 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de terc-butilo

10 Una solución del producto de la Etapa 3 (30 g) y Pd/C (10 %, 2 g) en 300 ml de EtOAc se agitó en un globo presurizado de hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celite y el filtrado se concentró para obtener un producto intermedio de diéster. El diéster en bruto (26 g) se disolvió en 200 ml de THF y se añadió a través de un embudo de goteo a una solución fría (-10 °C) de t-BuOK (82 ml, 1 M en THF) en 1 l de THF. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante un periodo de 10 min y se trató con 100 ml de HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con 0,5 l de hexano y el extracto se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración proporcionaron el compuesto del título en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 5: 8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona

25 Una solución del producto en bruto de la Etapa 4 en 1,2 l de tolueno se trató con 100 g de gel de sílice y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido oscuro. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 7,52 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,78 (m, 2H).

Etapa 6: (+/-) 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-ol

30 A una solución enfriada (0 °C) del producto de la Etapa 5 (12 g) en 150 ml de MeOH se añadieron 2 g de NaBH₄. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, se añadieron 100 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título en bruto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 7,46 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

Etapa 7: (+/-) 7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol

40 A una solución del producto en bruto (~12 g) de la Etapa 6 en CH₂Cl₂ (150 ml) enfriado en THF a -40 °C se añadieron 14 ml de Et₃N y 5 ml de MeSO₂Cl. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C y a continuación se inactivó mediante la adición de 200 ml de solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con 500 ml de EtOAc y el extracto se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener un mesilato en bruto, que se disolvió en 150 ml de DMF y se trató con 10 g de NaN₃. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 24 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se repartió entre 200 ml de salmuera y 500 ml de EtOAc/hexano 1:1. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título en bruto en forma de un jarabe, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 7,48 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,3 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,25 (1H), 2,10 (m, 1H).

Etapa 8: (+/-) 4-fluoro-N-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)benzenosulfonamida

50 Una solución del producto de la Etapa 7 (~12 g) y Pd/C (10 %, 2 g) en 300 ml de MeOH se agitó en un globo presurizado de hidrógeno durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celite y el filtrado se concentró para obtener un producto intermedio de amina. La amina en bruto (~8 g) se disolvió en 200 ml de CH₂Cl₂ y se trató con 10 ml de Et₃N y 5 g de cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente y se añadieron 200 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con 400 ml de CH₂Cl₂ y el extracto se secó sobre Na₂SO₄. La filtración, concentración y elución a partir de

55

hexano/EtOAc 2:1 proporcionó el compuesto del título (6 g). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8,08 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 2H).

5 **Etapa 9: (+/-) 4-fluoro-N-metil-N-(6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)benzenosulfonamida**

A una solución del producto de la Etapa 8 (3 g) en 100 ml de DMF se añadieron 0,4 g de NaH (al 60 % en aceite mineral) y 1,2 ml de Mel. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió 1 ml de AcOH y la mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 200 ml de hexano/EtOAc 1:1 y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró y el residuo se eluyó a partir de hexano/EtOAc 2:1 para obtener 2,5 g del producto del título. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8,10 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,88 (t, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,92-2,02 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).

15 **Etapa 10: (+/-) {7-[(4-fluorofenil)sulfonyl](metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}(oxo)acetato de metilo**

A una solución de 0,9 g del producto de la Etapa 9 en 50 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 0,42 ml de cloruro de oxalilo a 0 °C. Después de agitar durante 1 h a 0 °C, se añadieron 4 ml de MeOH y la mezcla se agitó durante otra hora y se inactivó con 30 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con 50 ml de CH₂Cl₂ y el extracto se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener 1,2 del producto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8,11 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,08-3,07 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

25 **Etapa 11: (+/-) {7-[(4-fluorofenil)sulfonyl](metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acetato de metilo**

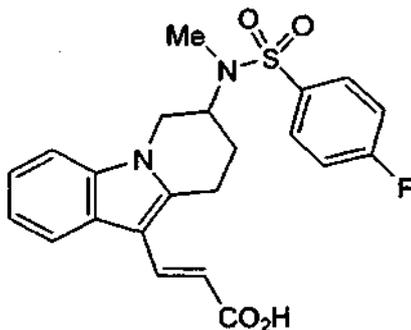
A una solución de 0,8 g del producto de la Etapa 10 en 100 ml de MeOH y 20 ml de THF se añadieron 0,3 g de NaBH₄. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadieron 2 ml de AcOH y la mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre 50 ml de salmuera y 150 ml de EtOAc. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂, y se trató con 5 ml de Et₃SiH y 3 ml de TFA. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por Combiflash eluyendo con un gradiente de hasta un 70 % EtOAc/hexano para obtener 0,3 g del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8,10 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,88 (t, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

40 **Etapa 12: ácido (+/-) {7-[(4-fluorofenil)sulfonyl](metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético**

A una solución del producto de la Etapa 11 (0,38 g) en 10 ml de THF se añadieron 5 ml de MeOH y 5 ml de LiOH 1 N. Después de agitar durante 2 h, se añadieron 2 ml de AcOH y la mezcla se repartió entre 50 ml de EtOAc y 20 ml de salmuera. El extracto de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se eluyó a partir de EtOAc/hexano 3:1 para obtener 0,18 g del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8,11 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,90 (t, 1H), 3,67 (d, 1H, A de AB), 3,60 (d, 1H, B de AB), 3,15 (m, 1H), 2,97 (3H), 2,85-2,92 (m, 1H), 1,90-2,00 (m, 1H), 1,70 (m, 1H).

EJEMPLO 2

50 **Ácido (+/-) (2E)-3-{7-[(4-fluorofenil)sulfonyl](metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acrílico**



Etapa 1: (+/-) 4-fluoro-N-(10-formil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)-N-metilbencenosulfonamida

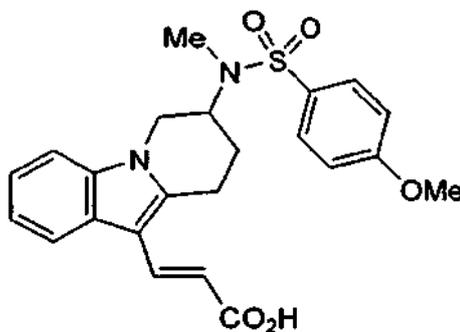
A una solución del producto de la Etapa 9 del Ejemplo 1 (15 mg) en 2 ml de DMF se añadieron 15 ml de POCl₃. Después de agitar durante 10 min, se añadieron 2 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. El sólido se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (-16 mg). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,48 (t, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,18-3,27 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

Etapa 2: (+/-) (2E)-3-{7-[(4-fluorofenil)sulfonyl](metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acrilato de etilo

A una solución de fosfonoacetato de trietilo (1,12 g) en 20 ml de DMF se añadieron 0,2 g de NaH (al 60 % en aceite mineral). Después de agitar durante 0,5 h, se añadieron 0,2 g del producto de la Etapa 1 y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadió AcOH (1 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 20 ml de EtOAc y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró y el residuo se eluyó a partir de EtOAc 2:1 para obtener 0,22 g del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8,10 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,21 (c, 2H), 4,02 (t, 1H), 3,48 (1H), 3,07 (m, 1H), 3,00 (3H), 2,08 m, 114), 1,77 (m, 1H), 1,27 (t, 3H).

Etapa 3: (+/-) ácido (2E)-3-{7-[(4-fluorofenil)sulfonyl](metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acrílico

A una solución de 85 mg del producto de la Etapa 2 en 2 ml de THF y 3 ml de MeOH se añadieron 0,5 ml de NaOH 2 N. La mezcla se calentó a 50 °C durante 8 h y a continuación se añadió 1 ml de AcOH, y se concentró. El residuo se suspendió en 5 ml de agua y se recogió el sólido por filtración, y a continuación se purificó por Combiflash eluyendo con un gradiente de hasta un 70 % EtOAc/hexano que contenía un 5 % de AcOH para obtener 9 mg del compuesto del título (primera elución). RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 8,12 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,04 (t, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H).

EJEMPLO 3**Ácido (+/-) (2E)-3-{7-[(4-metoxifenil)sulfonyl](metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acrílico**

La fracción de elución más lenta en Combiflash de la Etapa 3 del Ejemplo 2 proporcionó 20 mg del compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 7,94 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,28 (d, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,00 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

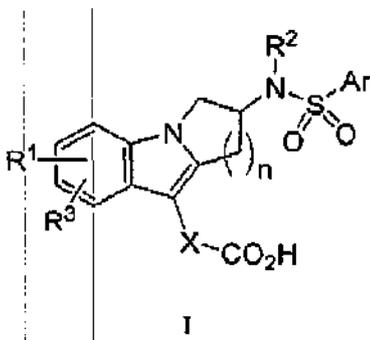
Ensayos biológicos

Ensayo de unión a radioligando. Se llevaron a cabo ensayos de unión a radioligando a temperatura ambiente en HEPES/KOH 10 mM a pH 7,4, EDTA 1 mM que contenía MnCl₂ 10 mM y [³H]PGD₂ 0,4 nM (NEN, 172 Ci mmol⁻¹), en un volumen final de 0,2 ml. Se diluyeron ligandos competitivos en dimetilsulfóxido (Me₂SO) que se mantuvieron constantes en un 1 % (v/v) del volumen final de incubación. La reacción se inició mediante la adición de 23 µg de proteína de membrana preparada a partir de una línea celular HEK-hCRTH2. Se determinaron las uniones total y no específica en ausencia y en presencia de PGD₂ 10 µM, respectivamente. En estas condiciones, la unión específica (total menos no específica) del radioligando al receptor alcanzó el equilibrio en 50 min y se estabilizó en 180 min. La reacción se llevó a cabo de forma rutinaria durante 60 min a temperatura ambiente y se terminó mediante filtración rápida a través de filtros prehumedecidos Unifilter GF/C (Packard), usando un cosechador semiautomático Tomtec MachIII (para HEK-hCRTH2). Los filtros se lavaron a continuación con 4 ml del mismo tampón y se determinó el radioligando residual unido al filtro mediante cuenta de centelleo líquido después de equilibrado en 5 ml de Ultima Gold™ (GF/C) o 50 µl de Ultima GoldF™ (Unifilter) (Packard).

Medidas de i [cAMP]. Se cultivaron células HEK-hCRTH2 para confluencia en el día del ensayo. Las células se lavaron con PBS, se incubaron durante 3 min en tampón de disociación celular, se cosecharon por centrifugación a la 300g durante 6 min a temperatura ambiente y se resuspendieron a 10^6 células ml^{-1} en solución salina equilibrada de Hanks que contenía HEPES 25 mM a pH 7,4 (HBSS/HEPES). El ensayo se llevó a cabo en 0,2 ml de HBSS/HEPES que contenían 100.000 células, forskolín 5 μM (Sigma), RO 20-1724 100 μM (Biomol) y el compuesto de ensayo a diversas concentraciones. Después de una preincubación de 10 min de las células con el compuesto de ensayo a 37 °C, se añadió PGD_2 en una concentración de 3 μM para iniciar la reacción. Después de una incubación de 10 min a 37 °C, la reacción se paró mediante una incubación de 3 min en un baño de agua a ebullición. Las muestras se centrifugaron durante 10 min a 500g y se determinó el contenido de cAMP en el sobrenadante usando un ensayo de proximidad de centelleo de [^{125}I]-cAMP (Amersham). Se determinó la inhibición máxima de la producción de cAMP estimulada por forskolín mediante la activación de CRTH2 en presencia de PGD_2 1 μM . Todos los compuestos se prepararon en Me_2SO manteniéndose constantes a un 1 % (v/v) del volumen final de incubación.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

n es 2;

10 Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre R^c;

X es -CH₂-, -CH=CH- o -CH₂CH₂-;

R¹ se selecciona entre H, halógeno y alquilo C₁₋₆;

R² se selecciona entre H y alquilo C₁₋₆;

R³ es H; y

15 R^c se selecciona entre halógeno, CN, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

en donde arilo significa un sistema de anillos carbocíclico aromático carbocíclico de 6-14 miembros que comprende 1-3 anillos de benceno y heteroarilo representa un sistema de anillos aromático de 5-10 miembros que contiene un anillo con dos anillos condensados y 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

20 2. Compuesto de la reivindicación 1 en el que Ar es fenilo sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alcoxi C₁₋₆.

3. Compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (+/-) {7-[[4-fluorofenil]sulfonil](metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético.

25

4. Compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (+/-) (2E)-3-{7-[[4-fluorofenil]sulfonil](metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acrílico.

5. Compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (+/-) (2E)-3-{7-[[4-metoxifenil]sulfonil(metil)amino]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acrílico.

30

6. Compuesto de cualquier reivindicación anterior que es un enantiómero individual.

7. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

8. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por CRTH2, tales como trastornos del sueño, respuestas alérgicas o afecciones inflamatorias.

40

9. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

10. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por CRTH2, tales como trastornos del sueño, respuestas alérgicas o afecciones inflamatorias.

45

11. Combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticos distintos.

50