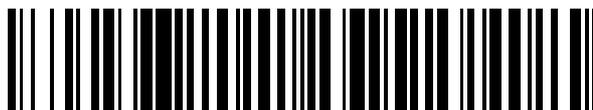


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 420**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2010 E 12168410 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2492267**

54 Título: **Derivados de indol como antagonistas del receptor CRTH2 en combinación con un segundo ingrediente activo**

30 Prioridad:

24.02.2009 US 154968 P

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

19.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BERTHELETTE, CARL;
BOYD, MICHAEL;
COLUCCI, JOHN;
VILLENEUVE, KARINE y
METHOT, JOEY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 529 420 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 en combinación con un segundo ingrediente activo

5 **Antecedentes de la invención**

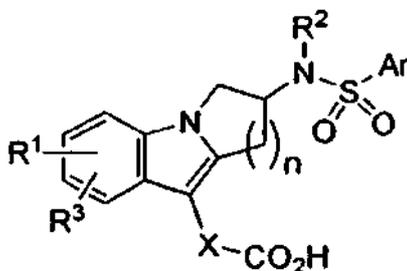
La prostaglandina D₂ (PGD₂) es un metabolito de ciclooxigenasa del ácido araquidónico. Se libera por los mastocitos y las células TH2 en respuesta a un desafío inmunológico, y se ha involucrado en el desempeño de papeles en diferentes sucesos fisiológicos tales como sueño y respuestas alérgicas.

10

Los receptores de PGD₂ incluyen el receptor "DP", la molécula homóloga al receptor de quimioattractor expresado 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 en diferentes células que incluyen células T auxiliares humanas, basófilos, y eosinófilos, se describen 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, describen el receptor CRTH2. Hirai, *et al.*, J. Exp. Med. 193:255-261, 2001, indica que CRTH2 es un receptor de PGD₂.

15

El documento de Patente WO2007019675 desvela antagonistas de CRTH2 de fórmula:



20

Sumario de la invención

La presente invención proporciona combinaciones de nuevos compuestos que son antagonistas del receptor CRTH2 y un segundo ingrediente activo. Las combinaciones 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 que usa los nuevos compuestos que se describen en el presente documento, así como composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.

25

30 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 representa un patrón de difracción de rayos X de polvo para la Forma B cristalina del compuesto del Ejemplo 8A.

La Figura 2 representa un patrón de difracción de rayos X de polvo para la Forma C cristalina del compuesto del Ejemplo 8A.

35

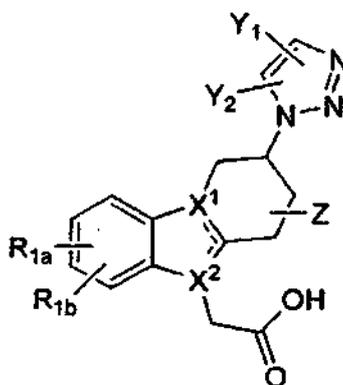
La Figura 3 representa una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la Forma B cristalina del compuesto del Ejemplo 8A.

La Figura 4 representa una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la Forma C cristalina del compuesto del Ejemplo 8A.

40

Descripción detallada de la invención

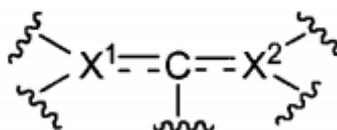
La presente invención se refiere a combinaciones de compuestos de fórmula I:



I

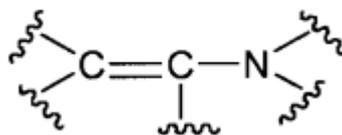
5

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

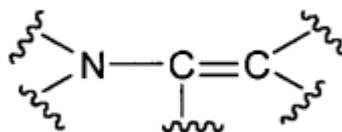


10

representa



15 o



20

Y₁ se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido y -C(R₂)(R₃)(R₄);

Y₂ se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₆;

Z se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₆;

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, -Oalquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido y -(alquileno C₁₋₃)-arilo opcionalmente sustituido;

25

R₂ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, -OH o -NHSO₂CH₃, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -S(O)_nalquilo C₁₋₆, -CN, arilo opcionalmente sustituido, -O-arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, en el que n es 0, 1 o 2;

R₃ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

30

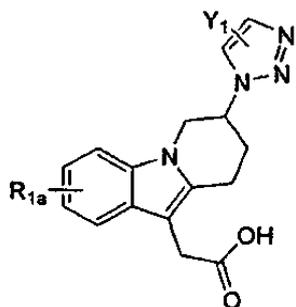
R₄ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R₃, R₄ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos -cicloalquilo C₃₋₆, fluorenilo o -heterociclilo C₃₋₆ que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre -N(R^a)-, -O- y -S-; o R₃, y R₄ representan juntos alquilideno C₁₋₆; R^a es H, alquilo C₁₋₆ o -C(O)alquilo C₁₋₆; y

el sustituyente opcional para arilo y heteroarilo es de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, hidroxi-alquilo C₁₋₃, -S(O)_n-alquilo C₁₋₃, amino, y mono- y di-(alquilo C₁₋₃)amino; y un segundo ingrediente activo.

5 En un subconjunto de la fórmula I están los compuestos en los que R_{1b}, Y₂ y Z son cada uno H.

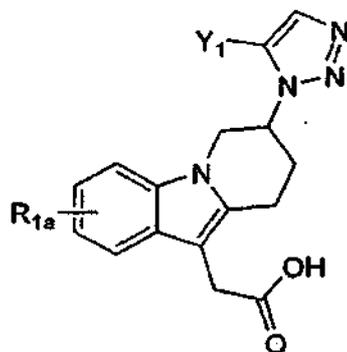
En un subconjunto de la fórmula I están los compuestos de fórmula Ia y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Ia

10

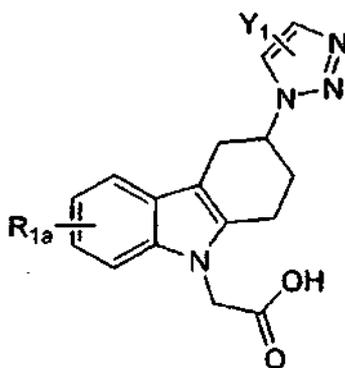
En otro subconjunto de fórmula I están los compuestos de fórmula Ib y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Ib

15

En otro subconjunto de fórmula I están los compuestos de fórmula Ic y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



20

En un grupo dentro de las fórmulas I, Ia, Ib y Ic están los compuestos en los que R_{1a} es H o halógeno. En una realización, R_{1a} es H. En otra realización R_{1a} es F.

En otro grupo dentro de las fórmulas I, Ia, Ib y Ic están los compuestos en los que Y₁ es arilo opcionalmente sustituido. En una realización Y₁ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -S(O)_n-alquilo C₁₋₃, amino, y mono- y di-(alquilo C₁₋₃)amino.

5 En otro grupo dentro de las fórmulas I, Ia, Ib y Ic están los compuestos en los que Y₁ es -C(R₃)(R₄)-fenilo opcionalmente sustituido o -CH₂O-fenilo opcionalmente sustituido. En una realización, R₃ y R₄ son cada uno H. En una segunda realización uno de R₃ y R₄ es OH y el otro es H, alquilo C₁₋₃ o fenilo opcionalmente sustituido. En una tercera realización R₃, R₄ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos -cicloalquilo C₃₋₆. En una cuarta
10 realización uno de R₃ y R₄ es H y el otro es alquilo C₁₋₃ o fenilo opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R₃ y R₄ representan juntos -alquilideno C₁₋₃. Dentro de este grupo, los sustituyentes opcionales para fenilo son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -S(O)_n-alquilo C₁₋₃, amino, y mono- y di-(alquilo C₁₋₃)amino; más particularmente el sustituyente opcional es 1 o 2 átomos de halógeno.

15 En otro grupo dentro de las fórmulas Ia y Ib están los compuestos en los que R_{1a} es H o F, e Y₁ se selecciona entre fenilo opcionalmente sustituido, -C(R₃)(R₄)-fenilo opcionalmente sustituido y -CH₂O-fenilo opcionalmente sustituido. Dentro de este grupo están los compuestos de fórmula Ib en los que Y₁ es -C(R₃)(R₄)-fenilo opcionalmente sustituido, y (i) uno de R₃ y R₄ es H, y el otro es H, -alquilo C₁₋₃ o fenilo opcionalmente sustituido; o (ii) R₃, R₄ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos -cicloalquilo C₃₋₆; o (iii) R₃ y R₄ representan juntos -alquilideno C₁₋₃.

20 En otro grupo dentro de las fórmulas Ib están los compuestos en los que R_{1a} es H o F, e Y₁ es -CH₂-fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, -S(O)_n-alquilo C₁₋₃, amino, y mono- y di-(alquilo C₁₋₃)amino; más particularmente el sustituyente opcional es 1 o 2 átomos de halógeno.

Los compuestos representativos de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) son:

30 ácido [7-(4-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[4-(4-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 [7-(5-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético ácido;
 ácido {7-[5-[(2,6-diclorofenoxi)metil]-1-H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 35 ácido {7-[5-[1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-etil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[5-(1-fenil-ciclopentil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido [7-(5-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 40 ácido {(7R)-4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido [3-(5-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido {7-[4-(4-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[4-(4-metanosulfonilamino-butil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 45 ácido {7-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido [7-(4-fenoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 acético {7-[4-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il] ácido;
 50 ácido [7-(4-naftalen-1-il-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[4-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido [7-(5-fenoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[5-[(4-bromofenil)-hidroxi-metil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 éster de terc-butilo del ácido 4-[3-(10-carboximetil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-
 55 piperidina-1-carboxílico;
 ácido [7-(5-ciclohexil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[5-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[5-[1-(4-fluorofenil)-vinil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[(R)-5-[bis-(4-fluorofenil)-hidroxi-metil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 60 ácido {(R)-7-[5-(4-fluorobencil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {(R)-7-[5-(1-feniletil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {(R)-7-[5-[bis-(4-fluorofenil)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {(R)-7-[5-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-etil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 65 ácido {4-fluoro-7-[5-(1-fenil-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[5-(3,4-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]acético;
 ácido {7-[5-(4-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]acético; y

ácido {7-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletíl)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I.

5

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

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

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

15 "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, con hasta la sustitución completa de todos los átomos de hidrógeno con grupos halo. Haloalquilo C₁₋₆ incluye, por ejemplo, -CF₃, -CF₂CF₃, CHFCH₃, y similares.

20 "Alcoxi" significa grupos alcoxi de una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. Alcoxi C₁₋₆ incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y similares.

25 "Ariilo" significa un sistema de anillo 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 juntos, de modo que los anillos adyacentes comparten un enlace común. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. "Ariilo opcionalmente sustituido" significa un grupo ariilo que está sin sustituir o sustituido como se define.

30 El término "heteroarilo" (Het) como se usa en el presente documento representa un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que contiene un anillo o dos anillos condensados, 1-4 heteroátomos, seleccionados entre O, S y N. Het incluye, pero no se limita a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, 1H-pirrol-2,5-dionilo, 2-pirona, 4-pirona, pirrolopiridina, furopiridina y tienopiridina. "Heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo que está sin sustituir o sustituido como se define.

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

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

40 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 otros tipos 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 La expresión "opcionalmente sustituido" significa "sin sustituir o sustituido" y, por lo tanto, las fórmulas estructurales genéricas que se describen en el presente documento incluyen compuestos que contienen el sustituyente opcional especificado así como compuestos que no contienen el sustituyente opcional.

Cada variable se define independientemente cada vez que aparece en las definiciones de la fórmula estructural genérica. Por ejemplo, cuando existe más de un sustituyente para ariilo/heteroarilo, cada sustituyente se selecciona independientemente en cada caso, y cada sustituyente puede ser igual o diferente a los demás.

55

Isómeros ópticos - diastereómeros - isómeros geométricos - tautómeros

60 Los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto se pueden presentar en forma de racematos y mezcla 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, como especies individuales o como las mezclas de las mismas.

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

65

Algunos de los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Tal ejemplo puede ser una cetona y su forma enólica, 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 fórmula I se pueden separar en pares diastereoisoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, 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 estereoisómeros individuales mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante el uso de un ácido ópticamente activo como agente de resolución.

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

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales que derivan 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. Las sales que derivan de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, 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-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, se pueden preparar sales a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, benenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, 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 deberá entender que, a menos que se indica otra cosa, las referencias a los compuestos de fórmula I, Ia, Ib, Ic y Id, los subconjuntos de los mismos, las realizaciones de los mismos, así como a los compuestos específicos, pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

Además, algunas formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de polimorfos y se pretende incluir la totalidad de tales formas en la presente invención. Además, algunos compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (hidratos) o disolventes orgánicos habituales. Tales solvatos se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Compuestos marcados

En los compuestos de Fórmula genérica I, los átomos pueden exhibir sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos puede estar artificialmente enriquecido con un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de Fórmula genérica I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo de hidrógeno que se encuentra predominantemente en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como aumentar la semivida *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como estándar para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos isotópicamente de Fórmula genérica I se pueden preparar sin experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o productos intermedios enriquecidos isotópicamente apropiados.

Utilidades

La capacidad de los compuestos de fórmula I para interactuar con los receptores de prostaglandina los hace útiles para prevenir o revertir síntomas indeseables causados por las prostaglandinas en un mamífero, especialmente un sujeto humano. Este mimetismo o antagonismo de las acciones de las prostaglandinas indica que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles para tratar, prevenir, o mejorar en mamíferos y

especialmente en seres humanos: afecciones respiratorias, afecciones alérgicas, dolor, afecciones inflamatorias, trastornos de secreción de mucus, trastornos óseos, trastornos del sueño, trastornos de fertilidad, trastornos de la coagulación sanguínea, problemas de la visión así como enfermedades inmunes y autoinmunes. Además, un compuesto tal puede inhibir transformaciones neoplásicas celulares y crecimiento tumoral metastásico y por lo tanto se puede usar el tratamiento de cáncer. Los compuestos de fórmula I también pueden encontrar uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos proliferativos mediados por prostaglandinas tal como puede ocurrir en la retinopatía diabética y la angiogénesis tumoral. Los compuestos de fórmula I también pueden inhibir la contracción de músculo liso inducida por prostanooides mediante el antagonismo de prostanooides contráctiles o el mimetismo de prostanooides relajantes y por lo tanto se pueden usar en el tratamiento dismenorrea, parto prematuro y trastornos relacionados con eosinófilos. Más particularmente, los compuestos de fórmula I son antagonistas del receptor D2 de prostaglandina, CRTH2.

Por lo tanto, se desvela un método de tratamiento o prevención de 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 el tratamiento o la prevención de dicha enfermedad mediada por prostaglandinas. Las 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 de músculo liso inducida por prostanooides 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 un tratamiento de anticoagulación tales como tratamiento posquirúrgico o postraumático; inflamación; gangrena; enfermedad de Raynaud; trastornos de secreción de mucus incluyendo 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 las 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 de tratamiento o prevención de 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 el tratamiento o la prevención de 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 alérgica.

También se desvela un método de tratamiento o prevención de 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 el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por prostaglandina D2, en el que la 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.

También se desvela un método para el tratamiento de asma, incluyendo asma alérgica, 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 particular de fórmula I y su vía de administración. También variará de acuerdo con diversos factores que incluyen la edad, peso, estado general de salud, sexo, dieta, periodo de administración, tasa 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 usar dosificaciones fuera de estos límites.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales de vehículo para proporcionar una forma de dosificación individual variará dependiendo de huésped tratado y de la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral de seres humanos puede contener de 0,05 mg a 5 g de agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de 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 unitaria contendrán generalmente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,4 g de un 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.

65

Composiciones farmacéuticas

Se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mediadas por prostanoides, los compuestos de fórmula I se pueden administrar por vía oral, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, parenteral o rectal en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables no tóxicos. El término parenteral, como se usa en el presente documento, incluye inyecciones 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 en 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 a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación 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 farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación 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 pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo mayor. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir mediante la técnica 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 duras de gelatina en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas blandas de gelatina en las que los ingredientes activos se mezclan con disolventes miscibles en agua tales como propilenglicol, polietilenglicoles 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 fabricación 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; los agentes de dispersión o humectación pueden ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo polioxietileno estearato, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como polioxietileno sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietileno sorbitán monooleato. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones aceitosas se pueden formular por suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol etílico. 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. Agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados a modo de ejemplo son los que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas 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 agente mineral, por ejemplo parafina líquida o las mezclas de estos. Agentes emulgentes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo habas de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo sorbitán monooleato, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de

etileno, por ejemplo polioxietileno sorbitán monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

5 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 oleaginosas. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectación 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 parenteralmente aceptable no tóxico, 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 de cloruro sódico isotónica. 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 incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden encontrar uso en la preparación de inyectables.

10 Las formas de dosificación para administración inhalada se pueden formular convenientemente en forma de aerosoles o polvos secos. Para las composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, es preferente que la sustancia activa este en forma de una partícula de tamaño reducido, y más preferentemente la forma de tamaño reducido se obtiene o se puede obtener mediante micronización. El tamaño de partícula preferente del compuesto o sal o solvato de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se define mediante un valor D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, según se mide usando difracción de láser).

20 La preparación medicinal se adapta para uso con un inhalador presurizado de dosis medida que libera una dosis medida de medicina después de cada accionamiento. La formulación para los pMDI puede estar en forma de soluciones o suspensiones en propelentes de hidrocarburo halogenado. El tipo de propelente que se usa en los pMDI se está cambiando a hidrofluoroalcanos (HFA), también conocidos como hidrofluorocarbonos (HFC) ya que el uso de clorofluorocarbonos (también conocidos como Freones o CFC) se está suprimiendo de forma progresiva. En particular, se usan 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227) en diversos productos farmacéuticos de inhalación comercializados en la actualidad. La composición puede incluir otros excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en inhalación tales como etanol, ácido oleico, polivinilpirrolidona y similares.

30 Los MDI presurizados tienen habitualmente dos componentes. En primer lugar, tienen un componente de cartucho en el que se almacenan las partículas de fármaco a presión en forma de suspensión o solución. En segundo lugar, tienen un componente de receptáculo que se usa para sostener y accionar el cartucho. Habitualmente, un cartucho contendrá dosis múltiples de la formulación, aunque también es posible tener cartuchos de dosis individuales. El componente de cartucho incluye habitualmente una válvula de salida desde la que se pueden descargar los contenidos del cartucho. La medicación en aerosol se dispensa desde el pMDI aplicando una fuerza en el componente de cartucho que lo presiona sobre el componente de receptáculo abriendo de este modo la válvula de salida y haciendo que las partículas de medicación se transporten desde la válvula de salida a través del componente de receptáculo y se descarguen desde un puerto de salida de receptáculo. Después de la descarga del cartucho, las partículas de medicación se "atomizan", formando un aerosol. Se pretende que el paciente coordine la descarga de la medicación aerosolizada con su inhalación, de modo que las partículas de medicación entren en el flujo inspiratorio del paciente y se transporten a los pulmones. Habitualmente, los pMDI usan propelentes para presurizar el contenido del cartucho e impulsar las partículas de medicación al exterior del puerto de salida del componente de receptáculo. En los pMDI, la formulación se proporciona en forma de líquido o suspensión, y se encuentra dentro del recipiente junto con el propelente. El propelente puede tomar diversas formas. Por ejemplo, el propelente puede comprender un gas comprimido o un gas licuado.

40 La preparación medicinal se adapta para uso con un inhalador de polvo seco. La composición de inhalación adecuada para uso con DPI comprende habitualmente partículas de ingrediente activo y partículas de un vehículo farmacéuticamente aceptable. El tamaño de partícula del material activo puede variar de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 10 μm ; sin embargo, para el suministro eficaz a la parte distal del pulmón, al menos un 95 por ciento de las partículas de agentes activos son de 5 μm o menores. Cada uno de los agentes activos puede estar presente en una concentración de 0,01 - 99 %. Sin embargo, habitualmente, cada uno de los agentes activos está presente en una concentración de aproximadamente un 0,05 a un 50 %, más habitualmente aproximadamente 0,2 - 20 % del peso total de la composición.

50 Como se ha indicado anteriormente, además de los ingredientes activos, el polvo inhalable incluye preferentemente un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede estar compuesto de cualquier material o combinación de materiales farmacológicamente inerte que es aceptable para inhalación. De forma ventajosa, las partículas de vehículo están compuestas de uno o más azúcares cristalinos; las partículas de vehículo pueden estar compuestas de uno o más alcoholes o polioles de azúcar. Preferentemente, las partículas de vehículo son partículas de dextrosa o lactosa, especialmente lactosa. En realizaciones de la presente invención que utilizan inhaladores convencionales de polvo seco, tales como Handihaler, Rotohaler, Diskhaler, Twisthaler y Turbohaler, el tamaño de partícula de las

partículas de vehículo puede variar de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 1000 micrómetros. En algunas de estas realizaciones, el tamaño de partícula de las partículas de vehículo puede variar de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 120 micrómetros. En algunas otras realizaciones, el tamaño de al menos un 90 % en peso de las partículas de vehículo es menor de 1000 micrómetros y preferentemente está entre 60 micrómetros y 1000 micrómetros. El tamaño relativamente grande de estas partículas de vehículo proporciona unas buenas características de flujo y arrastre. Cuando está presente, la cantidad de las partículas de vehículo será de hasta un 95 %, por ejemplo, hasta un 90 %, ventajosamente hasta un 80 % y preferentemente hasta un 50 % en peso basado en el peso total del polvo. La cantidad de cualquier material excipiente fino, si estuviera presente, puede ser de hasta un 50 % y ventajosamente hasta un 30 %, especialmente hasta un 20 %, en peso, basado en el peso total del polvo. El polvo puede contener opcionalmente un modificador de rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido, y/o sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de magnesio o de calcio.

Los compuestos de fórmula I también se pueden administrar en forma de supositorios para 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 líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá 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 incluirá lavados y gárgaras bucales). Las formulaciones tópicas pueden comprender generalmente 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 administra conjuntamente con otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, en otro aspecto la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I y uno o más de otros agentes terapéuticos. Agentes terapéuticos adecuados para 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 triamcinolona acetona, budesonida, beclometasona, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, y ciclesonida; (3) un β -agonista tal como salmeterol, formoterol, terbutalina, metaproterenol, albuterol y similares; (4) un modificador de leucotrieno, incluyendo un antagonista del receptor de leucotrieno tal como montelukast, zafirlukast, pranlukast, o un inhibidor de lipooxigenasa incluyendo inhibidores de la 5-lipooxigenasa e inhibidores de FLAP (proteína activadora de 5-lipooxigenasa) tales como zileutón; (5) un antihistamínico tal como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirlamina, 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 dexametorfano; (8) otro ligando de prostaglandina incluyendo un agonista de prostaglandina F tal como latanoprost; misoprostol, enprostil, rioprostil, omoprostol o rosaprostol; (9) un diurético; (10) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico, y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclózico, 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 bifencilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, 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 fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (15) agentes anti diabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbosa) 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, bromuro de tiotropio, cloruro de tropio, bromuro de aclidinio y glicopirrolato incluyendo R,R-glicopirrolato), así como antagonistas muscarínicos M3 selectivos; (18) esteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona, e hidrocortisona; (19) triptanos usados habitualmente para el tratamiento de migraña tales como sumitriptán 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-mercaptapurina, agentes quimioterapéuticos citotóxicos para cáncer, antagonistas de bradiquinina (BK2) tales como

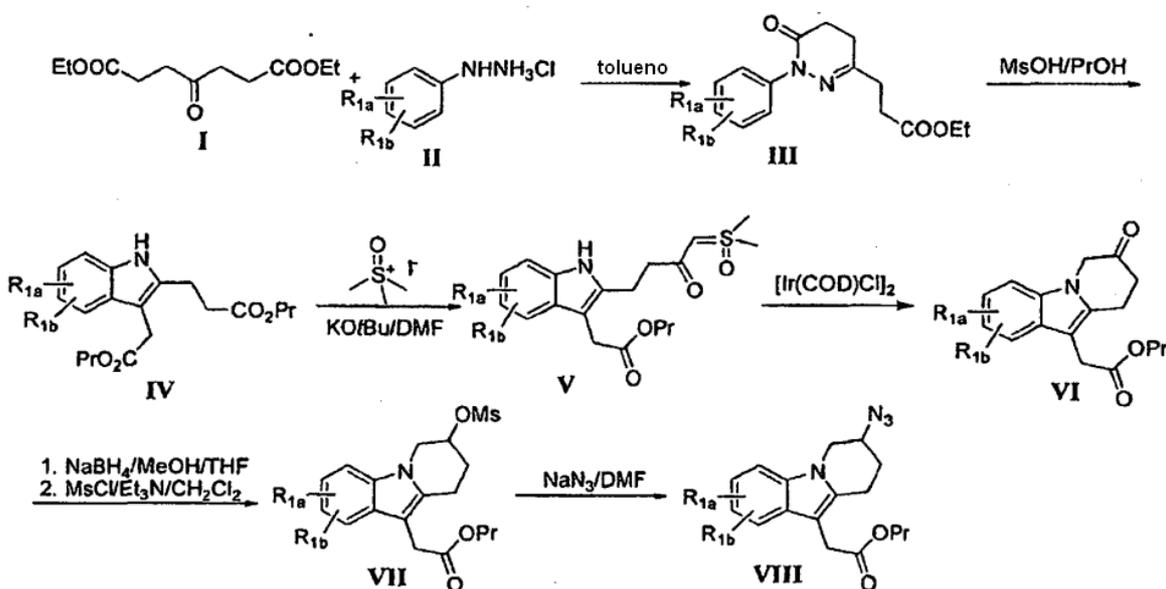
FK-3657, antagonistas del receptor TP tales como seratrodist, antagonistas de neuroquinina (NK1/NK2), antagonistas de VLA-4 tales como los que se describen en los documentos de Patente US 5.510.332, WO97/03094, WO97/02289, WO96/40781, WO96/22966, WO96/20216, WO96/01644, WO96/06108, WO95/15973 y WO96/31206. También se desvela un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandina 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, opcionalmente administrada conjuntamente con uno o más ingredientes tales como los que se acaban de listar anteriormente.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con las rutas sintéticas que se perfilan en los siguientes esquemas y siguiendo los métodos que se describen en el presente documento. Las abreviaturas utilizadas incluyen: Ac = acetilo; Bu = butilo; COD = 1,5-ciclooctadieno; Cp* = pentametilciclopentadienilo; CPME = ciclopropil metil éter; DCM = diclorometano; DIPEA = diisopropiletilamina; DMF = dimetilformamida; EA/EtOAc = acetato de etilo; Et = etilo; Hex = hexano; HMDS = hexametildisilazano; IPA = isopropanol; IPAc = acetato de isopropilo; iPr = isopropilo; Me = metilo; Ms = metanosulfonylo (mesilo); MTBE = metil t-butil éter; Pr = propilo; TA = temperatura ambiente; t-bu = terc-butilo; TEA = trietilamina; THF = tetrahidrofurano; TMS = trimetilsililo; p-TSA = ácido p-toluenosulfónico.

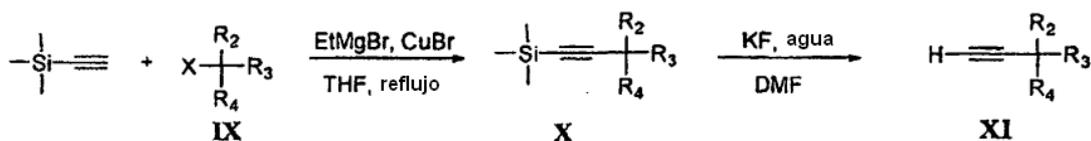
Como se muestra en el Esquema 1, las azidas sustituidas VIII se pueden preparar en siete etapas consecutivas. La condensación del 4-oxopimelato I con las hidrazinas sustituidas II en tolueno a reflujo da como resultado los compuestos intermedios de éster de etilo III. Después de tratamiento de III con ácido metanosulfónico en propanol se pueden obtener los correspondientes indoles IV. La adición regioselectiva del anión yoduro de trimetilsulfonio al éster en la posición 2 del indol proporciona los iluros V. La ciclación de V en presencia de una cantidad catalítica de dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)iridio(I) proporciona los cetoindoles deseados VI. La conversión del resto cetona en la azida VIII se puede llevar a cabo a través de un protocolo estándar de 3 etapas que implica reducción con borohidruro sódico, mesilación con cloruro de metanosulfonylo y desplazamiento con azida sódica.

Esquema 1: Síntesis de azidas



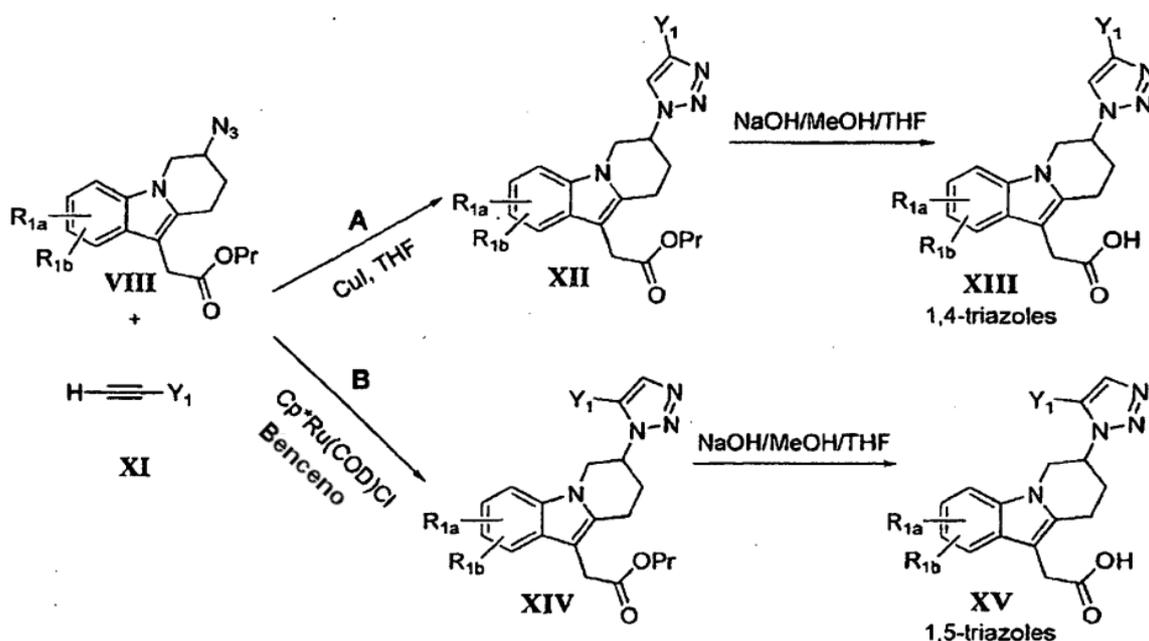
Se pueden preparar alquinos no comerciales por reacción de trimetilsililacetileno y el correspondiente haluro de bencilo IX usando bromuro de etilmagnesio y bromuro de cobre (Esquema 2, Gazz. Chim. Ital. 1990, 120, 783). La retirada del grupo TMS en X se puede llevar a cabo usando KF acuoso en DMF para proporcionar los alquinos sustituidos deseados XI.

Esquema 2: Síntesis de alquinos



Se pueden preparar triazoles tales como **XIII** y **XV** usando química *click*. La cicloadición (3+2) de las azidas **VIII** y los alquinos **XI** en presencia de yoduro de cobre proporciona exclusivamente el 1,4-triazol **XII** (Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596). Se puede preparar el 1,5-triazol tal como **XIV** usando un complejo de rutenio (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 15998). La hidrólisis de **XII** o **XIV** en base acuosa proporciona el producto final **XIII** o **XV**.

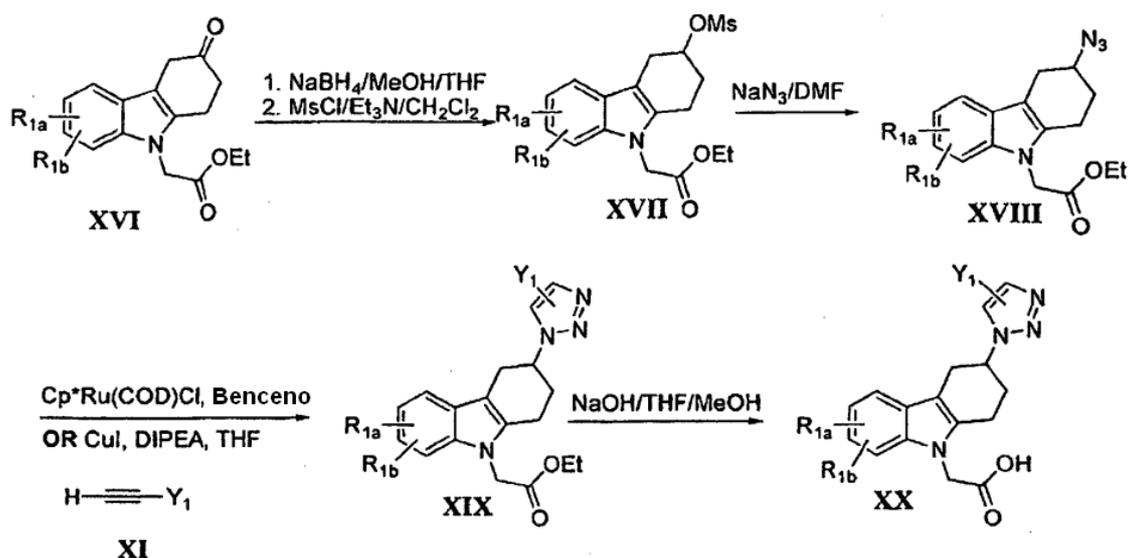
Esquema 3: Síntesis de 1,4-triazoles (Parte A) y 1,5-triazoles (Parte B)



10 La cetona **XVI** se había informado previamente en J. Med. Chem. 2005, 48, 897. La conversión del resto cetona **XVI** en la azida **XVIII** se puede llevar a cabo a través de un protocolo estándar de 3 etapas que implica reducción con borohidruro sódico, mesilación con cloruro de metanosulfonilo y desplazamiento con azida sódica. La azida **XVIII** se puede acoplar con el alquino **XI** usando cobre o rutenio para obtener el triazol **XIX**. La hidrólisis estándar proporcionó el ácido deseado **XX**.

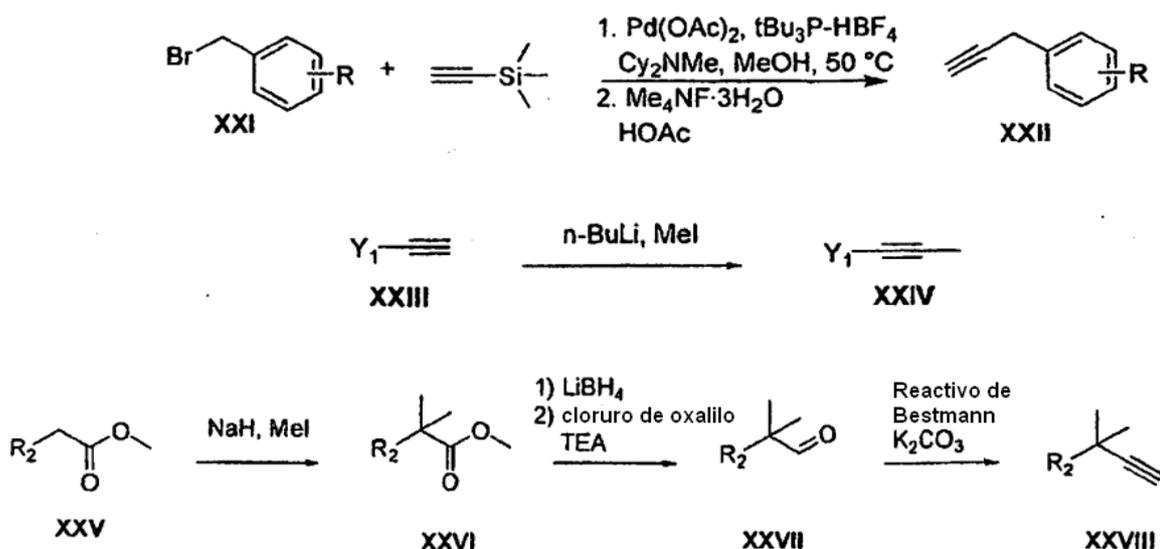
15

Esquema 4



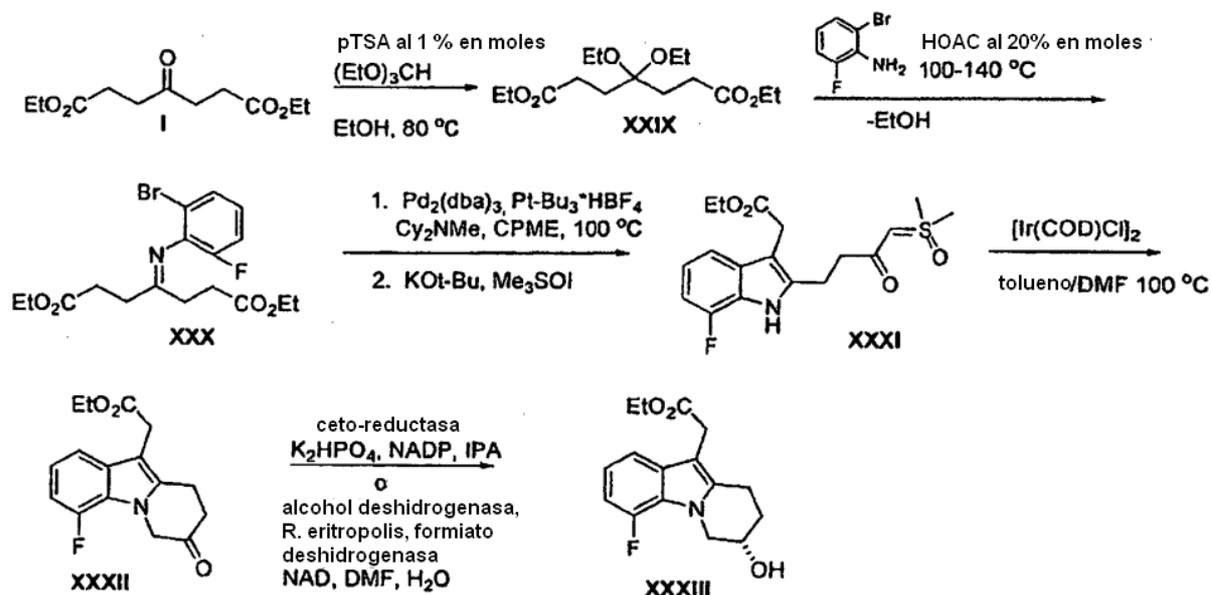
Una ruta alternativa para los alquinos no comerciales implica el uso de condiciones de Sonogashira para proporcionar TMS-alquino que se puede desproteger a acetileno **XXII** usando una cantidad catalítica de tetrahidrato de fluoruro de tetrametilamonio tamponado con ácido acético. Se pueden preparar alquinos internos por alquilación del alquino terminal **XXIII** con yoduro de metilo para proporcionar el alquino **XXIV** (Esquema 2a, Knobloch, K.; Keller, M.; Eberbach, W. Eur. J. Org. Chem. 2001, 3313-23332). Los alquinos geminales dimetil α -sustituidos se pueden preparar a través de desprotonación de éster **XXV** con hidruro sódico seguido de alquilación con yoduro de metilo. La reducción del éster **XXVI**, seguido de oxidación en condiciones de Swern proporciona el aldehído **XXVII**. El tratamiento con reactivo de Bestmann proporciona el alquino geminal dimetil sustituido deseado **XXVIII**.

Esquema 5



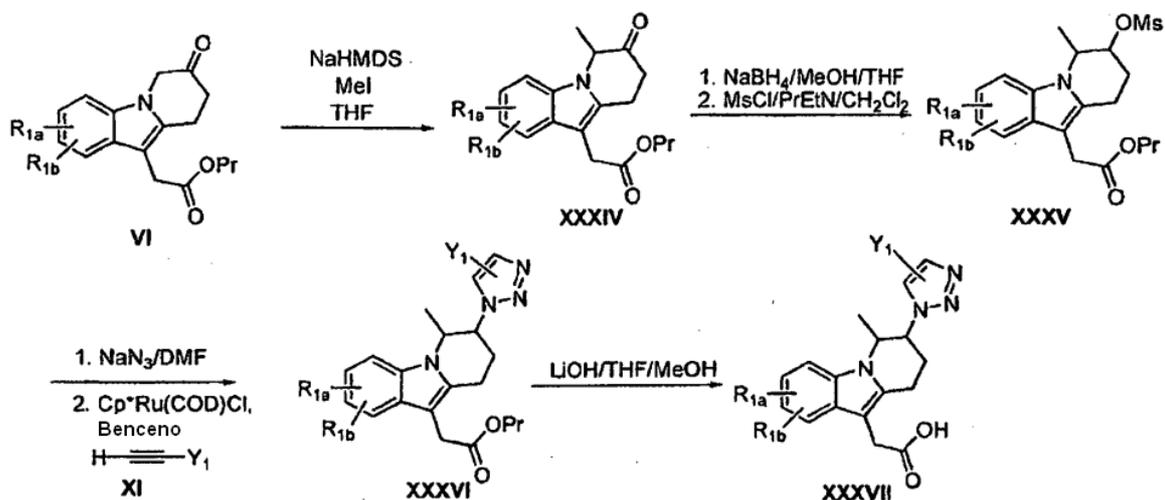
El indol **XXXI** se puede preparar a través del cetal (**XXIX**) y la formación de la imina (**XXX**), seguido de ciclación de Heck y formación de iluro. La ciclación catalizada con iridio proporcionó la cetona **XXXII**. La conversión de la cetona en el alcohol quiral **XXXIII** se puede llevar a cabo mediante reducción enzimática para introducir el estereocentro requerido.

Esquema 6



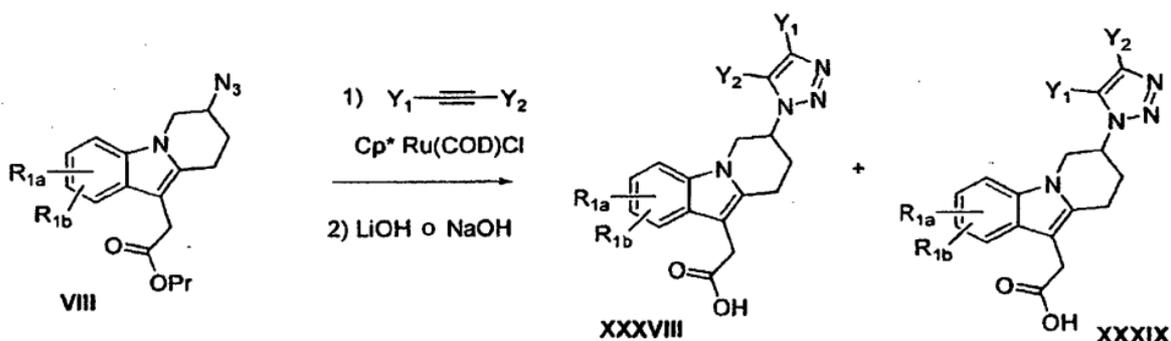
La alquilación de la cetona VI con yodometano proporcionó la cetona sustituida XXXIV. La conversión del resto cetona XXXIV en triazol XXXVII se llevó a cabo siguiendo un protocolo similar al de la cetona no metilada que se muestra en el Esquema 1 y en el Esquema 3.

Esquema 7



Se pueden acoplar los alquinos disustituidos con la azida VIII usando un catalizador de rutenio para proporcionar una mezcla regioisómera de 1,4,5-triazoles. Después de la separación de isómeros y la hidrólisis de los ésteres correspondientes, se obtuvieron los ácidos carboxílicos XXXVIII y XXXIX.

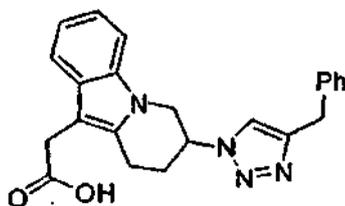
Esquema 8



Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos que se describen en los Esquemas y los Ejemplos en el presente documento, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Sin embargo, no se pretende que los compuestos que se muestran a modo de ejemplo sean limitantes del ámbito de la invención de ningún modo. Los ejemplos ilustran detalles adicionales para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán que se pueden usar variaciones conocidas de grupos protectores, de reactivos, así como de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. También se entenderá que siempre que un reactivo químico no esté disponible el mercado, los expertos en la materia pueden preparar fácilmente tal reactivo químico siguiendo o adaptando métodos conocidos que se describen en la bibliografía. Todas las temperaturas son en grados Celsius a menos que se indique otra cosa. Los espectros de masas (MS) se midieron mediante espectroscopía de masas por electronebulización iónica (ESMS) o mediante espectroscopía de masas por ionización química a presión atmosférica (APCI).

EJEMPLO 1

Ácido [7-(4-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético



20

Etapas 1: 7-(4-Bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]acetato de propilo

A una solución agitada de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo (1 eq.) (síntesis descrita en el documento de Patente WO07019675 A1) y prop-2-in-1-ilbenceno (2 eq.) en tetrahidrofurano (THF) (0,1 M) a temperatura ambiente se añadió diisopropil etilamina (DIPEA) (5 eq.) y CuI (5 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y a continuación se inactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con acetato de etilo (EA), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación mediante cromatografía combi-flash con EA/Hex al 0-100 % proporcionó el compuesto deseado que se usó directamente para la siguiente etapa.

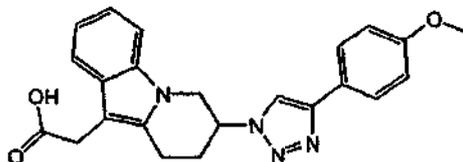
30 Etapas 2:

A una solución agitada de [7-(4-bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]acetato de propilo (1 eq.) en THF / MeOH (2:1, 0,1 M) a temperatura ambiente se añadió una solución 2 M de hidróxido potásico (10 eq.) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se inactivó por adición de HCl al 10 % hasta pH ácido y se diluyó con diclorometano (DCM). La filtración a través de un separador de fase seguido de evaporación proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,13 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,34-7,17 (m, 5 H), 7,12-7,00 (m, 2 H), 5,35-5,18 (m, 1 H), 4,67 (dd, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,69-3,50 (m, 2 H), 3,07-2,92 (m, 2 H), 2,52-2,30 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z: 387,2.

40

EJEMPLO 2

Ácido {7-[4-(4-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}-acético



5

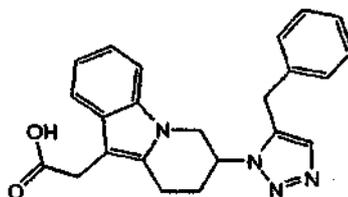
El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 1 a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 1-etinil-4-metoxibenceno. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,14 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,78 (d, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,13-6,99 (m, 4 H), 5,40-5,30 (m, 1 H), 4,74 (dd, 1 H), 4,40 (dd, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,61 (s, 2 H), 3,12-3,01 (m, 2 H). MS (+ESI) m/z: 403,1.

10

EJEMPLO 3

Ácido [7-(5-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético

15



Etapa 1: [7-(5-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]acetato de propilo

A una solución agitada de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo (síntesis descrita en el documento de Patente WO07019675 A1) y prop-2-in-1-ilbenceno (1,5 eq.) en benceno (0,3M) a temperatura ambiente se añadió cloro(1,5-ciclooctadien)-(pentametilciclopentadienil)rutenio(II) (0,1 eq.). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y a continuación calentó a 80 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de gel de sílice, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0 a 50 %) para obtener el éster racémico deseado que se resolvió por SFC usando una columna Chiralpak AD de 10 x 250 mm eluyendo con 40 % de MeOH a 5 ml/min a 150 bar (15,0 MPa) y 254 nm (tiempos de retención = 7,5 y 9,8 min).

20

25

Etapa 2:

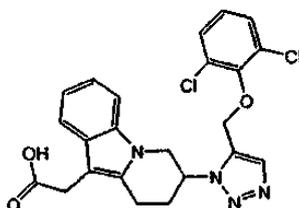
30

Los ésteres quirales resultantes (1 eq.) (tiempos de retención = 7,5 y 9,8 min) se hidrolizaron por separado a temperatura ambiente usando una solución 2 M de hidróxido potásico (10 eq.) en THF / MeOH (2:1, 0,1 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se inactivó por adición de HCl al 10 % hasta pH ácido y se diluyó con DCM. La filtración a través de un separador de fase seguido de evaporación proporcionó los **Ejemplos 3.1** y **3.2**, respectivamente. Los datos de RMN ¹H son para el **Ejemplo 3.1**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,14 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,43-7,28 (m, 2 H), 7,40-7,22 (m, 3 H), 7,29-7,19 (m, 1 H), 7,05 (t, 2 H), 5,14 (s, 1 H), 4,53-4,28 (m, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 4,18 (t, 1 H), 3,81-3,36 (m, 2 H), 3,09 (d, 1 H), 3,02-2,73 (m, 1 H), 2,50-2,07 (m, 1 H), 2,22-1,94 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z: 387,2.

35

EJEMPLO 4

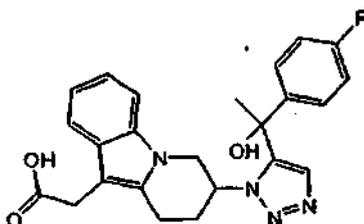
Ácido (7-{5-[(2,6-diclorofenoxi)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético



El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el **Ejemplo 3** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 2,6-diclorofenil prop-2-in-1-il éter. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,14 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 7,49 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,25 (t, 1 H), 7,11-7,00 (m, 2 H), 5,48-5,32 (m, 3 H), 4,78 (dd, 1 H), 4,37 (t, 1 H), 3,62 (d, 2 H), 3,43-3,34 (m, 1 H), 3,24-3,09 (m, 1 H), 3,09-2,97 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z: 471,1.

EJEMPLO 5

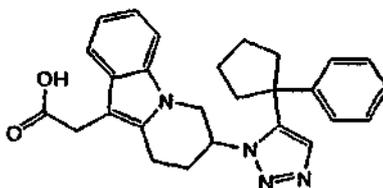
Ácido (7-[5-[1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxi-etil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético



El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el **Ejemplo 3** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 2-(4-fluorofenil)but-3-in-2-ol. La separación de los diastereoisómeros resultantes se llevó a cabo en la etapa de éster mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 10-70 % de EA/Hex y proporcionó dos mezclas enantioméricas. La mezcla enantiomérica de elución más rápida se resolvió mediante HPLC quiral usando una columna Chiralcel OD de 50 x 400 mm eluyendo con 8 % de iPrOH, 8 % de EtOH, 83,75 % de Hexanos y 0,25 % de Et₃N a 60 ml/min y 254 nm. Los ésteres resultantes (tiempos de retención = 18,4 y 22,1 min) se hidrolizaron por separado en THF/MeOH (2:1, 0,1 M) a temperatura ambiente usando solución 1 M de hidróxido sódico (10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se inactivó por adición de HCl al 10 % hasta pH ácido y se diluyó con DCM. La filtración a través de un separador de fase seguido de evaporación proporcionó los **Ejemplos 5.1** y **5.2** deseados, respectivamente. La mezcla enantiomérica de elución más lenta se resolvió mediante HPLC quiral usando una columna Chiralcel OD de 50 x 400 mm eluyendo con 30 % de iPrOH, 70 % de Hexanos a 60 ml/min y 254 nm. Los ésteres resultantes (tiempos de retención = 18,3 y 34 min) se hidrolizaron de forma similar a como se ha descrito anteriormente para proporcionar los **Ejemplos 5.3** y **5.4**, respectivamente. Los datos de RMN ¹H son para el **Ejemplo 5.1**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,13 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,36 (dd, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,20 (t, 2 H), 7,11-7,00 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 4,54 (dd, 1 H), 4,24 (t, 1 H), 3,60-3,48 (m, 2 H), 3,01-2,91 (m, 1 H), 2,37-2,26 (m, 1 H), 2,02-1,93 (m, 1 H), 1,90 (s, 3 H), 1,36-1,24 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z: 435,1.

EJEMPLO 6

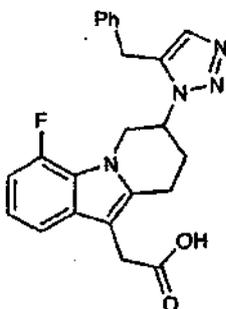
Ácido {7-[5-(1-fenil-ciclopentil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético



El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el **Ejemplo 3** a partir de (1-etilciclopentil)benceno y (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo enantioméricamente puro, preparado por resolución de la azida racémica en una columna ChiralCel OD de 4,6 x 250 mm eluyendo con 15 % de MeOH, 15 % de iPrOH, 69,75 % de Hexanos y 0,25 % de Et₃N a 1 ml/min y 254 nm. Tiempos de retención = 10,3 y 11,5 min. Los **Ejemplo 6.1** y **6.2** se prepararon a partir de la azida quiral con los tiempos de retención de 10,3 y 11,5 min, respectivamente. Datos de RMN ¹H del **Ejemplo 6.1**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,13 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,36 (dd, 2 H), 7,31-7,23 (m, 3 H), 7,13 (d, 1 H), 7,07-6,97 (m, 2 H), 4,59 (s, 1 H), 3,98-3,89 (m, 1 H), 3,58-3,46 (m, 2 H), 3,03-2,92 (m, 1 H), 2,29-2,20 (m, 1 H), 2,10-2,01 (m, 1 H), 1,54-1,43 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z: 441,2.

EJEMPLO 7

Ácido [7-(5-Bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético



5

Etapa 1: 3-[1-(2-Fluorofenil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il]propanoato de etilo

10 En un matraz equipado con un purgador Dean-Stark, se combinaron clorhidrato de 2-fluorohidrazina (1 eq.) y 4-oxopimelato de dietilo (1 eq.) en tolueno (1 M). La suspensión se dejó envejecer durante 24 h a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre un lecho de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (10 a 50 %) para proporcionar el material deseado en forma de un aceite de color naranja-marrón que se usó como tal en la siguiente etapa.

15 Etapa 2: 3-[7-Fluoro-3-(2-oxo-2-propoxietil)-1H-indol-2-il]propanoato de propilo

20 Se añadió ácido metanosulfónico (1,2 eq.) a una solución agitada de 3-[1-(2-fluorofenil)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il]propanoato de etilo (1 eq.) en *n*-propanol (1M). La mezcla se calentó durante 48 h a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1,2 eq.) y se extrajo con metil *t*-butil éter (MTBE). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó sobre un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/Hexano (0 a 60 % en 30 min) para obtener el material deseado en forma de un aceite de color marrón.

25 Etapa 3: (2-[4-[Dimetil(oxido)1-sulfaniliden]-3-oxobutil]-7-fluoro-1H-indol-3-il)acetato de propilo

30 Se disolvió parcialmente diioduro de trimetilsulfoxonio (2 eq.) en THF (9 M) y se añadió una solución de *t*-butóxido potásico en THF (2,4 eq.). La mezcla se calentó a 67 °C durante 2 h, y a continuación se enfrió a 0 °C. A la solución enfriada se añadió una solución de 3-[7-fluoro-3-(2-oxo-2-propoxietil)-1H-indol-2-il]propanoato de propilo (1 eq.) en THF (5 M) durante 15 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua y EtOAc, y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el material deseado en forma de un sólido de color naranja-marrón que se usó como tal en la siguiente etapa.

35 Etapa 4: (4-Fluoro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo

40 Una solución desgasificada de (2-[4-[dimetil(oxido)1-sulfaniliden]-3-oxobutil]-7-fluoro-1H-indol-3-il)acetato de propilo (1 eq.) en dimetilformamida (DMF) (0,2 M) se añadió durante 15 min usando una cánula a una solución desgasificada precalentada (105 °C) de dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)iridio(I) (0,02 eq.) en tolueno (0,01 M). La mezcla se dejó envejecer a 105 °C durante 45 min, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre salmuera y se diluyó con Et₂O. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó de nuevo con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0 a 30 % en 30 min) para obtener el material deseado en forma de un aceite de color amarillo.

45

Etapa 5: (4-Fluoro-7-(metilsulfonil)oxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo

50 A una solución agitada de (4-fluoro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo (1 eq.) y MeOH (3 eq.) en THF (0,07 M) a 0 °C se añadió NaBH₄ (1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 min. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el alcohol deseado en forma de un sólido que se usó como tal en la siguiente etapa. A una solución agitada del alcohol en bruto (1 eq.) en CH₂Cl₂ (0,33 M) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,05 eq.) seguido de trietilamina (1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y a continuación durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió

mediante la adición de una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0 a 100 %) para obtener el material deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5 Etapa 6: (7-Azido-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo

10 A una solución agitada de {4-fluoro-7-[(metilsulfonil)oxi]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acetato de propilo (1 eq.) en DMF (0,15M) a 0 °C se añadió azida sódica (1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexanos (0 a 50 %) para obtener el material deseado en forma de un aceite de color amarillo.

15 Etapa 7: [7-(5-Bencil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]acetato de propilo

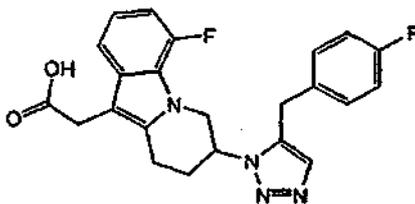
20 A una solución agitada de (7-azido-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo (1 eq.) y prop-2-in-1-ilbenceno (1,5 eq.) en benceno (0,3 M) a temperatura ambiente se añadió cloro(1,5-ciclooctadien) (pentametilciclopentadienil)-rutenio(II) (0,1 eq.). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y a continuación se dejó envejecer a 80 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de gel de sílice, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano (0 a 50 %) para obtener el material deseado en forma de un aceite de color marrón. La mezcla racémica se resolvió por HPLC usando una columna Chiralpak AD de 50 x 400 mm eluyendo con 15 % de MeOH, 15 % de EtOH, 69,75 % de Hexanos y 0,25 % de Et₃N a 50 ml/min y 254 nm para proporcionar los ésteres quirales deseados con tiempos de retención de 9,6 y 11,6 min respectivamente.

25 Etapa 8:

Los dos ésteres quirales de la Etapa 7 se saponificaron por separado como sigue a continuación. A una solución agitada de [7-(5-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]acetato de propilo (1 eq.) en THF:MeOH (2:1, 0,3 M) a temperatura ambiente se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (12 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se inactivó por adición de HCl al 10 % hasta pH ácido y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener los ácidos quirales deseados **7.1** y **7.2** en forma de sólidos de color blanco después de evaporación conjunta con éter/hexanos. RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆) δ 7,54 (s, 1 H), 7,23-7,39 (m, 5 H), 6,98 (dt, 1 H), 6,81 (dd, 1 H), 5,15-5,22 (m, 1 H), 4,71-4,76 (m, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 4,37 (t, 2 H), 3,68 (c, 2 H), 3,21 (dt, 1 H), 2,94 (ddd, 1 H), 2,43 (dc, 1 H), 2,14-2,18 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z: 405,2.

EJEMPLO 8

40 Ácido {4-fluoro-7-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}-acético

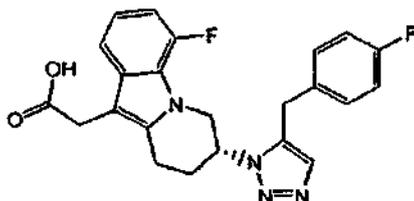


45 El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el **Ejemplo 3** a partir de (7-azido-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo (**Ejemplo 7**, Etapa 6) y 1-fluoro-4-prop-2-in-1-ilbenceno obtenido de acuerdo con el siguiente procedimiento (Gazz. Chim. Ital. 1990, 120, 783). A una mezcla de etiltrimetilsilano (1 eq.) en THF (0,6 M) a temperatura ambiente se añadió bromuro de etilmagnesio (1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se añadió bromuro de cobre (I) (0,1 eq.). Después de agitar durante 30 min, se añadió una solución 1 M de bromuro de 4-fluorobencilo (1 eq.) en THF y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó por adición de una solución fría de NH₄Cl sat, se agitó durante 30 min y a continuación se extrajo con Et₂O, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. La purificación mediante cromatografía Combi-flash usando un gradiente de 0-100 % de EA/Hex proporcionó el TMS alquino deseado. El TMS alquino se mezcló directamente con fluoruro potásico (1,2 eq.) en DMF (0,2 M que contenía un 1 % de agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se inactivó por adición de HCl 3 N, se agitó durante 1 h y a continuación se extrajo con pentanos, se lavó con NaHCO₃ sat y salmuera, se secó y se evaporó. El compuesto de alquino en bruto se usó directamente para la química *click* que se ha descrito en el **Ejemplo 3**. Los ésteres racémicos resultantes se resolvieron por HPLC usando una columna Chiralpak AS de 4,6 x 250 mm eluyendo con 60 % de EtOH, 39,75 % de Hexanos y 0,25 % de

Et₃N at 0,8 ml/min y 254 nm. Los ésteres quirales resultantes (tiempos de retención = 10,3 y 13,3 min) se hidrolizaron para proporcionar los **Ejemplos 8.1 y 8.2**, respectivamente. RMN ¹H del **Ejemplo 8.1**: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,20 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,33 (dd, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 7,17 (t, 2 H), 6,96 (td, 1 H), 6,85 (dd, 1 H), 5,23-5,09 (m, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,44 (dd, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 3,65-3,52 (m, 2 H), 3,12-3,02 (m, 1 H), 2,89 (ddd, 1 H), 2,32-2,19 (m, 1 H), 2,14-2,02 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z: 423,1.

EJEMPLO 8A

Ácido {(7R)-4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}-acético



Etapa 1: 4,4-Dietoxiheptanodioato de dietilo ("cetal")

15 A EtOH (27,8 l), ortoformiato de trietilo (9,26 l, 55,6 mol) y 4-oxopimelato de dietilo (5,93 l, 27,8 mol) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,053 kg, 0,278 mol), y la mezcla de reacción se calentó a 77,0 °C con agitación durante 20 h. Se discontinuó el calentamiento, y se retiró el etanol por destilación al vacío, comenzando con la mezcla maestra a 63 °C. La solución de cetal de color naranja restante se disolvió en tolueno (32 l) y se transfirió a un extractor de 100 l que se había cargado con NaHCO₃ al 2 % (24 l), con agitación.

20 Las fases se separaron y la fase de tolueno se lavó con agua (19,2 l), y a continuación se transfirió a través de un filtro en línea a un matraz de fondo redondo de 50 l, unido a una manta térmica. Se retiró el tolueno al vacío, incluyendo un lavado abundante adicional (5 l) para la retirada azeotrópica de agua. El cetal se aisló en forma de un aceite de color amarillo.

25 Etapa 2: 4-[(2-Bromo-6-fluorofenil)imino]heptanodioato de dietilo ("imina")

En el cetal de la Etapa 1 (8,46 kg, 24,31 mol), se cargaron 2-bromo-6-fluoroanilina (2,509 l, 22,10 mol) y ácido acético (0,253 l, 4,42 mol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 145 °C y se retiró el etanol por destilación. El producto se usó en la siguiente reacción.

30 Etapa 3: 3-[3-(2-Etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-1H-indol-2-il]propanoato de etilo ("indol diéster")

35 Se desgasificó ciclopropil metil éter (CPME, 27 l) durante 20 minutos, y a continuación se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,504 kg, 0,551 mol) y tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (0,639 kg, 2,203 mol), seguido de CPME (3,2 l). La mezcla se desgasificó, y se añadió N-metildiciclohexilamina (2,336 l, 11,01 mol) con desgasificación continuada durante 100 min.

40 La imina de la Etapa 2 (8,86 kg, 22,03 mol) se disolvió en CPME (28 l) con desgasificación activa. Se añadió N-metildiciclohexilamina (7,01 l, 33,0 mol), y la mezcla se desgasificó durante 75 min.

45 Con flujo de nitrógeno continuado, la solución de imina se transfirió al vacío a la solución de catalizador, y el recipiente completo de reacción se desgasificó rigurosamente durante 20 min. Después de la desgasificación, se transfirió un aclarado de CPME (2,2 l) al recipiente de reacción al vacío. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 35 min. y se calentó a ~108 °C durante 18 h. La mezcla maestra se lavó dos veces con HCl 2 N (18 l), una vez con NaHCO₃ al 5 % (18 l), y una vez con H₂O (12 l).

50 Las fases de CPME combinadas se filtraron a través de 2 filtros en línea (1 normal, 1 de carbón), y se retiró el CPME hasta un volumen bajo por destilación al vacío, proporcionando una solución de color amarillo oscuro. Se cargó tolueno (12 l) y se retiró al vacío para ayudar a eliminar el CPME adicional. Se añadió heptano (18 l), y la mezcla heterogénea se agitó, se sembró con indol diéster cristalino y se dejó que continuara enfriando, pero no se consiguió la cristalización.

55 Se añadieron en tolueno (500 ml) y THF (5 l) para solubilizar completamente la mezcla maestra; la solución de reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. A -6,8 °C, la mezcla maestra se volvió ligeramente turbia, se añadió una pequeña cantidad de semilla, y la mezcla maestra se convirtió en cristales. Se continuó el enfriamiento hasta -10 °C durante 30 minutos. A esta temperatura, se añadió heptano (30 l), manteniendo la temperatura < -6 °C. La mezcla maestra se enfrió hasta -17 a -15 °C y se dejó envejecer durante 1,5 horas. La mezcla maestra se agitó un periodo adicional de 2 horas a ~-17 °C, y a continuación se filtró en frío con bombeo de -19 a -18 °C. Se usó un

lavado de heptano frío (12 l) para aclarar el recipiente y lavar los cristales pegajosos de color amarillo-naranja. La mezcla maestra se secó en atmósfera de nitrógeno y al vacío y se aisló el indol diéster en forma de un sólido pegajoso de color amarillo.

5 Etapa 4: (2-{4-[Dimetil(oxido)-1-sulfaniliden]-3-oxobutil]-7-fluoro-1H-indol-3-il)acetato de etilo ("iluro")

A t-butóxido potásico 1 M en THF (27 l) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente se añadió Me₃SOI (5,81 kg) en porciones. La suspensión resultante se calentó a 66 °C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 30 °C, se cargó una solución del indol diéster de la Etapa 3 (5,35 kg) en THF (5 l) durante 10 min. El aclarado con THF adicional (2,5 l) también se transfirió al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2,5 horas.

Después de enfriar la mezcla de reacción a 20 °C, se cargaron agua (40 l) y EtOAc (20 l). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. Las fases se separaron, y se añadió agua adicional (15 l) a la fase acuosa para disolver el precipitado observado. La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con EtOAc (20 l y 10 l). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat. (30 l), y a continuación con NaCl ac. al 2% del peso (20 l). La fase orgánica se filtró a través de dos filtros en línea (1 regular, 1 de carbón). El filtrado se concentró a presión reducida y se lavó abundantemente con EtOAc (40 l) hasta un volumen objetivo de aproximadamente 12 l. Se cargó heptano (24 l) durante 30 min. Se observó un precipitado de color amarillo. Se cargó EtOAc adicional (500 ml) hasta conseguir una proporción en volumen 3:1 de heptano/EtOAc. La suspensión resultante se dejó envejecer a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación se filtró. La torta del filtro se lavó con 25 % de EtOAc/heptano (32 l) y a continuación se secó a temperatura ambiente al vacío y en atmósfera de nitrógeno para proporcionar el iluro en forma de un sólido de color amarillo.

25 Etapa 5: (4-Fluoro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de etilo ("cetona")

Se añadió [Ir(COD)Cl]₂ (46,9 g) a tolueno (53 l) que se había rociado con N₂ durante una noche. Después de rociar con N₂ durante un periodo adicional de 50 min, la solución se calentó a 100 °C.

30 Una solución del iluro de la Etapa 4 (1,74 kg) en DMF (7 l) (KF = 1500 ppm) se roció con N₂ durante 1 h y a continuación se transfirió a la solución anterior de [Ir(COD)Cl]₂ a 100 °C durante 1,5 horas. El aclarado con DMF desgasificado (1 l) se transfirió al recipiente de reacción. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a 100 °C durante un periodo adicional de 30 min.

35 Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 18 l), y la fase orgánica se filtró a través de 2 filtros en línea (1 regular, 1 de carbón). Se cargó gel de sílice (3,5 kg, 230-400 de malla, calidad 60), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, la torta de gel de sílice se lavó con tolueno (3 x 17 l). Se prepararon y se combinaron dos lotes de este material. La solución combinada se filtró a través de dos filtros en línea (1 regular, 1 de carbón), se concentró a presión reducida y se lavó abundantemente con IPA (2 x 15 l) hasta un volumen objetivo de aproximadamente 7 l. Hacia el final de la concentración, el producto comenzó a convertirse en un aceite en forma de un aceite de color rojo antes de cristalizar en forma de un sólido de color melocotón.

45 Se cargó agua (15 l) durante 1 hora, y la suspensión resultante se dejó envejecer durante 2 horas, se filtró, y la torta de filtro se lavó con IPA/agua 1:2 (15 l) y a continuación se secó a temperatura ambiente al vacío y en atmósfera de nitrógeno para obtener la cetona con un color melocotón.

Etapa 6: [(7S)-4-Fluoro-7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]acetato de etilo ("alcohol")

50 Se disolvió K₂HPO₄ (0,604 kg, 3,47 mol) en agua (33 l) a temperatura ambiente, formando un tampón fosfato 0,1 M. El pH se ajustó a 7,0 usando HCl 5 N (260 ml). El tampón se desgasificó por burbujeo de N₂ durante una noche. Se disolvieron NADP (0,0422 kg, 0,055 mol) y CDX KRED P3H2 (cetoreductasa P3H2 Codex KRED Panel, disponible en Codexis, Inc., Redwood City, CA, USA; 0,1925 kg, 5,23 mol) en el tampón de pH 7,0 a temperatura ambiente.

55 Se desgasificó isopropanol (14,5 l) por burbujeo de N₂ durante una noche. Se añadió la cetona de la Etapa 5 (1,61 kg, 5,23 mol) al IPA y se disolvió a 40-43 °C. La solución caliente se añadió a la solución de enzima, se calentó a 33-35 °C y se dejó envejecer durante una noche. Después de agitar durante 20 horas, se añadió IPAc (31,1 l), y la mezcla se agitó durante 15 min. Después de 2 horas, se separó el fondo acuoso, y las fases orgánica y estropajosa emulsionada combinadas se filtraron a través de un lecho de Solka Floc sobre una tela de algodón de dos capas, lavando con IPAc adicional (11 l). Las fases se separaron, y la fase de IPAc se lavó con salmuera al 1 % (16 l) y agua (16 l). La solución de IPAc se filtró a través de dos filtros en línea (1 regular, 1 de carbón) y se lavó abundantemente con IPAc adicional (2 x 16 l) hasta un volumen objetivo de 11,5 l (10 l de IPAc, 1,5 l de alcohol).

Reducción alternativa:

65 Se disolvieron formiato sódico (5,97 eq.) y fosfato potásico dibásico (1,3 eq.) en agua (,077 M). El pH se ajustó a

pH 7,0 usando HCl 6 N. Se añadió beta-nicotinamida adenina dinucleótido (0,02 eq.) y se disolvió a TA. A continuación se añadieron alcohol deshidrogenasa de *Rhodococcus Erythropolis* (al 50 % en peso) y formiato deshidrogenasa (10 %) y se disolvieron a temperatura ambiente usando agitación. La temperatura se ajustó a 35 °C y el pH se comprobó (7,0). Se disolvió (4-fluoro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de etilo en DMF (,69 M). La mitad de esta solución de reserva se añadió reactor. Se cargaron tres fracciones más de la solución de reserva cada hora durante 3 horas y por último se añadió el aclarado de DMF. El pH era de 7,4 y se ajustó a 7,1 usando HCl 6 N.

A las 21 horas de tiempo de reacción, el pH era de 7,8. Se añadió HCl 6 N para ajustar el pH a 7,3. La reacción se enfrió a TA. Se añadió Solka Floc y se mezcló durante ~3 horas antes de filtración a través de un lecho de Solka Floc. Se apartó la fase acuosa y la torta de filtro se lavó 3 veces con 2 l de MTBE. Se dejó que este filtrado sedimentara en un embudo de decantación, y a continuación la fase acuosa se separó y se combinó con el filtrado acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera. La fase acuosa combinada se extrajo con MTBE y se dejó que se resolvieran las fases durante una noche. Se descartaron la fase acuosa y estropajosa gastadas. La fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y proporcionaron el producto de indol deseado.

Etapa 7: [(7S)-4-Fluoro-7-metanosulfonilo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]acetato de etilo ("mesilato")

Una solución de alcohol de la Etapa 6 (1,53 kg, 5,25 mol) en IPAc (9,95 l) se enfrió a -20 °C. Se añadió Et₃N (1,5 l, 10,76 mol) en una porción y se dejó equilibrar la temperatura interna a -10 °C. Se añadió lentamente MsCl (0,551 l, 7,07 mol) durante un periodo de 90 min a la mezcla de reacción; la temperatura interna se mantuvo por debajo de 10 °C. Después de un tiempo de agitación adicional de 5 min, se añadió MsCl adicional (41 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se enfrió a -2 °C, y se añadió lentamente una solución 1 N de HCl (7,75 l) durante 20 min. Después de agitar durante 10 min, las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5 % (7,75 l), y a continuación con salmuera al 0,5 % (3 l).

La solución de IPAc se filtró a través de dos filtros en línea (1 regular, 1 de carbón), y la solución se concentró y se secó azeotrópicamente con iPAC (4 x 4 l). La solución de iPAC resultante (~3 l) se cristalizó por adición lenta de heptano (17 l) a ta. Se dejó que envejecieran los cristales durante 45 min, y a continuación se filtraron. El recipiente y los cristales se lavaron con un total de 9:1 de heptano:iPAC (15 l). Los cristales se secaron durante una noche al vacío y en atmósfera de nitrógeno. El mesilato se aisló en forma de un sólido cristalino de color amarillo claro.

Etapa 8: [(7R)-4-Fluoro-7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]acetato de etilo ("azida")

Una mezcla de reacción de mesilato de la Etapa 7 (1,67 kg, 4,32 mol), DMF (8,35 l), NaN₃ (0,457 kg, 7,03 mol) y Et₃N (65 ml, 0,466 mol) en una corriente constante de N₂ se mantuvo entre 66-70 °C. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente H₂O (8,45 l) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se filtró; los cristales se lavaron con DMF:H₂O 1:1 (16 l), DMF:H₂O 3:7 (8,5 l), y agua (14 l). El sólido de color marrón oscuro se secó al vacío y en atmósfera de nitrógeno.

La recristalización se llevó a cabo por disolución de los cristales de color marrón de azida (1,374 kg) en atmósfera de N₂ en IPAc (8,25 l). Se añadió Darco-KB (302 g, 22% en peso) y la mezcla heterogénea se agitó durante 1,5 h. La suspensión resultante se filtró a través de Solka-Floc, y la torta de filtro se lavó con IPAc (3 x 4 l) para proporcionar una solución de color rojo de la azida en IPAc. La solución de IPAc se filtró a través de un filtro en línea, se concentró y se cambió el disolvente a heptano. Durante la adición de heptano, se produjo la cristalización de la azida y se añadió heptano hasta que se obtuvo una concentración de 94:6 de heptano:iPAC (~10 volúmenes de disolvente). El recipiente de reacción se enfrió a -20 °C y se dejó envejecer durante 1 h. Los cristales se filtraron en frío por bombeo y se lavaron con una mezcla 2:98 fría (-20 °C) de IPAc:heptano (8,5 l), seguido de 100 % de heptano (8 l). La azida se aisló en forma de cristales de color marrón claro.

Etapa 9: [3-(4-Fluorofenil)prop-1-in-1-il](trimetil)silano ("TMS alquino")

Se añadió N-metildiciclohexilamina (2,95 kg, 15,08 mol) a una mezcla de metanol (10,50 l), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (46 g, 0,159 mol) y acetato de paladio (II) (18 g, 0,080 mol), y la mezcla de reacción se desgasificó durante 45 min. Se añadieron bromuro de 4-fluorobencilo (0,980 l, 7,94 mol) y trimetilsililacetileno (1,225 l, 8,73 mol) y la mezcla maestra se calentó a 50 °C durante 90 min, y a continuación se enfrió.

A 30 °C, se añadió heptano (6 l, 4 volúmenes). A 19,3 °C, se añadió lentamente HCl 1 N (6 l, 4 volúmenes) durante 22 min a la mezcla de reacción, que se enfrió con un baño de hielo-agua; se dejó que la temperatura aumentara hasta un máximo de 25,8 °C. A continuación la mezcla bifásica se transfirió al vacío, a través de un filtro en línea a un recipiente cilíndrico de 50 l con camisa de refrigeración. También se transfirieron los aclarados adicionales de heptano (1,5 l, 1 volumen y 0,5 l, 1/3 de volumen). La mezcla se agitó, y se dejó que las fases se separaran. La fase orgánica se lavó con agua (6 l, 4 volúmenes). La fase de heptano de color naranja oscuro se filtró a través de un filtro en línea, y se retiró el heptano por destilación al vacío. La mezcla maestra se calentó lentamente hasta que se produjo la destilación. La destilación se produjo a 112-118 °C, sugiriendo una presión de ~10 torr (1,3 kPa) (véase: Gazz. Chim. Ital. 1990, 120, 783: 114 °C a 10 torr).

Etapa 10: 1-Fluoro-4-(prop-2-in-1-il)bencono ("alquino")

Una solución del TMS-alquino de la Etapa 9 (1,48 kg, 5,95 mol) en DMF (1,5 l) se enfrió a 6,6 °C, y se añadieron a la misma AcOH (0,069 l, 1,205 mol) y una cantidad adicional de DMF (volumen total de DMF = 2,96 l). Posteriormente, se introdujo Me₄NF·4H₂O (0,250 kg, 1,523 mol) en tres porciones durante un periodo de 15 min. Se observó reacción exotérmica después de que se introdujera el último lote, aumentando la temperatura a 23,1 °C durante un periodo de 5 min antes de enfriar a 5 °C durante un periodo adicional de 15-20 min.

La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió tolueno (3 l), seguido de adición lenta de HCl 1 N (7,5 l, 5 volumen). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar durante 30 min a 17 °C. La fase acuosa se retiró, y la fase orgánica de color naranja se lavó con NaHCO₃ al 1 % (7,5 l) y H₂O (3 l). Se añadió Na₂SO₄ (300 g), y la suspensión se mantuvo en agitación durante 1 h. Después de 1 h, el sólido se dejó sedimentar, y la suspensión se filtró a través de un filtro en línea. El alquino se almacenó en forma de una solución en tolueno de color amarillo claro.

Etapa 11: {(7R)-4-Fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}-acetato de etilo ("triazol éster")

La azida de la Etapa 8 (1,125 kg, 3,56 mol) se disolvió en tolueno (0,984 l), usando una placa calefactora para compensar la disolución endotérmica.

Una solución del alquino de la Etapa 10, al 18,7 % en peso en tolueno (2,81 kg, 3,91 mol) y Cp*Ru(COD)Cl (0,0236 kg, 0,062 mol) se desgasificó durante 30 min, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. La solución de color rojo oscuro de azida en tolueno se añadió a la mezcla de reacción durante 50 min. La temperatura se mantuvo a 70 °C durante 10 min después de la adición, y a continuación se aumentó a 90 °C durante 15 min. Después de dos horas a 90 °C, la temperatura interna se aumentó a 96 °C, y la reacción requirió un periodo adicional de 7,5 h para completarse.

Se añadió Darco KB-G (400 g, 25 % en peso), y la suspensión se agitó durante 90 min. La mezcla se filtró a través de Solka Floc, lavando con tolueno (5 x 4 l). Los filtrados combinados se filtraron a través de dos filtros en línea (1 regular y 1 de carbón) y se concentraron.

Etapa 12: Ácido {(7R)-4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético

Se añadió EtOH (2,90 l) al triazol éster de la Etapa 11 (1,45 kg, 3,22 mol), que se obtuvo en forma de una solución en tolueno al 22 % en peso (4,35 l) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se desgasificó durante una noche.

Se añadió hidróxido sódico (0,773 l, 3,86 mol) durante 10 min, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 33 °C y se añadió EtOH:H₂O 1:1 (2,9 l). Cuando la temperatura fue de 25 °C, la mezcla bifásica se filtró a través de un filtro en línea, y las fases se agitaron y a continuación se separaron. La fase acuosa se transfirió al vacío a un recipiente limpio a través de 2 filtros en línea (1 regular, 1 de carbón). Se añadió Ecosorb C-908 (544 g) y la mezcla se agitó durante 75 min. La suspensión se filtró a través de Solka Floc, lavando con EtOH:H₂O 1:1 (1 x 3,25 l) y EtOH:H₂O 1:2 (1 x 3,25 l).

Los filtrados combinados (16,4 kg) se filtraron a través de un filtro en línea de 1,0 µm. La mezcla se diluyó con THF (2,5 l), se añadió a través de un filtro en línea y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido clorhídrico (0,308 l, 3,70 mol). La mezcla maestra se filtró a continuación, y la torta de filtro se lavó con H₂O:EtOH:THF 5:4:2 (1 x 6 l, 1 x 5 l), H₂O:EtOH:THF 2:1:1 (1 x 4 l) y agua (1 x 5 l). El sólido se secó en atmósfera de nitrógeno y al vacío, y el producto se aisló en forma de un sólido cristalino de color blanquecino.

Al producto de la etapa previa (1,198 kg, 2,84 mol) en una atmósfera de nitrógeno se añadieron agua (3,0 l, 167 mol), EtOH (1,593 l) y THF (2,001 l), seguido de hidróxido sódico (0,596 l, 2,98 mol). Se cargó Darco G-60 (300 g), y la mezcla se agitó durante 80 min. La mezcla se filtró a través de Solka Floc, lavando con H₂O:THF:EtOH 5:3:2 (2 x 2,5 l). La solución se filtró a través de un filtro en línea de 1,0 µm, y se añadió ácido clorhídrico (0,248 l, 2,98 mol). Se produjo la cristalización, conduciendo a una suspensión de color blanco extremadamente espesa; se añadió una cantidad adicional de agua:THF:EtOH 5:3:2 (4,8 l). La mezcla maestra se filtró, y se lavó con una mezcla filtrada de agua:THF:EtOH 5:3:2. El producto se aisló en forma de un sólido cristalino de color blanco que contenía principalmente la Forma B y cierta cantidad de la Forma C.

Al sólido cristalino anterior (1,095 kg, 2,59 mol) se añadieron THF (4,38 l) y agua (4,38 l) a través de un filtro en línea de 1,0 µm, en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agitó vigorosamente durante 14 horas. Después de agitar durante una noche, las propiedades físicas de la suspensión parecieron cambiar desde una suspensión lechosa espesa que no sedimenta a una suspensión con un sobrenadante de color amarillo y un sólido cristalino que sedimenta bien. La suspensión se filtró, y el sólido se lavó con H₂O:THF 3:1 (4 l, 2 l) y se secó en atmósfera de nitrógeno y al vacío. Después de secarse durante > 2 días, se aisló la Forma C del producto del título.

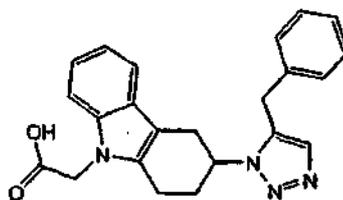
Los patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la Forma B y de la Forma C se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente. Los patrones de XRPD se generaron en un difractómetro de rayos X de polvo Philips Pananalytical X'Pert Pro con una consola PW3040/60 usando un barrido continuo de 3 a 40 grados 2θ . Se usó radiación K-Alpha 1 ($K\alpha_1$) y K-Alpha 2 ($K\alpha_2$) de cobre como fuente. El experimento se llevó a cabo con la muestra a temperatura ambiente y abierto a la atmósfera. En las siguientes tablas se incluyen los valores de 2θ y los correspondientes espaciados d de los patrones de XRPD.

Forma B		Forma C	
Pos. [2θ]	Espaciado d [Å]	Pos. [2θ]	Espaciado d [Å]
8,3	10,7	9,5	9,3
8,8	10,0	11,8	7,5
13,5	6,6	12,6	7,0
14,0	6,3	13,7	6,5
15,1	5,9	16,2	5,5
16,6	5,4	17,0	5,2
17,8	5,0	19,1	4,7
18,7	4,8	19,7	4,5
19,5	4,5	21,2	4,2
20,2	4,4	22,4	4,0
21,7	4,1	23,6	3,8
22,6	3,9	23,8	3,7
23,2	3,8	25,3	3,5
24,1	3,7	25,6	3,5
25,1	3,5	28,5	3,1
27,8	3,2		

Las curvas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma B y la Forma C se muestran en las Figuras 3 y 4, respectivamente. Estas se obtuvieron con un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments DSC Q 2000 con una velocidad de calentamiento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $265\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una cubeta de aluminio cerrada en una atmósfera de nitrógeno. La curva de DSC de la Forma B exhibe una endoterma con una temperatura de inicio de $256\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una temperatura de pico de $258\text{ }^{\circ}\text{C}$. La variación de entalpía fue de $108,9\text{ J/g}$. Se cree que la endoterma se debe a fusión y descomposición concomitante. La curva de DSC de la Forma C exhibe dos endotermas. La primera endoterma muestra una temperatura de ignición de $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una temperatura de pico de $198\text{ }^{\circ}\text{C}$, con una variación de entalpía asociada de $22,4\text{ J/g}$. Se cree que esta endoterma se debe a la transformación sólido-sólido de la Forma C en la Forma B. Esto es seguido de una segunda endoterma con una temperatura de inicio de $257\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una temperatura de pico de $260\text{ }^{\circ}\text{C}$, con una variación de entalpía asociada de $104,3\text{ J/g}$. Esta endoterma se atribuye a fusión y descomposición concomitante.

EJEMPLO 9

Ácido [3-(5-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-carbazol-9-il]-acético

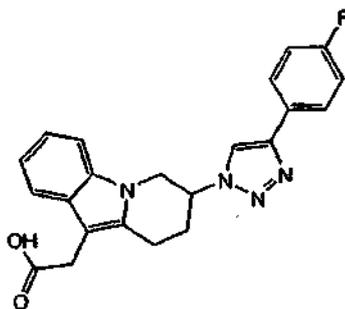


El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 7**, Etapa 5 a 8 a partir de (3-azido-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-il)acetato de etilo (*J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 897) y prop-2-in-1-

ilbenceno. El ácido racémico resultante se resolvió por HPLC usando una columna Chiralcel OD de 4,6 x 250 mm eluyendo con 40 % de MeOH, 30 % de iPrOH, 29,75 % de Hexanos y 0,25 % de Et₃N a 1 ml/min y 254 nm (tiempos de retención = 8,9 y 18,3 min) para proporcionar los **Ejemplos 9.1 y 9.2**, respectivamente. RMN ¹H del **Ejemplo 9.1**:
 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,99 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,39-7,29 (m, 4 H), 7,31-7,21 (m, 3 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 4,95-4,84 (m, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,20-3,08 (m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,86 (dd, 1 H), 2,79-2,64 (m, 1 H), 2,36-2,27 (m, 1 H), 2,05-1,95 (m, 1 H). MS (+ESI) m/z: 387,1.

EJEMPLO 10

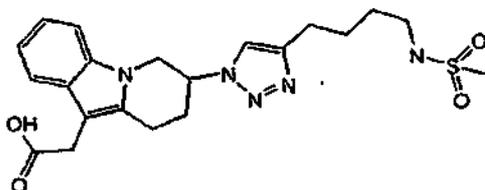
10 Ácido {7-[4-(4-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-10-il}-acético



15 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 1** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-10-il)acetato de propilo y 1-etinil-4-fluorobenceno. MS (+ESI) m/z: 391,1.

EJEMPLO 11

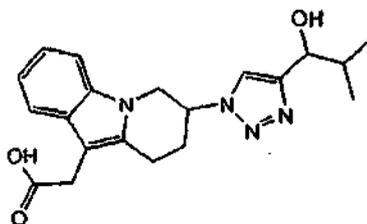
20 Ácido {7-[4-(4-metanosulfonilamino-butil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-10-il}-acético



25 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 1** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-10-il)acetato de propilo y N-hex-5-in-1-ilmetanosulfonamida. MS (+ESI) m/z: 446,2.

EJEMPLO 12

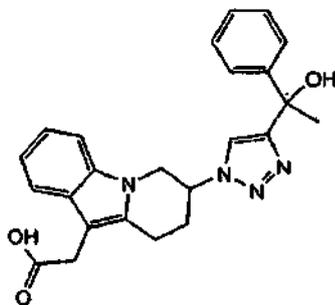
30 Ácido {7-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-10-il}-acético



35 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 1** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-10-il)acetato de propilo y 4-metilpent-1-in-3-ol. MS (+ESI) m/z: 369,2.

EJEMPLO 13

Ácido {7-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}-acético

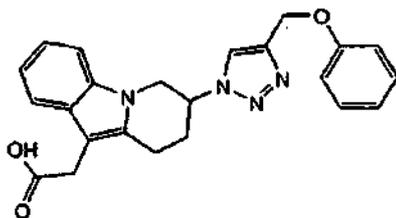


5

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 1** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 2-fenilbut-3-in-2-ol. MS (+ESI) m/z: 417,1.

10 EJEMPLO 14

Ácido [7-(4-fenoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético



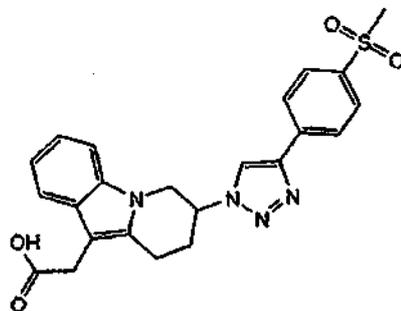
15

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 1** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y fenil prop-2-in-1-il éter. MS (+ESI) m/z: 403,2.

EJEMPLO 15

20

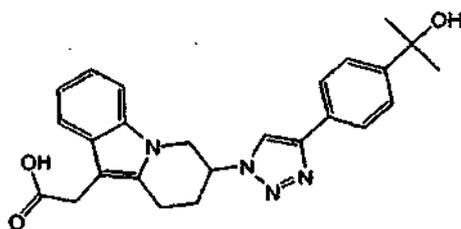
Ácido {7-[4-(4-metanosulfonyl-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}-acético



25 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 1** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 1-etil-4-(metilsulfonyl)benzeno. MS (+ESI) m/z: 451,1.

EJEMPLO 16

Ácido (7-[4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético

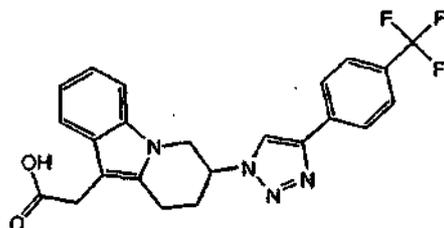


5

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 1** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 2-(4-etinilfenil)propan-2-ol. MS (+ESI) m/z: 431,2.

10 EJEMPLO 17

Ácido {7-[4-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético

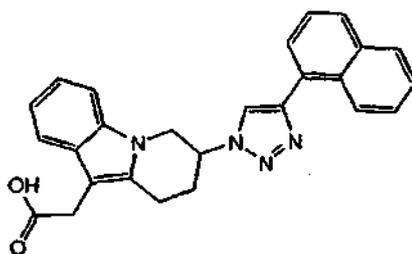


15

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 1** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno. MS (+ESI) m/z: 441,1.

20 EJEMPLO 18

Ácido [7-(4-naftalen-1-il-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético



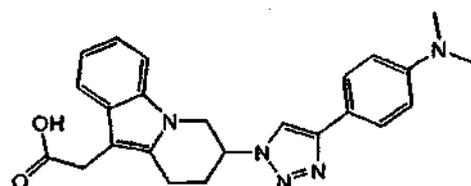
25

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 1** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 1-etinilnaftaleno. MS (+ESI) m/z: 423,2.

EJEMPLO 19

30

Ácido {7-[4-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}-acético

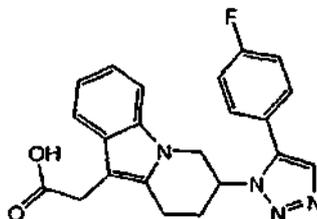


El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 1** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 4-etinil-N,N-dimetilanilina. MS (+ESI) m/z: 416,2.

EJEMPLO 20

5

Ácido {7-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}-acético

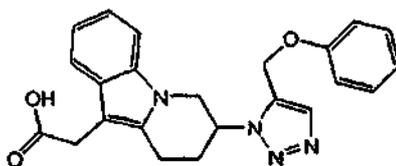


10 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 3** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 1-etinil-4-fluorobenceno. MS (+ESI) m/z: 391,1.

EJEMPLO 21

15

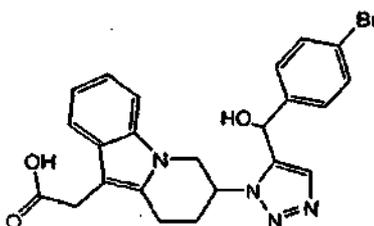
Ácido [7-(5-fenoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético



20 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 3** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y (prop-2-in-1-iloxi)benceno. MS (+ESI) m/z: 403,1.

EJEMPLO 22

Ácido (7-[5-[(4-bromo-fenil)-hidroxi-metil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético



25

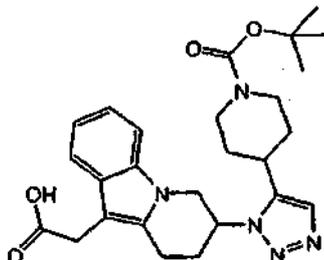
El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 3** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 1-(4-bromofenil)prop-2-in-1-ol. MS (+ESI) m/z: 483,0.

30

EJEMPLO 23

Éster de terc-butilo del ácido 4-[3-(10-carboximetil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-piperidina-1-carboxílico

5



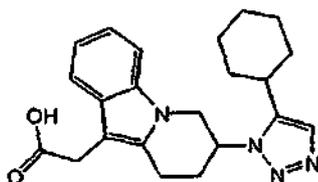
El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 3** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 4-etinilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (+ESI) m/z: 480,2.

10

EJEMPLO 24

Ácido [7-(5-ciclohexil-(1,2,3)triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético

15



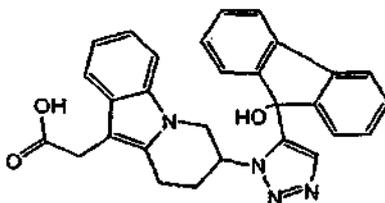
El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 3** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y etinilciclohexano. MS (+ESI) m/z: 379,2.

20

EJEMPLO 25

Ácido {7-[5-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}-acético

25

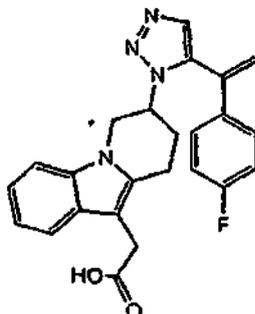


El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 3** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 9-etinil-9H-fluoren-9-ol. MS (+ESI) m/z: 477,1.

30

EJEMPLO 26

Ácido (7-{5-[1-(4-fluoro-fenil)-vinil]-[1,2,3]triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético



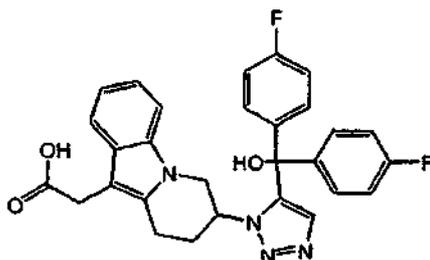
5

El compuesto del título se preparó a partir de una solución a reflujo de ácido (7-{5-[1-(4-Fluorofenil)-1-hidroxi-etil]-[1,2,3]triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético (**Ejemplo 5**) en una mezcla 1:1 de dioxano : HCl 2 M durante 24h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación por cromatografía Combi-Flash con EA/Hex al 50-100 % proporcionó el compuesto deseado. MS (+ESI) m/z: 417,1.

10

EJEMPLO 27

15 Ácido (7-((R)-5-[bis-(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético

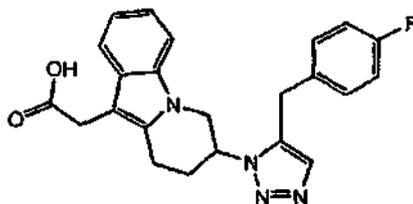


20

El compuesto del título se preparó a partir del (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo enantioméricamente puro que se ha descrito en el **Ejemplo 6** y 1,1-bis(4-fluorofenil)prop-2-in-1-ol. Los **Ejemplos 27.1** y **27.2** se prepararon a partir de la azida quiral con un tiempo de retención de 10,3 y 11,5 min, respectivamente, a partir del **Ejemplo 6**. MS (+ESI) m/z: 515,2.

EJEMPLO 28

25 Ácido ((R)-7-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético



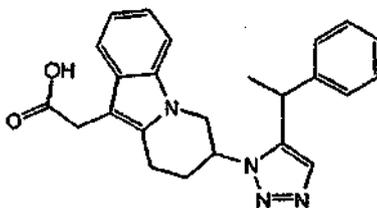
30

El compuesto del título se preparó usando el (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo enantioméricamente puro del **Ejemplo 6** y el 1-fluoro-4-prop-2-in-1-ilbenceno preparado a partir del cloruro de 4-fluorobencilo y etiniltrimetilsilano que se ha descrito en el **Ejemplo 8**. Los **Ejemplos 28.1** y **28.2** se prepararon a partir de la azida quiral con un tiempo de retención de 10,3 y 11,5 min, respectivamente, a partir del **Ejemplo 6**. MS (+ESI) m/z: 405,1.

35

EJEMPLO 29

Ácido ((R)-7-[5-(1-fenil-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético



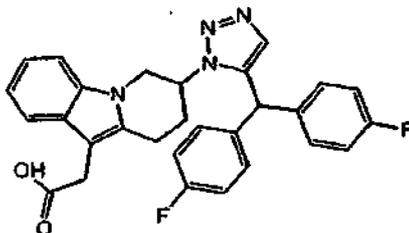
5

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 8** a partir tanto de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo enantioméricamente puro como de (1-metilprop-2-in-1-il)benceno preparado a partir de (1-bromoetil)benceno y etiniltrimetilsilano. Los ésteres diastereoméricos resultantes derivados de la azida quiral con un tiempo de retención de 10,3 min a partir del **Ejemplo 6** se separaron por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 10-70 % de EA/Hex para proporcionar, después de hidrólisis estándar, los **Ejemplos 29.1** y **29.2**. Los ésteres diastereoméricos resultantes derivados de la azida quiral con un tiempo de retención de 11,5 min a partir del **Ejemplo 6** se separaron por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 10-70 % de EA/Hex para proporcionar, después de hidrólisis estándar, los **Ejemplos 29.3** y **29.4**, respectivamente. MS (+ESI) m/z: 405,1.

EJEMPLO 30

Ácido ((R)-7-[5-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético

20

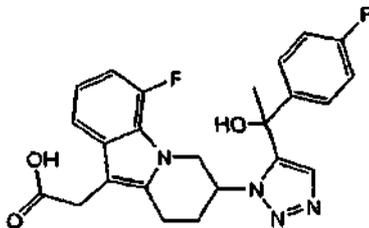


El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 8** a partir de (7-azido-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo enantioméricamente puro y 1,1'-prop-1-ino-3,3-diilbis(4-fluorobenceno) MS (+ESI) m/z: 499,2.

25

EJEMPLO 31

Ácido ((R)-7-[5-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-etil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético



30

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 8** a partir de (7-azido-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y 2-(4-fluorofenil)but-3-in-2-ol. La separación de los diastereoisómeros resultantes se llevó a cabo en la etapa de éster por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 10-100 % de EA/Hex y proporcionó 2 ésteres. La mezcla enantiomérica de elución más rápida se resolvió mediante HPLC quiral usando una columna Chiralcel OD de 4,6 x 250 mm eluyendo con 20 % de iPrOH, 20 % de EtOH, 59,75 % de Hexanos y 0,25 % de Et₃N a 1 ml/min y 254 nm. Tiempos de retención = 6,9 y 8,4 min. Los 2 ésteres resultantes se hidrolizaron por separado para proporcionar los **Ejemplos 31.1** y **31.2**, respectivamente. La mezcla enantiomérica de elución más lenta se resolvió mediante HPLC quiral usando una columna Chiralcel OD de 4,6 x 250 mm eluyendo con 20 % de iPrOH, 20 % de EtOH, 60 % de Hexanos a 1 ml/min y

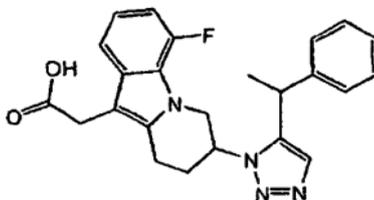
40

254 nm. Tiempos de retención = 8,7 y 11,6 min. Los 2 ésteres resultantes se hidrolizaron por separado para proporcionar los **Ejemplos 31.3** y **31.4**, respectivamente. MS (+ESI) m/z: 453,1.

EJEMPLO 32

5

Ácido {4-fluoro-7-[5-(1-fenil-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}-acético



- 10 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos que se han descrito en el **Ejemplo 8** a partir de (7-azido-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo y (1-metilprop-2-in-1-il)benceno preparado a partir de (1-bromoetil)benceno y etiniltrimetilsilano. La separación de los ésteres diastereoisoméricos resultantes por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 10-70 % de EA/Hex proporcionó 2 mezclas enantioméricas. La mezcla enantiomérica menos polar se resolvió mediante HPLC quiral usando una columna Chiralpak AD de 4,6 x 250 mm eluyendo con 20 % de iPrOH, 20 % de EtOH, 59,75 % de Hexanos y 0,25 % de Et₃N a 1 ml/min y 254 nm.
- 15 Los ésteres quirales resultantes (tiempos de retención = 7,8 y 11,9 min) se hidrolizaron por separado para proporcionar los **Ejemplos 32.1** y **32.2**, respectivamente. La mezcla enantiomérica más polar se resolvió mediante HPLC quiral usando una columna Chiralpak OD de 4,6 x 250 mm eluyendo con 20 % de MeOH, 20 % de EtOH, 60 % de Hexanos a 1 ml/min y 254 nm. Los ésteres quirales resultantes (tiempos de retención = 9,6 y 10,5 min) se hidrolizaron por separado para proporcionar los **Ejemplos 32.3** y **32.4**, respectivamente. MS (+ESI) m/z: 419,2.
- 20

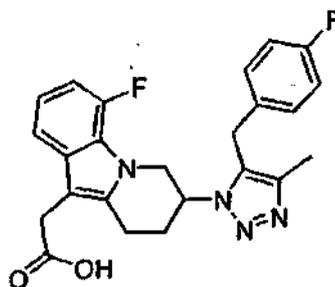
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo 8.

Ej.	Estructura	IUPAC	Ion Obs.
33		Acético {7-[5-(3,4-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}ácido resuelto en forma de los Ejemplos 33.1 y 33.2 .	441
34		Ácido {7-[5-(4-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético resuelto en forma de los Ejemplos 34.1 y 34.2 .	440
35		Ácido {7-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletíl)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético	471

25

EJEMPLO 36

Ácido {4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético



5

Etapa 1: 1-(But-2-in-1-il)-4-fluorobenceno

Una solución de 1-fluoro-4-(prop-2-in-1-il)benzene en THF (0,3 M) se trató a 0 °C con una solución 2,5 M de n-BuLi en hexanos (1,2 eq.), y se agitó durante 10 min, seguido de la adición de MeI (1,4 eq.). Se retiró el baño de refrigeración, y se mantuvo la mezcla de reacción en agitación durante 30 min. Se inactivó con NH₄Cl saturado, se diluyó con éter, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio de alquino sustituido con metilo 1-(but-2-in-1-il)-4-fluorobenceno deseado: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,28 (m, 2 H), 6,96-6,98 (m, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 1,83 (s, 3 H).

15 Etapa 2: {4-Fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acetato de etilo y {4-fluoro-7-[4-(4-fluorobencil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acetato de etilo

20 Una solución de (7-azido-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de etilo racémico y 1-(but-2-in-1-il)-4-fluorobenceno (5 eq.) en benzene (0,3 M) se trató con ClCp*(COD)Ru(II) (0,25 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C, se agitó durante una noche, y se concentró hasta un aceite. La cromatografía sobre SiO₂ (0-50 % de EtOAc/DCM) proporcionó el triazolil éster intermedio en forma de una mezcla 4:1 inseparable de regioisómeros favoreciendo la sustitución del 4-metil-1,2,3-triazol. La mezcla de cuatro componentes se separó usando cromatografía en columna de fluido supercrítico quiral (columna Chiral Technology AS-H de 2,1 x 25 cm, 30 % de IPA/CO₂). MS (EI) calc. para C₂₆H₂₇F₂N₄O₂ [M+1]⁺ 465,2, encontrado 465,1.

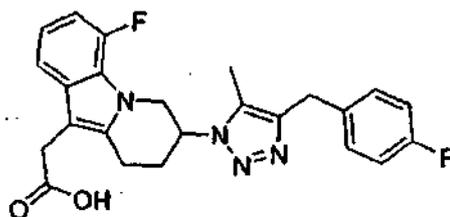
25 Etapa 3: {4-Fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético ácido

30 Cada {4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acetato de etilo quiral resuelto se hidrolizó hasta el producto ácido final por disolución en 1:1:1 de THF/MeOH/agua (0,06 M), tratamiento con LiOH (3,6 eq.) y agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se extrajo con HCl 2 N, agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para proporcionar ácido {4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético. **Ejemplos 36.1 y 36.2:** MS (EI) calc. para C₂₄H₂₃F₂N₄O₂ [M+1]⁺ + 437,2, encontrado 437,1.

35

EJEMPLO 37

Ácido {4-fluoro-7-[4-(4-fluorobencil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético

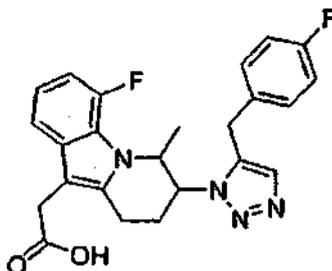


40

45 El {4-fluoro-7-[4-(4-fluorobencil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acetato de etilo quiral resuelto (como se ha descrito en el Ejemplo 36) se hidrolizó al producto ácido final por disolución en 1:1:1 de THF/ MeOH/agua (0,06 M), tratamiento con LiOH (3,6 eq.) y agitación durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se extrajo con HCl 2 N, agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para proporcionar el compuesto del título: MS (EI) calc. para C₂₄H₂₃F₂N₄O₂ [M+1]⁺ 437,2, encontrado 437,1.

EJEMPLO 38

Ácido {4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético



5 Etapa 1: (4-Fluoro-6-metil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo

Una solución de (4-fluoro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo en THF (0,17 M) se trató a -78 °C con una solución 1,0 M de NaHMDS en THF (1,2 eq.). Después de agitar durante 10 min, se añadió MeI (2,0 eq.). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 1 hora, se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (0-100 % EtOAc/hexanos).

15 Etapa 2: (4-Fluoro-7-hidroxi-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo

Una solución de la metil cetona intermedia de la etapa 1 en THF (0,25 M) se trató con NaBH₄ (2,0 eq.) y se agitó durante 1 hora, se diluyó con DCM, se extrajo con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el alcohol intermedio. MS (EI) calc. para C₁₈H₂₃FNO₃ [M+1]⁺ 320,2, encontrado 320,1.

20 Etapa 3: {4-Fluoro-6-metil-7-[(metilsulfonyl)oxi]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acetato de propilo

Una solución del alcohol intermedio de la etapa 2 (80 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de DCM (1 M) se trató a 0 °C con base de Hunig (2 eq.) y MsCl (1,5 eq.). Después de agitar durante 30 min, la mezcla se diluyó con DCM, se extrajo con ácido cítrico 1 M, agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró.

25 Etapa 4: (7-Azido-4-fluoro-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo

Se disolvió {4-fluoro-6-metil-7-[(metilsulfonyl)oxi]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acetato de propilo en DMF (1 M) y se trató con NaN₃ (2,0 eq.), se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con NH₄Cl saturado, agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía sobre SiO₂ (0-100 % de EtOAc/hexanos) proporcionó (7-azido-4-fluoro-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,96-6,99 (m, 1 H), 6,80 (dd, J = 12,6, 7,6 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 13,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,10 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 3,01 (m, 2 H), 2,10-2,20 (m, 2 H), 1,57-1,63 (m, 2 H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); MS (EI) calc. para C₁₈H₂₂FN₄O₂ [M+1]⁺ 345,2, encontrado 345,1.

35 Etapa 5: {4-Fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acetato de propilo

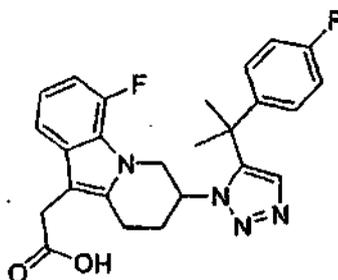
Una solución de (7-azido-4-fluoro-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de propilo racémico y 1-fluoro-4-(prop-2-in-1-il)benceno (5 eq.) en benceno (0,1 M) se trató con ClCp*(COD)Ru(II) (0,4 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C, se agitó durante una noche y se concentró hasta un aceite. La cromatografía sobre SiO₂ (0-50 % EtOAc/DCM) proporcionó el triazolil éster intermedio. Los enantiómeros se resolvieron usando cromatografía quiral de fluido supercrítico usando SFC (columna Chiral Technology AS-H de 2,1 x 25 cm, 30 % de IPA/CO₂): MS (EI) calc. para C₂₇H₂₉F₂N₄O₂ [M+1]⁺ 479,2, encontrado 479,1.

45 Etapa 6: Ácido {4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético

Los dos ésteres de etilo quirales 7-R resueltos se hidrolizaron cada uno al producto ácido correspondiente por disolución en 1:1:1 de THF/MeOH/agua (0,01 M), tratamiento con LiOH (10 eq.) y agitación durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc, se extrajo con HCl 2 N, agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para proporcionar ácido {4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético en forma de los **Ejemplos 38.1** y **38.2**: MS (EI) calc. para C₂₄H₂₃F₂N₄O₂ [M+1]⁺ 437,2, encontrado 437,1.

EJEMPLO 39

Ácido (4-fluoro-7-{5-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético.



5

Etapa 1: 2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo

Una solución de (4-fluorofenil)acetato de metilo en THF (1,8 M) se trató a 0 °C con NaH al 60 % en aceite mineral (1,1 eq.), se agitó 20 min, y a continuación se trató con MeI (1,3 eq.). Después de agitar durante 5 horas, la mezcla de reacción se cargó con cantidades adicionales de NaH al 60 % (1,1 eq.) y MeI (1,3 eq.). A continuación, la reacción se agitó durante una noche, se diluyó con DCM y se extrajo con agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró.

Etapa 2: 2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol

15

El éster de la etapa 1 se redujo por disolución en THF (0,15 M) y tratamiento con LiBH₄ (5 eq.) y agitación durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol aceitoso: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,34 (m, 2 H), 6,99-7,02 (m, 2 H), 3,58 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 1,30 (s, 6 H).

20

Etapa 3: 2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropanal

Una solución de DMSO (1,7 eq.) en DCM (0,5 M) se trató a -78 °C con una solución 2 M de cloruro de oxalilo en DCM (1,4 eq.). La reacción se agitó durante 5 min, y se añadió una solución de 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol (1 eq.) en DCM (3 M) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 10 min, se añadió NEt₃ (2,4 eq.) y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C, se agitó una hora, se retiró el baño de refrigeración y se agitó durante un periodo adicional de una hora. La mezcla se diluyó con DCM, se extrajo con lejía/agua, ácido cítrico 1 M, agua, se secó (Na₂SO₄), se concentró.

Etapa 4: 1-Fluoro-4-(2-metilbut-3-in-2-il)benceno

A continuación, una solución de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1,4 eq.) en MeOH (0,6 M) se trató a 0 °C con K₂CO₃ (2,4 eq.) y 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanal (1,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener 1-fluoro-4-(2-metilbut-3-in-2-il)benceno: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,50 (m, 2 H), 6,97-7,00 (m, 2 H), 2,33 (s, 1 H), 1,57 (s, 6 H).

35

Etapa 5: (4-Fluoro-7-{5-[2-(4-fluorofenil)propan-2-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de etilo

Una solución de (7-azido-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de etilo racémico y 1-fluoro-4-(2-metilbut-3-in-2-il)benceno (3 eq.) en benceno (0,2 M) se trató con ClCp*(COD)Ru(II) (0,2 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C, se agitó durante una noche, y se concentró hasta un aceite. La cromatografía sobre SiO₂ (0-50 % de EtOAc/DCM) proporcionó el triazolil éster intermedio: MS (EI) calc. para C₂₇H₂₉F₂N₄O₂ [M+1]⁺ 479,2, encontrado 479,2.

45

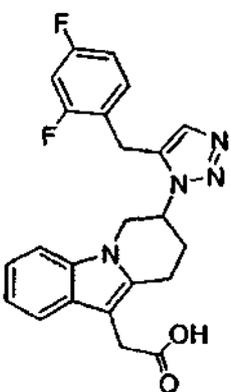
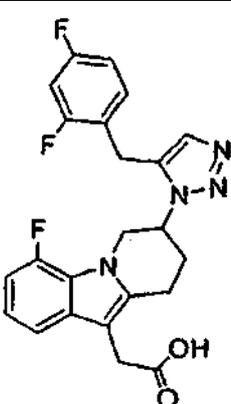
Etapa 6: Ácido (4-fluoro-7-{5-[1-(4-fluorofenil)-1-metiletil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético

El éster de etilo se hidrolizó al producto ácido racémico por disolución en 1:1:1 de THF/MeOH/agua (0,07 M), tratamiento con LiOH (4 eq.) y agitación durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se extrajo con HCl 2 N, agua, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se resolvió usando cromatografía quiral de fluido supercrítico (columna Chiral Technology AS-H de 2,1 x 25 cm, 0,25 % de TFA/40 % de IPA/CO₂) para proporcionar el compuesto del título: MS (EI) calc. para C₂₅H₂₅F₂N₄O₂ [M+1]⁺ 451,2, encontrado 451,1.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos análogos a los que se han descrito en el Ejemplo

55

8.

Ej.	Estructura	IUPAC	Ion obs.
40		Ácido {7-[5-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético quiral	423
41		Ácido {7-[5-(2,4-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il}acético quiral	441

ENSAYOS BIOLÓGICOS

5

Ensayo de unión a radioligando. Se llevaron a cabo ensayos de unión a radioligando a temperatura ambiente en HEPES 10 mM/KOH pH 7,4, EDTA 1mM que contenía MnCl₂ 10mM y [³H]PGD₂ 0,7 nM (NEN, 171 Ci mmol⁻¹), en un volumen final de 0,2 ml. Los ligandos competitivos se diluyeron en dimetilsulfóxido (Me₂SO) de modo que se mantuvieran constantes a un 1 % (v/v) del volumen final de incubación. La reacción se inició mediante la adición de 8-20 µg de proteínas de membrana preparada a partir de una línea celular HEK-hCRTH2. La unión total y no específica se determinaron en ausencia y presencia de PGD₂ 10 µM, respectivamente. En estas condiciones, la unión específica (total menos no específica) de radioligando al receptor alcanzó el equilibrio en 50 min y fue estable hasta 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 Unifilters GF/C (Packard) prehumedecidos, usando un recolector semiautomatizado Tomtec MachIII (para HEK-hCRTH2). A continuación se lavaron los filtros con 4 ml del mismo tampón y la unión de radioligando residual al filtro se determinó mediante cuenta de centelleo líquido seguido de equilibrado en 25 µl de Ultima Gold F™ (Unifilter) (Packard). Los valores de K_i (en nM) para compuestos representativos de la presente invención son los siguientes: ≤ 5: Ejemplos 3.1, 5.1, 6.1, 7.1, 8.1/8A, 9.1, 26, 27.1, 28.1, 29.1, 30, 31.1, 31.3, 32.1, 32.4, 33.1, 34.1, 36.1, 38:1, 40, 41; > 5 y ≤ 10: Ejemplos, 4, 5.3, 29.2; > 10 y ≤ 50: Ejemplos 1, 10, 14, 21, 22, 25, 31.4, 32.3, 35, 36.2; > 50 y ≤ 100: Ejemplos 2, 5.4, 6.2, 27.2, 28.2; > 100: Ejemplos 3.2, 5.2, 7.2, 8.2, 9.2, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 31.2, 32.2, 33.2, 34.2, 38.2.

10

15

20

25

30

Mediciones de i[cAMP]. Se hicieron crecer células HEK-hCRTH2 hasta un 80-90 % de confluencia. En el día del ensayo, las células se lavaron con PBS, se incubaron durante 2 min en tampón de disociación celular, se recogieron por centrifugación a 300 g durante 5 min a temperatura ambiente y se resuspendieron a 1,25e10⁶ células ml⁻¹ en solución salina equilibrada de Hanks que contenía HEPES 20 mM a pH 7,4 e IBMX 0,75 mM (HBSS/HEPES/IBMX). El ensayo se llevó a cabo en una placa de formato de 384 pocillos con 0,01 ml de HBSS/HEPES/IBMX por pocillo que contenía 12500 células y 75 nl del 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 añadieron 0,005 ml de Forskolina / DK-PGD₂ diluidos en HBSS 20 mM Hepes, con una concentración final de 10 µM y 150 nM, respectivamente, para iniciar la reacción. Después de 10 min de incubación a 37 °C, se cuantificó el contenido de cAMP usando el ensayo de quimioluminiscencia cAMP XS+ HitHunter. (GE Healthcare 90-0075). Se calculó el % de inhibición usando los controles de Forskolina y EC85 DK-PGD₂.

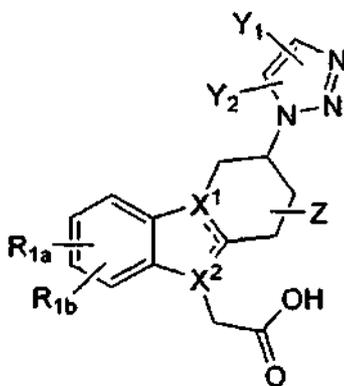
35

Ensayo de cambio en la forma de los eosinófilos en sangre total humana. Se extrajo sangre en viales Vacutainer que contenían EDTA. Se añadió el antagonista a la sangre y se incubó durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añadió DK-PGD₂ (13,14-dihidro-15-cetoprostaglandina D₂) a la sangre durante 4 min a 37 °C en un baño de agua corriente. A continuación se fijaron las células sanguíneas en presencia de paraformaldehído frío al 0,25 % (v/v) preparado en PBS al 75 % (v/v) durante 1 min en hielo. Se transfirieron 175 µl de sangre fijada en 870 µl de solución de lisis fría de NH₄Cl 155 mM y se incubaron a 4 °C durante al menos 40 min. La solución se centrifugó a continuación a 430g durante 5 min y se descartó el sobrenadante. Las células centrifugadas se analizaron con un citómetro de flujo FACs Calibur (Becton Dickinson). Los datos en bruto de citometría de flujo se analizaron con software FlowJo por aislamiento de los eosinófilos de los neutrófilos basándose en su elevada autofluorescencia y determinando el porcentaje total de eosinófilos con un aumento en el valor de FSC-H. Se determinaron el cambio de forma máximo (100 %) y mínimo (0 %) en presencia de DK-PGD₂ 10 mM y PBS, respectivamente. Se llevó a cabo una curva de dosis respuesta con DK-PGD₂ determinando en cada ensayo el valor de CE₅₀ para cada donante de sangre. Los compuestos se ensayaron en curvas de titulación de 10 dosis en presencia de DK-PGD₂ 30 nM para determinar el valor de CI₅₀ del antagonista.

Algunos compuestos de la combinación de la presente invención son selectivos para el receptor CRTH2 con respecto al receptor DP.

REIVINDICACIONES

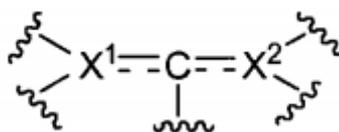
1. Una combinación de un compuesto de la fórmula I:



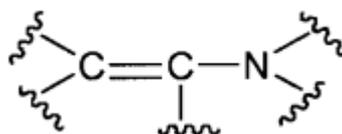
I

5

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

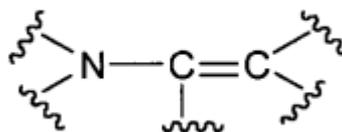


10 representa



o

15



Y₁ se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido y -C(R₂)(R₃)(R₄);

Y₂ se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₆;

20 Z se selecciona entre H y -alquilo C₁₋₆;

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente entre H, halógeno, -O-alquilo C₁₋₆, -O-haloalquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido y -(alquileno C₁₋₃)-arilo opcionalmente sustituido;

R₂ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, -OH o -NHSO₂CH₃, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S(O)_nalquilo C₁₋₆, -CN, arilo opcionalmente sustituido, -O-arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo

25 opcionalmente sustituido, en donde n es 0, 1 o 2;
R₃ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

y

30 R₄ se selecciona entre H, -alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o

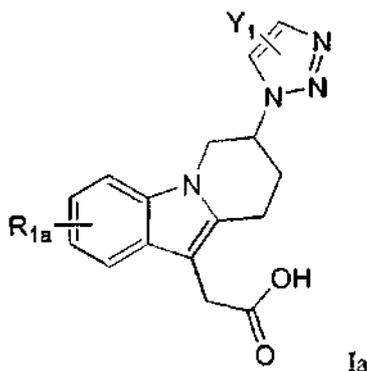
R₃, R₄ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos -cicloalquilo C₃₋₆, fluorenilo o -heterociclilo C₃₋₆ que tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre -N(R^a)-, -O- y -S-;

R₃, y R₄ representan juntos alquilideno C₁₋₆;

R^a es H, alquilo C₁₋₆ o -C(O)alquilo C₁₋₆; y el sustituyente opcional para arilo y heteroarilo es de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -alcoxi C₁₋₃, -haloalquilo C₁₋₃, hidroxi-alquilo C₁₋₃, -S(O)_n-alquilo C₁₋₃, amino, y mono- y di-(alquilo C₁₋₃)amino; y un segundo ingrediente activo.

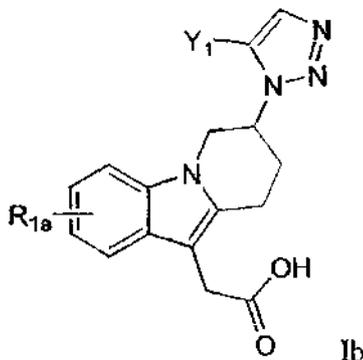
- 5 2. Una combinación de la reivindicación 1 en la que en el compuesto de fórmula I R_{1b}, Y₂ y Z son cada uno H.
3. Una combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula Ia y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

10



en la que Y₁ y R_{1a} son como se han definido en la reivindicación 1.

- 15 4. Una combinación de la reivindicación 1 en la que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula Ib y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



20 en la que Y₁ y R_{1a} son como se han definido en la reivindicación 1.

5. Una combinación de la reivindicación 3 en la que en el compuesto de fórmula Ia Y₁ es -C(R₃)(R₄)-fenilo opcionalmente sustituido o -CH₂-O-fenilo opcionalmente sustituido; y (i) uno de R₃ y R₄ es H u OH y el otro es H, -alquilo C₁₋₃ o fenilo opcionalmente sustituido; o (ii) R₃, R₄ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos -cicloalquilo C₃₋₆; o (iii) R₃ y R₄ representan juntos -alquilideno C₁₋₃.

25

6. Una combinación de la reivindicación 5 en la que en el compuesto de fórmula I Y₁ es -C(R₃)(R₄)-fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno.

7. Una combinación de la reivindicación 6 en la que en el compuesto de fórmula Ia uno de R₃ y R₄ es H u OH, y el otro es H, -alquilo C₁₋₃ o fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 átomos de halógeno.

30

8. Una combinación de la reivindicación 6 en la que en el compuesto de fórmula Ia R₃, R₄ y el átomo de carbono al que están unidos forman juntos -cicloalquilo C₃₋₆.

35

9. Una combinación de la reivindicación 6 en la que en el compuesto de fórmula Ia R₃ y R₄ representan juntos -alquilideno C₁₋₃.

10. Una combinación de la reivindicación 1 en la que en el compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 ácido [7-(4-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {7-[4-(4-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido [7-(5-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido (7-{5-[(2,6-diclorofenoxi)metil]-1-H-1,2,3-triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
 ácido (7-{5-[1-(4-fluorosulfofenil)-1-hidroxi-etil]-[1,2,3]triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 10 ácido {7-[5-(1-fenil-ciclopentil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido [7-(5-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido {4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido {(7R)-4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido [3-(5-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahydro-carbazol-9-il]-acético;
 ácido [7-[4-(4-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 15 ácido {7-[4-(4-metanosulfonilamino-butil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido {7-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido {7-[4-(1-hidroxi-1-fenil-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido [7-(4-fenoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético;
 ácido [7-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 20 ácido (7-{4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-[1,2,3]triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido [7-[4-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido [7-(4-naftalen-1-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido [7-[4-(4-dimetilamino-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido [7-[5-(4-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 25 ácido [7-(5-fenoximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido (7-{5-[(4-bromofenil)-hidroxi-metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 éster de terc-butilo del ácido 4-[3-(10-carboximetil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-
 piperidin-1-carboxílico;
 ácido [7-(5-ciclohexil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 30 ácido {7-[5-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido (7-{5-[1-(4-fluorofenil)-vinil]-[1,2,3]triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido (7-{(R)-5-[bis-(4-fluorofenil)-hidroxi-metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido {(R)-7-[5-(4-fluorobencil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 35 ácido {(R)-7-[5-(1-feniletíl)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido ((R)-7-[5-[bis-(4-fluorofenil)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido ((R)-7-[5-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-etil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido {4-fluoro-7-[5-(1-fenil-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido {7-[5-(3,4-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
 ácido {7-[5-(4-clorobencil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético; y
 40 ácido {7-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-feniletíl)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-
 acético;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 11. Una combinación de la reivindicación 1 en la que en el compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 50 ácido [7-(5-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido (7-{5-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-etil]-[1,2,3]triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido [7-[5-(1-fenil-ciclopentil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido [7-(5-bencil-[1,2,3]triazol-1-il)-4-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido {4-fluoro-7-[5-(4-fluoro-bencil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido {(7R)-4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido (7-{5-[1-(4-fluorofenil)-vinil]-[1,2,3]triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 55 ácido (7-{(R)-5-[bis-(4-fluorofenil)-hidroxi-metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido {(R)-7-[5-(4-fluorobencil)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido ((R)-7-[5-(1-feniletíl)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido ((R)-7-[5-[Bis-(4-fluorofenil)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;
 ácido ((R)-7-[5-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-etil]-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético; y
 60 ácido {4-fluoro-7-[5-(1-feniletíl)-[1,2,3]triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Una combinación de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que el compuesto es ácido [7-(5-bencil-[1,2,3] triazol-1-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético.
- 5 13. Una combinación de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que el compuesto es ácido {4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-[1,2,3]-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético.
14. Una combinación de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que el compuesto es ácido {(7R)-4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético.
- 10 15. Una combinación de la reivindicación 14, en la que el compuesto es ácido {(7R)-4-fluoro-7-[5-(4-fluorobencil)-1H-[1,2,3]-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético.
16. Una combinación de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que el compuesto es ácido {(R)-7-[5-(4-fluorobencil)-[1,2,3]-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il]-acético.
- 15 17. Una combinación de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que el compuesto es ácido ((R)-7-[5-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroxietil]-[1,2,3]-triazol-1-il]-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético.
- 20 18. Una combinación de cualquier reivindicación anterior en la que dicho segundo ingrediente es un modificador de leucotrieno.
19. Una combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la que dicho segundo ingrediente es un antagonista de receptor de leucotrieno seleccionado entre montelukast, pranlukast y zafirlukast y sales farmacéuticamente aceptables de cada uno.
- 25 20. Una combinación de la reivindicación 19 en la que el antagonista de leucotrieno es montelukast.

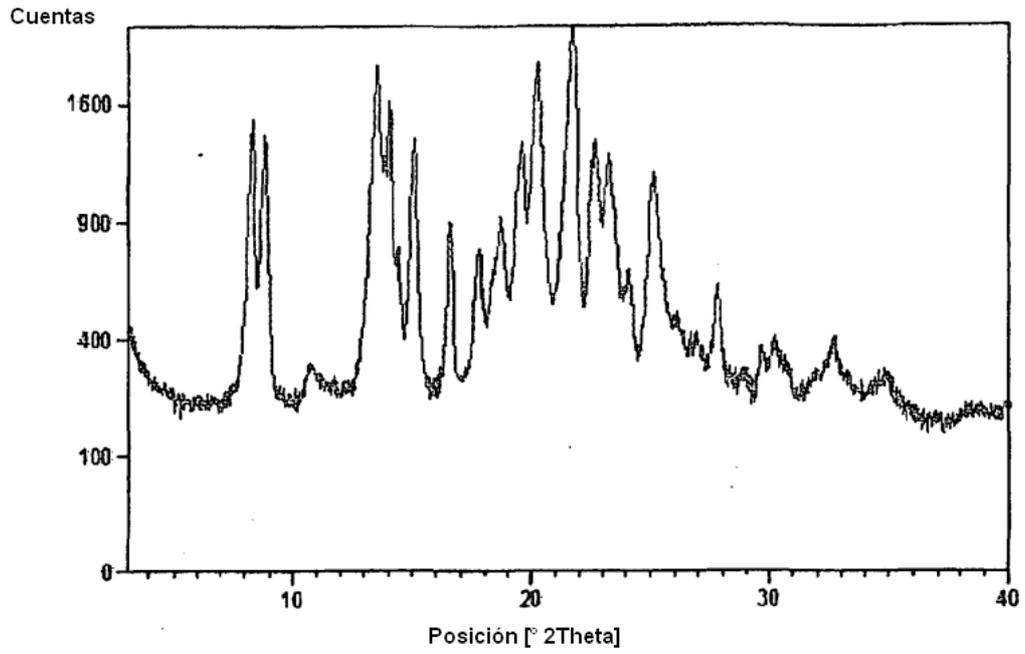


FIGURA 1. Patrón de difracción de rayos X de polvo para la Forma cristalina B del compuesto del Ejemplo 8A.

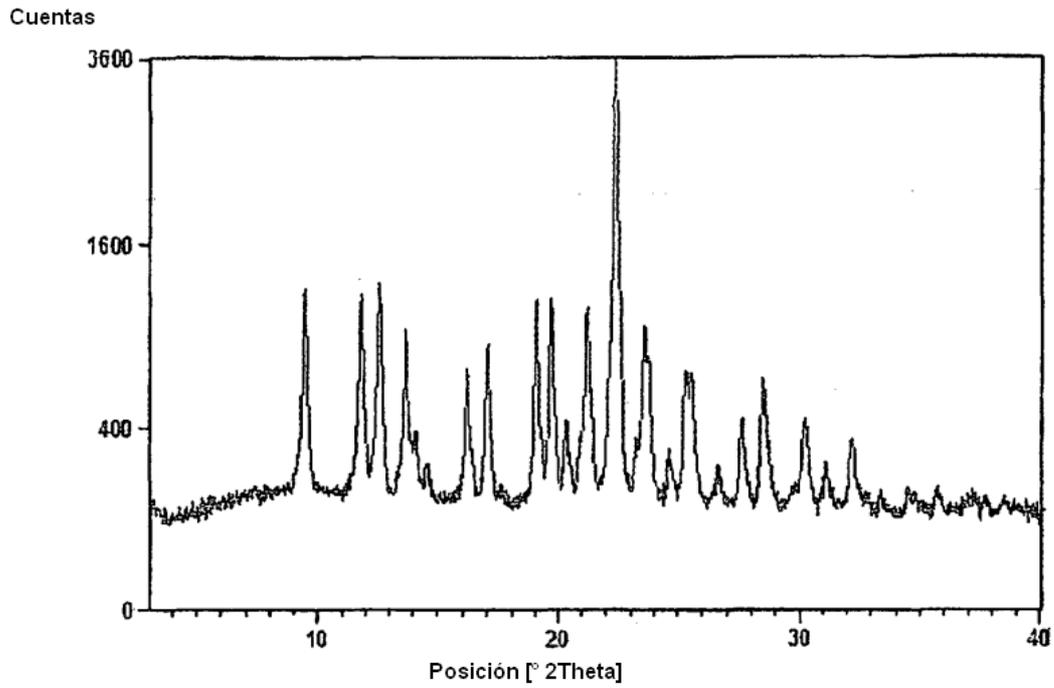


FIGURA 2. Patrón de difracción de rayos X de polvo para la Forma cristalina C del compuesto del Ejemplo 8A.

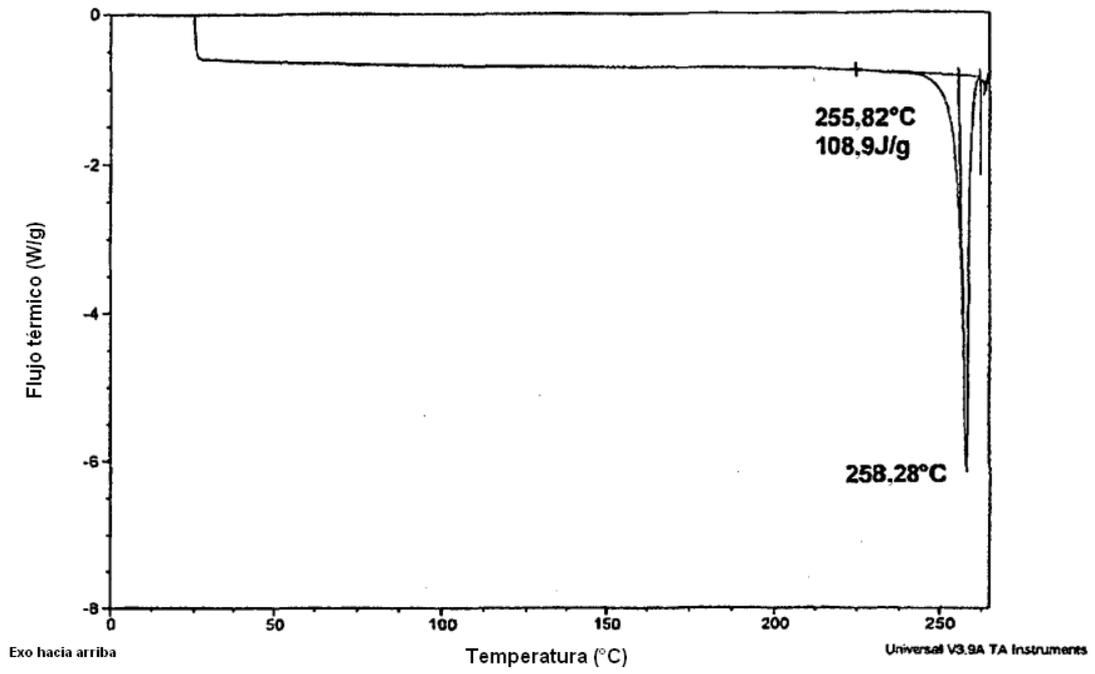


FIGURA 3. Curva de DSC para la Forma cristalina B del compuesto del Ejemplo 8A.

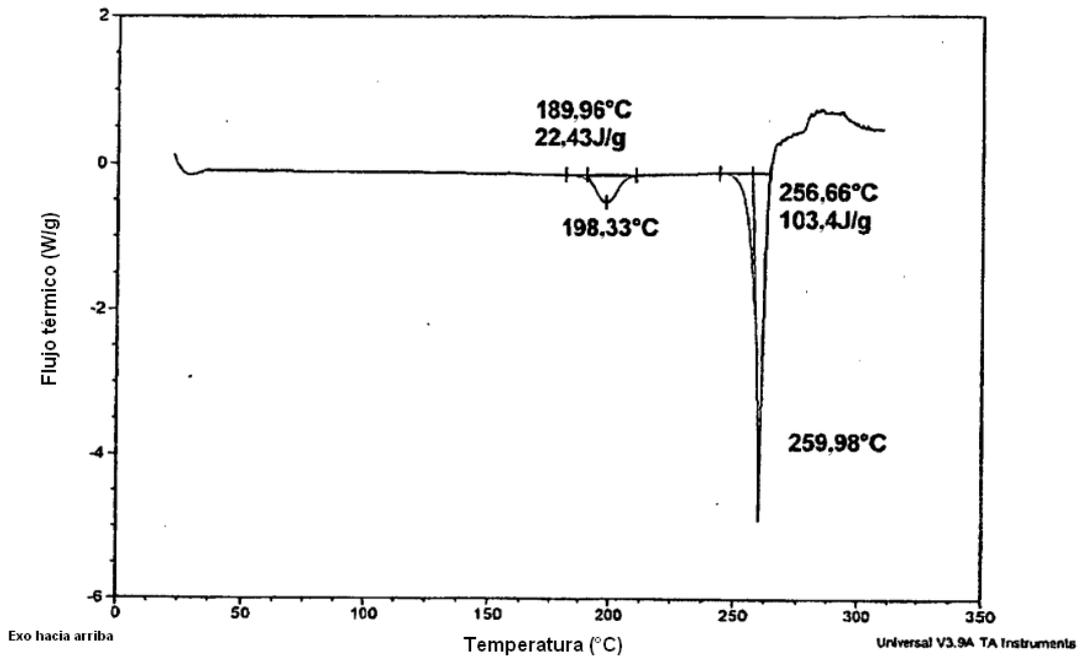


FIGURA 4. Curva de DSC para la Forma cristalina C del compuesto del Ejemplo 8A.