(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 596 581**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2012 PCT/IB2012/051831**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012 WO12140612**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2012 E 12722194 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2697223**

(54) Título: **Derivados de ácido 7-(heteroaril-amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acético y su uso como moduladores del receptor de prostaglandina D_2**

(30) Prioridad:

14.04.2011 WO PCT/IB2011/051615

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.01.2017

(73) Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

(72) Inventor/es:

AISSAOUI, HAMED;
BOSS, CHRISTOPH;
GABILLET, JEROME;
RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA y
SIEGRIST, ROMAIN

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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 ácido 7-(heteroaril-amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acético y su uso como moduladores del receptor de prostaglandina D_2

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados del ácido 7-(heteroaril-amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acético de fórmula (I) y su uso como moduladores del receptor de prostaglandina, más particularmente como moduladores del receptor de prostaglandinas D_2 ("receptor DP"), en el tratamiento de diversas enfermedades mediadas por prostaglandinas y trastornos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a procedimientos para su preparación. En particular, tales derivados pueden usarse solos o en composiciones farmacéuticas para el tratamiento tanto de enfermedades/trastornos alérgicos/inmunes crónicos y agudos tales como, asma, asma alérgica, asma eosinófila, asma severa, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia a veneno de insecto, alergia a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgicas, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eccema, colitis ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria del intestino y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden vasculitis de vasos pequeños como el síndrome Churg-Strauss, Granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y subconjuntos órgano-específicos de esta última), síndromes hipereosinófilos como pneumonia eosinófila, esofagitis eosinófila, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinófila (Endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinófila, foliculitis pustulosa eosinófila (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinófilas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (HALE), celulitis eosinófila (síndrome de Wells), leucemia eosinófila crónica y Síndrome DRESS (hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos); y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófila y leucocitosis basófila.

Antecedentes de la Invención

Como respuesta a la exposición a un alérgeno en afecciones alérgicas, se activan los mastocitos y se liberan mediadores como histamina, tromboxano A2 (TxA2), leucotrienos de cisteinilo (CysLT) y prostaglandina D_2 (PGD_2). Estos mediadores interactúan con sus receptores respectivos y causan efectos fisiológicos como permeabilidad vascular aumentada, edema, prurito, congestión nasal y pulmonar, broncoconstricción y secreción de mucus. Una permeabilidad vascular aumentada, por ejemplo, permite la infiltración excesiva de eosinófilos y leucocitos basófilos al tejido, amplificando de esta manera la respuesta alérgica.

Los tratamientos actuales de enfermedades alérgicas comprenden agentes que pueden bloquear o de lo contrario interrumpir tales interacciones, por ejemplo antihistamínicos (antagonistas del receptor de histamina H1), antagonistas del receptor de leucotrienos, agonistas del receptor beta-adrenérgico, y corticosteroides. Generalmente, los tratamientos con antihistamínicos y antagonistas de leucotrienos son de eficiencia limitada, y el uso a largo plazo de corticosteroides se asocia usualmente a efectos secundarios indeseados.

La PGD_2 es un agonista conocido por actuar en dos receptores acoplados a proteína G, el receptor DP1 de PGD_2 y el receptor recientemente identificado CRTH2 (molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células Th2) (también denominado "receptor DP2").

Se considera que niveles de PGD_2 elevados provocan inflamación como se observa en enfermedades alérgicas tales como rinitis alérgica, asma alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica y similares. Por lo tanto, bloquear la interacción de PGD_2 con sus receptores se considera una estrategia terapéutica útil para el tratamiento de tales enfermedades.

El documento GB 2388540 describe el uso de ramatrobán (ácido (3R)-3-(4-fluorobencen-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahidrocarbazol-9-propionico), un antagonista del receptor TxA2 (también denominado "receptor TP") con actividad antagonista adicional en CRTH2, para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades alérgicas, tales como, asma, rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica. En T. Ishizuka y col., Cardiovascular Drug Rev. 2004, 22(2), 71-90 se describen los efectos de ramatrobán en la inflamación de fase tardía. Adicionalmente, se ha informado la biodisponibilidad oral de ramatrobán y su capacidad para inhibir la migración de eosinófilos inducida por prostaglandina D_2 *in vitro* (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 305(1), p.347-352 (2003)).

El documento WO 2003/097598 y el documento WO 2003/097042 desvelan análogos de ramatrobán con actividad antagonista de CRTH2. Ulven y col, J. Med. Chem. 2005, 48(4), 897-900 describen análogos adicionales de ramatrobán.

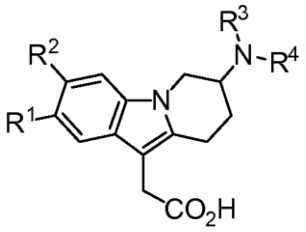
El documento WO 2008/017989 desvela derivados del ácido (3-amino-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol-9-il)-acético con actividad antagonista de CRTH2. El documento WO 2011/117798 desvela derivados de 3-(heteroaril-amino)-1,2,3,4-tetrahidro-9H-carbazol.

El documento WO 2007/019675, el documento WO 2010/031182 y el documento WO 2010/031183 desvelan diferentes derivados de ácido 6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]indol acético con actividad antagonista de CRTH2.

El documento WO 10/031184 describe derivados azaindol con actividad antagonista de CRTH2.

Descripción de la Invención

1) La presente invención se refiere a derivados del ácido 7-(heteroaril-amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acético de fórmula (I),



(I)

en la que

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halógeno, trifluorometoxi o trifluorometilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3), fluoroalquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_2); y

R^4 representa un grupo heteroarilo que está no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_4) y fenilo (preferentemente de halógeno, alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4));

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace pueden estar presentes en la configuración (*Z*)- o (*E*)- a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de fórmula (I) pueden, de esta forma, estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de los estereoisómeros pueden separarse de una forma conocida por un experto en la materia.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos de los compuestos de acuerdo con la presente invención y deben aplicarse uniformemente a través de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se describa otra definición que expresamente proporcione una definición más amplia o más limitada.

El término “alquilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno a cuatro átomos de carbono. El término “alquilo(C_x-C_y)” (x e y siendo cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo (C_1-C_4) contiene uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.
En caso de que “**R^{1}**” represente un “alquilo (C_1-C_4)” el término significa grupos alquilo (C_1-C_4) como se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente es metilo.
En caso de que “**R^{2}**” represente “alquilo (C_1-C_4)” el término significa un grupo alquilo (C_1-C_4) como se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente es metilo.
En caso de que “**R^{3}**” represente “alquilo (C_1-C_4)” el término significa grupos alquilo (C_1-C_4) como se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo y *iso*-butilo; más preferentemente son metilo, etilo y *n*-propilo; más preferentemente es metilo.
En caso de que “**R^{4}**” represente “heteroarilo que está sustituido con un alquilo (C_1-C_4)” el término “alquilo (C_1-C_4)” significa grupos alquilo (C_1-C_4) como se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Preferentemente es metilo.

El término “alcoxi”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se definió anteriormente. El término “alcoxi(C_x-C_y)” (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi (C_1-C_4) contiene uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.
En caso de que “**R^{1}**” represente “alcoxi (C_1-C_4)” el término significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se definió

anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Preferentemente es metoxi.
En caso de que "**R^2**" represente "alcoxi (C_1-C_4)" el término significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Preferentemente es metoxi.
En caso de que "**R^4**" represente un "heteroarilo que está sustituido con un alcoxi (C_1-C_4)" el término "alcoxi (C_1-C_4)" significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Preferentemente es metoxi.

El término "alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3)" se refiere a un grupo alquilo (C_2-C_3) como se definió anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alcoxi (C_1-C_2) como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3) son metoxi-etilo (en particular 2-metoxi-etilo), metoxi-propilo (en particular 2-metoxi-propilo y 3-metoxi-propilo), etoxi-etilo (en particular 2-etoxi-etilo) y etoxi-propilo (en particular 2-etoxi-propilo y 3-etoxi-propilo). Preferentemente es 2-metoxi-etilo.

El término "cicloalquilo (C_3-C_6)", usado solo o en combinación, representa un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C_3-C_6) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Preferentemente es ciclopropilo.

El término "cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_2)" se refiere a un grupo alquilo (C_1-C_2) como se definió anteriormente en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo cicloalquilo (C_3-C_6) como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_2) son ciclopropil-metilo, ciclobutil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclohexil-metilo, ciclopropil-etilo (en particular 1-ciclopropil-etilo y 2-ciclopropil-etilo), ciclobutil-etilo (en particular 1-ciclobutil-etilo y 2-ciclobutil-etil), ciclopentil-etilo (en particular 1-ciclopentil-etilo y 2-ciclopentil-etilo) y ciclohexil-etilo (en particular 1-ciclohexil-etilo y 2-ciclohexil-etilo). Preferentemente es ciclopropil-metilo.

El término "fluoroalquilo(C_x-C_y)" (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene x a y átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo (C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el cual uno a nueve átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor.
En caso de que "**R^3**" represente "fluoroalquilo (C_1-C_4)" el término representa un grupo fluoroalquilo (C_1-C_4) como se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los ejemplos preferidos con 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Más preferentemente es 2,2-difluoroetilo.
En caso de que "**R^4**" represente "heteroarilo que está sustituido con un fluoroalquilo (C_1-C_4)" el término "fluoroalquilo (C_1-C_4)" representa un grupo fluoroalquilo (C_1-C_4) como se definió anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los ejemplos preferidos son difluorometilo y trifluorometilo. El más preferido es trifluorometilo.

El término halógeno significa fluoro, cloro, bromo o iodo.
En caso de que **"R^1"** represente "halógeno" el término representa preferentemente fluoro y cloro y más preferentemente fluoro.
En caso de que **"R^2"** represente "halógeno" el término representa preferentemente fluoro y cloro y más preferentemente fluoro.
En caso de que **"R^4"** represente "heteroarilo que está sustituido con halógeno" el término "halógeno" representa preferentemente fluoro, cloro y bromo, más preferentemente fluoro y cloro y más preferentemente cloro.

El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo monocíclico o bicíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferentemente el término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los más preferidos son los sistemas de anillo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno. Los ejemplos de tales grupos heteroarilos son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y ftalazinilo. Los ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son piridilo (en particular piridin-2-ilo), pirimidilo (en particular pirimidin-2-ilo), benzoxazolilo (en particular benzoxazol-2-ilo), benzotiazolilo (en particular benzotiazol-2-ilo) y quinazolinilo (en particular quinazolin-2-ilo y quinazolin-4-ilo). Los ejemplos preferidos adicionales son isoxazolilo (en particular isoxazol-3-ilo), tiazolilo (en particular tiazol-2-ilo), tiadiazolilo (en particular tiadiazol-2-il), pirazolilo (en particular pirazol-3-ilo) y quinoxalinilo (en particular quinoxalin-2-ilo). Los más preferidos son pirimidilo (en particular pirimidin-2-ilo), benzoxazolilo (en particular benzoxazol-2-ilo) y benzotiazolilo (en particular benzotiazol-2-ilo). El más preferido es pirimidilo (en particular pirimidin-2-ilo). El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o mono, di o tri sustituido (preferentemente no sustituido o monosustituido y más preferentemente monosustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_4) y fenilo. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo no sustituidos, mono, di o tri-

sustituidos son 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-pirimidin-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-benzoxazol-2-ilo, 6-fluoro-benzoxazol-2-ilo, 5-fluoro-benzotiazol-2-ilo, y 6-fluoro-benzotiazol-2-ilo. Los ejemplos adicionales son 5-metil-pirimidin-2-ilo, quinazolin-2-ilo, 6-fluoro-quinazolin-2-ilo, 7-fluoro-quinazolin-2-ilo, 2-metil-quinazolin-4-ilo y 6-fluoro-quinoxalin-2-ilo. Los ejemplos preferidos son 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-pirimidin-2-ilo, 5-metil-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-benzoxazol-2-ilo, 6-fluoro-benzoxazol-2-ilo, quinazolin-2-ilo, 7-fluoro-quinazolin-2-ilo y 6-fluoro-quinoxalin-2-ilo. Los ejemplos más preferidos son 5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-benzoxazol-2-ilo y 6-fluoro-benzoxazol-2-ilo. Los más preferidos son 5-fluoro-pirimidin-2-ilo y 5-cloro-pirimidin-2-ilo.

2) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que
R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halógeno o trifluorometoxi;
R^2 representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;
R^3 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3), fluoroalquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_2); y
R^4 representa un grupo heteroarilo que está no sustituido o mono o di-sustituido, en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_4) y fenilo (preferentemente de halógeno, alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4));
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

3) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que
R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halógeno o trifluorometoxi;
R^2 representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;
R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); y
R^4 representa un grupo heteroarilo que está no sustituido o mono o di-sustituido (en particular mono-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4) (preferentemente de halógeno y fluoroalquilo (C_1-C_4));
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

4) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1), en donde
R^1 representa hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, cloro o trifluorometoxi (en particular hidrógeno);
R^2 representa hidrógeno, fluoro, cloro o trifluorometilo (en particular fluoro, cloro o trifluorometilo);
R^3 representa hidrógeno o metilo; y
R^4 representa un grupo heteroarilo que está no sustituido o mono-sustituido con fluoro, cloro o trifluorometilo (en particular fluoro o cloro);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que
R^1 representa hidrógeno;
R^2 representa hidrógeno, fluoro, cloro o trifluorometilo (en particular fluoro o cloro);
R^3 representa metilo; y
R^4 representa un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con fluoro o cloro, en el que el grupo heteroarilo se selecciona de pirimidin-2-ilo, benzoxazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

6) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que
R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o halógeno (en particular hidrógeno, metilo, fluoro o cloro);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

7) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que
R^1 representa hidrógeno o halógeno (en particular hidrógeno, fluoro o cloro);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

8) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que
R^1 representa hidrógeno;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

9) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3) o 6) a 8), en la que
R^2 representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

10) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 6) a 8), en la que
R^2 representa hidrógeno, fluoro, cloro o trifluorometilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

11) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en la que
R^2 representa fluoro o cloro;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

12) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 6) a 11), en la que
R^3 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3) o cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_2);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

13) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 6) a 11), en la que
R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, 2-metoxi-etilo, 2,2-difluoroetilo o ciclopropil-metilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

14) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 6) a 11), en la que
R^3 representa hidrógeno o metilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

15) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que
R^3 representa alquilo (C_1-C_4) (en particular metilo);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

16) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 6) a 11), en la que
R^3 representa hidrógeno;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

17) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 6) a 16), en la que
R^4 representa un grupo heteroarilo que está no sustituido o mono o di-sustituido (en particular mono-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

18) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 6) a 16), en la que
R^4 representa un grupo heteroarilo que está no sustituido o mono-sustituido (en particular mono-sustituido) con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6) o fluoroalquilo (C_1-C_4) (en particular fluoro, cloro, ciclopropilo o trifluorometilo);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

19) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3) o 6) a 16), en la que
R^4 representa un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con halógeno o fluoroalquilo (C_1-C_4) (en particular fluoro, cloro o trifluorometilo);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

20) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 16), en la que
R^4 representa un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con fluoro o cloro;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

21) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 17) a 20), en la que
el grupo heteroarilo se selecciona de pirimidilo (en particular pirimidin-2-ilo), benzoxazolilo (en particular benzoxazol-2-ilo) y benzotiazolilo (en particular benzotiazol-2-ilo);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

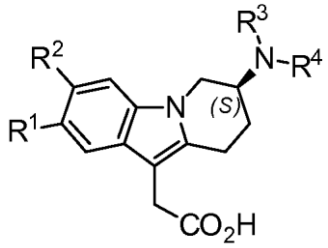
22) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 17) a 20), en la que
el grupo heteroarilo es pirimidilo (en particular pirimidin-2-ilo);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

23) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 17) a 20), en la que
el grupo heteroarilo es benzoxazolilo (en particular benzoxazol-2-ilo);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

24) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 17) a 20), en la que
el grupo heteroarilo es benzotiazolilo (en particular benzotiazol-2-ilo);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

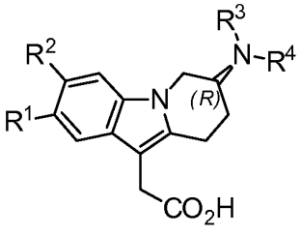
25) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), en la que la configuración absoluta del centro estereogénico es como se representa en la fórmula I_{St1}



(I_{St1})

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

26) Una realización adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), en la que la configuración absoluta del centro estereogénico es como se representa en la fórmula I_{St2}



(I_{St2})

y a las sales de tales compuestos (en particular sales farmacéuticamente aceptables).

27) Compuestos preferidos de fórmula (I) como se define en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(2-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético,
ácido 2-(2-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(2-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(2-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;

ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-(metilo(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido (S)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido (R)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético; y
ácido 2-(3-cloro-7-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;

o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;
debe entenderse para cualquiera de los compuestos de la lista anterior, que un centro estereogénico, que no está asignado específicamente, puede estar en configuración absoluta (*R*)- o absoluta (*S*).

28) Compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) como se definió en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

ácido 2-(3-cloro-7-(metilo(5-metilpirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-(metilo(quinazolin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((6-fluoroquinazolin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((7-fluoroquinazolin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-(metilo(2-metilquinazolin-4-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((6-fluoroquinoxalin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((2,2-difluoroetil)(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-(etilo(5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(isopropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(isobutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-(etilo(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético; y
ácido 2-(3-cloro-7-((ciclopropilmetil)(5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;

o las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;
se debe entender para cualquiera de los compuestos de la lista anterior, que un centro estereogénico, que no esté específicamente asignado, puede estar en configuración absoluta (*R*)- o absoluta (*S*)-.

A menos que explícitamente se señale lo contrario, los términos generales y nombres usados anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento preferentemente tienen, dentro del contexto de esta descripción, los siguientes significados: Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se entiende que también significa un único compuesto, sal o similar.

La frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición ácidas y/o básicas inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Puede hacerse referencia a “Salt selection for basic drugs”, Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades/trastornos alérgicos/inmunes crónicos y agudos, que comprende asma, asma alérgico, asma eosinófilo, asma severo, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia a veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergias alimentarias, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eccema, colitis ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprende vasculitis de vasos pequeños como síndrome Churg-Strauss, Granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica(y sub-conjuntos órgano específico de la última), síndromes hipereosinófilos como pneumonia eosinófila, esofagitis eosinófila, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinófila (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinófila, foliculitis pustulosa eosinófila (Enfermedad de Ofuji), úlceras eosinófilas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (HALE), celulitis eosinófila (Síndrome de Wells), leucemia eosinófila crónica y Síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprende leucemia basófila y leucocitosis basófila.
En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en asma, asma alérgico, asma eosinófila, asma severo, rinitis alérgica, angioedema, alergia a veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergias alimentarias, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria y eccema.
En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 28), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden vasculitis de vasos pequeños como síndrome Churg-Strauss, Granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y los subgrupos órgano-específico de la última), síndromes hipereosinófilos como pneumonia eosinófila, esofagitis eosinófila, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinófila (Endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinófila, foliculitis pustulosa eosinófila (Enfermedad de Ofuji), úlceras eosinófilas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (HALE), celulitis eosinófila (Síndrome de Wells), leucemia eosinófila crónica y Síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
En aún otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades relacionadas con basófilos, que comprende leucemia basófila y leucocitosis basófila.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28) para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.
La presente invención también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas y las formulaciones de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 28).
Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28) (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) como el agente activo y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes.
Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (como especialmente oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).

La producción de composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que sea familiar para cualquier experto en la materia (véase por ejemplo Remington, The Science y Practice of Pharmacy, 21a edición (2005), Parte 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias valiosas terapéuticamente, en una forma de administración galénica junto con materiales de transporte sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, compatibles terapéuticamente y, si se desea, adyuvantes usuales farmacéuticamente.
La presente invención también se refiere a compuestos para usar en un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionados en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 28), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también incluye compuestos de formula (I) isotópicamente marcados, especialmente marcados con ^{2}H (deuterio), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto que uno o

más átomos se han reemplazado por un átomo teniendo el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica generalmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos de formula I isotópicamente marcados, especialmente los compuestos marcados con ^{2}H (deuterio) y sales de los mismos están en el ámbito de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isotopo más pesado ^{2}H (deuterio) puede llevar a una estabilidad metabólica mayor, resultando, por ejemplo, en una vida media *in vivo* aumentada o en una dosis requerida menor, o puede llevar a reducir la inhibición de las enzimas del citocromo P-450, resultando, por ejemplo, en un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados, o están marcados con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de formula (I) no están marcados isotópicamente en absoluto. Los compuestos de formula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse en analogía a los procedimientos descritos a continuación, pero usando las variaciones isotópicas de los reactivos o agentes de inicio adecuados.
Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), (I_{ST1}) o (I_{ST2}) en este texto debe entenderse como una referencia también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuesto, como sea apropiado y conveniente. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula (I) por supuesto aplicara cambiando lo que se tenga que cambiar a los compuestos de fórmula (I_{ST1}) y los compuestos de fórmula (I_{ST2}) así como también a las sales y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), de fórmula (I_{ST1}) o de fórmula (I_{ST2}). Lo mismo aplica a aquellos compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos como principios activos o los usos de esos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

A menos que se use respecto a las temperaturas, el término “aproximadamente” (o alternativamente “alrededor de”) ubicado antes de un valor numérico “X” se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “alrededor de” (o alternativamente “aproximadamente”) ubicado antes de una temperatura “Y” se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C. Además, el término “temperatura ambiente” (TA), como se usa aquí, se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

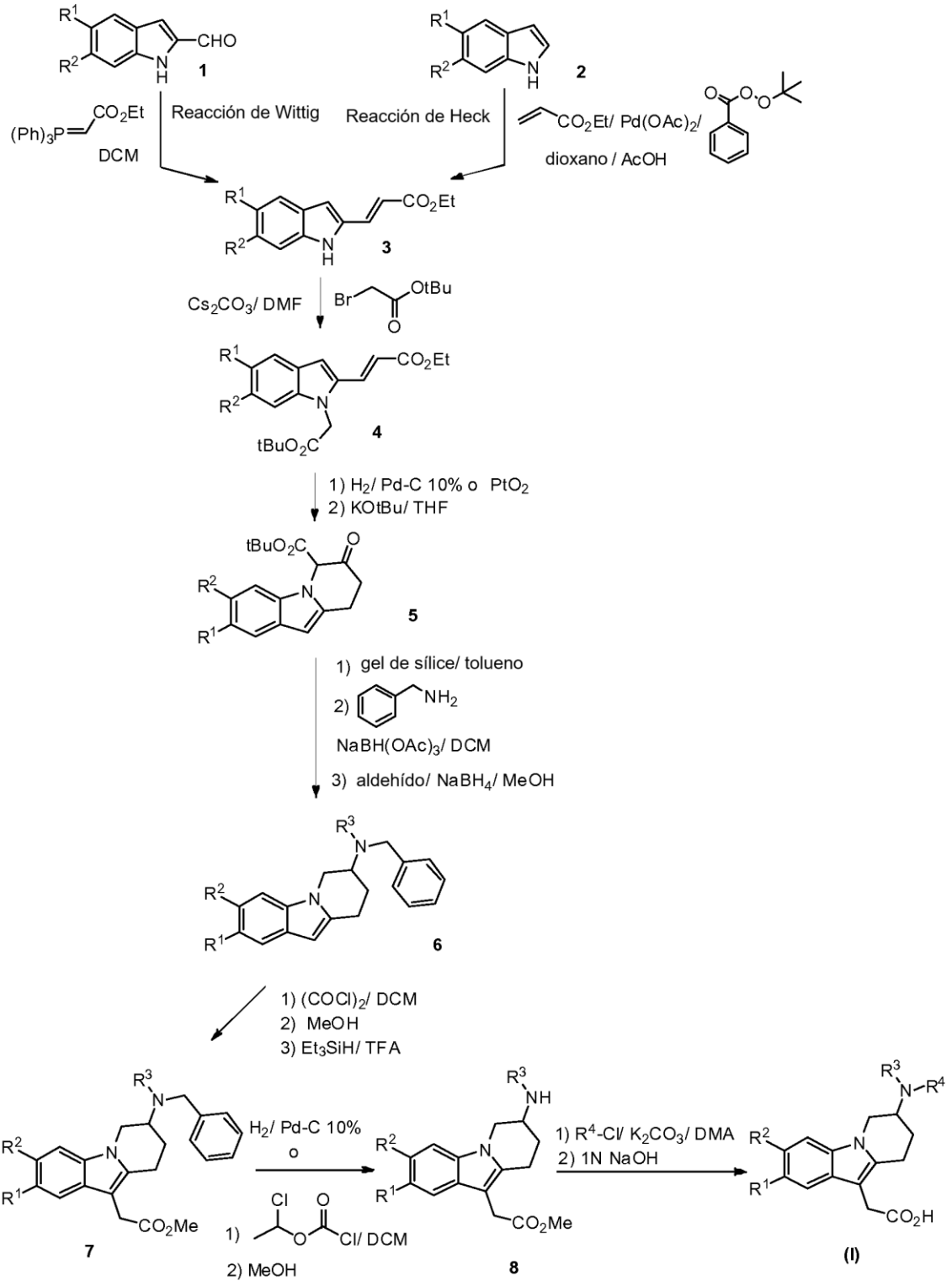
Cuando la palabra “entre” se usa para describir un intervalo numérico, se debe entender que los puntos finales del intervalo indicado se incluyen explícitamente en el intervalo. Por ejemplo, si un intervalo de temperatura se describe entre 40 y 80 °C, esto significa que los puntos finales son 40 y 80°C y están incluidos en el intervalo o si una variable se define como siendo un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

Como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmula (I) modulan la activación del receptor CRTH2 por PGD_2. El efecto biológico de tales compuestos puede analizarse con una variedad de ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para unirse al receptor CRTH2 puede medirse por procedimientos similares a aquellos descritos en la literatura (Arimura A. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 298(2), 411-419; y Sawyer N. y col., Br. J. Pharmacol, 2002, 137, 1163-1172, respectivamente) y por los ensayos descritos a continuación en la parte experimental.

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de reacciones descrita en los Esquemas de Reacción a continuación en los que R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definió anteriormente para la fórmula (I). Otras abreviaturas utilizadas se definen en la sección experimental. En algunos ejemplos, los grupos genéricos R^1, R^2, R^3 y R^4 pueden ser incompatibles con el montaje ilustrado en los Esquemas de Reacción a continuación y, por lo tanto, requerirán el uso de grupos protectores (GP). Por ejemplo, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos tales como grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, donde estos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. El uso de grupos protectores se conoce bien en la técnica. Se asumirá que tales grupos protectores son necesarios en el lugar.
En general, todas las transformaciones químicas pueden realizarse de acuerdo con las metodologías convencionales bien conocidas como se describe en la bibliografía o como se describe en los procedimientos a continuación. Los compuestos obtenidos pueden convertirse también en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una manera conocida por sí mismos.

Los compuestos de fórmula (**I**) pueden prepararse a partir de los derivados (**4**) 3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo respectivos. Los compuestos (**4**) se obtienen por la reacción de los correspondientes derivados (**3**) 3-(1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo con bromoacetato de *terc*-butilo en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico tal como DMF. Los derivados (**3**) 3-(1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo pueden prepararse ya sea por medio de la reacción de Wittig de derivados (**1**) disponibles en el mercado o bien conocidos de 1H-indol-2-carbaldehído por reacción con carbetoximetilen trifenilfosforano en un disolvente aprótico como DCM o por medio de la reacción de Heck a partir de derivados (**2**) indol disponibles en el mercado o bien conocidos por medio de la reacción con acrilato de etilo en presencia de un catalizador, como, $Pd(OAc)_2$ y un oxidante, como, perbenzoato de *terc*-butilo en una mezcla de AcOH y dioxano (Gaunt M.J. y col, Angewandte Chemie, 2005, 44, 3125-3129).
La hidrogenación de los derivados (**4)** 3-(1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo obtenidos sobre un catalizador como Pd-C 10 % o PtO_2 en un disolvente aprótico como EA seguido de la reacción con KOtBu

en un disolvente aprótico, como THF da el derivado (**5**) 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo correspondiente. Por medio de una reacción de decarboxilación con un disolvente aprótico, como tolueno y aminaciones reductivas posteriores con, primero bencilamina en presencia de un agente reductor como $NaBH(OAc)_3$ en un disolvente aprótico como DCM, y con, segundo, un aldehído apropiado (como precursor de $\mathbf{R^3}$) en presencia de un agente reductor, como, $NaBH_4$ en un disolvente prótico, como, MeOH da los derivados (**6**) N-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina correspondientes. La acilación Friedel-Craft con cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico, como, DCM, seguido por esterificación con MeOH y reducción posterior con trietilsilano en presencia de TFA da los derivados (**7**) 2-(7-(bencilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo. La debencilación por hidrogenación sobre un catalizador, como, Pd-C 10% en un disolvente prótico, como, EtOH o por reacción con cloroformiato de 1-cloroetilo y MeOH en un disolvente aprótico, como, DCM da los derivados (**8**) N-sustituidos de 2-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo respectivos. La reacción con el haluro de heteroarilo apropiado como R^4-Cl en presencia de una base, como, K_2CO_3 en un disolvente aprótico, como, DMA seguido por una saponificación con una base, como, NaOH proporciona los compuestos de fórmula (**I**) (Procedimiento A).

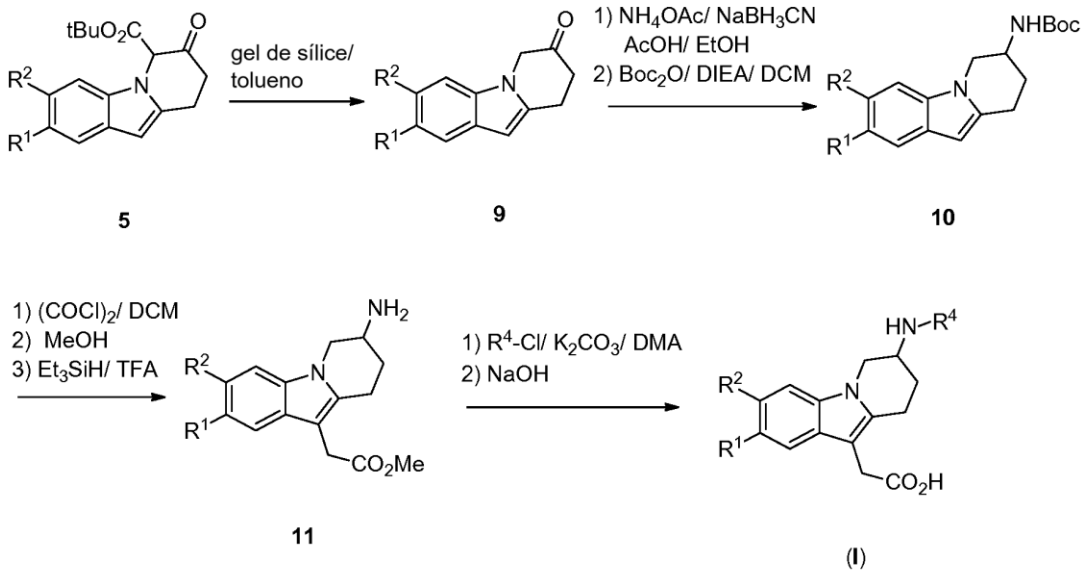


Esquema 1: Ruta sintética general para la preparación de compuestos de fórmula (I)

(Procedimiento A)

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 representa hidrógeno pueden prepararse a partir de los derivados (**5**) de 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo respectivos. La reacción de decarboxilación con gel de sílice en un disolvente aprótico tal como tolueno da los correspondientes derivados (**9**) 8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona. La aminación reductiva con acetato de amonio en presencia de un agente reductor, como,

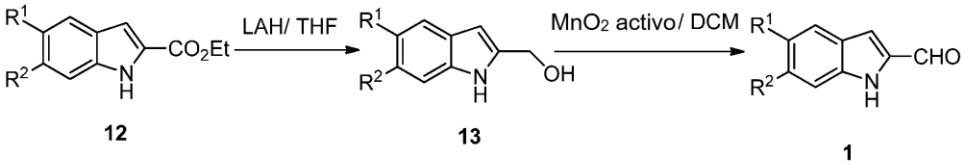
$NaBH_3CN$ en una mezcla de AcOH y EtOH y la protección posterior con Boc proporciona los derivados (**10**) de (6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)carbamato de *terc*-butilo correspondientes. La reacción de acilación de Friedel-Craft con cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico, como, DCM, seguida por una esterificación con MeOH y la posterior reducción con trietilsilano en presencia de TFA da los derivados (**11**) 2-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo correspondientes. La reacción con un haluro de heteroarilo como R^4-Cl en presencia de una base, como, K_2CO_3 en un disolvente aprótico, como, DMA y la posterior saponificación con una base, como, NaOH proporciona los compuestos de fórmula (**I**).



Esquema 2: Ruta sintética general para la preparación de compuestos de fórmula (I)

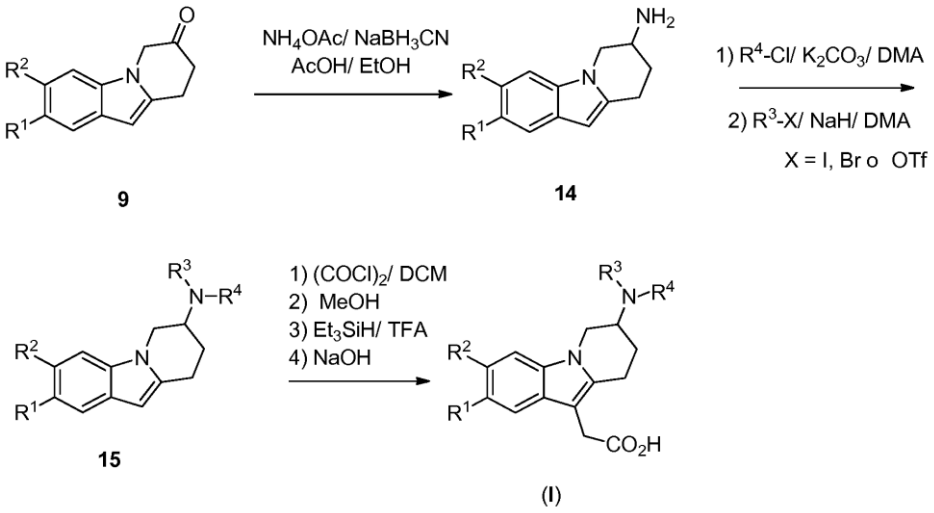
(R^3 representa H)

Los derivados (**1**) de 1H-indol-2-carbaldehído pueden prepararse por reducción de derivados de 1H-indol-2-carboxilato de etilo (**12**) disponibles en el mercado o bien conocidos con un agente reductor, como, LAH en un disolvente aprótico, como, THF para dar el derivado (**13**) (1H-indol-2-il)metanol correspondiente. La oxidación con un agente oxidante, como, dióxido de manganeso activo en un disolvente aprótico, como, DCM da los derivados (**1**) de 1H-indol-2-carbaldehído deseados.



Esquema 3: Ruta sintética general para la preparación de derivados (**1**) de 1H-indol-2-carbaldehído

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse a partir de los derivados (**9**) 8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona respectivos. La aminación reductiva con acetato de amonio en presencia de un agente reductor, como, $NaBH_3CN$ en una mezcla de AcOH y EtOH proporciona los derivados (**14**) de 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-*a*]indol-7-amina correspondientes. La reacción con un haluro de heteroarilo apropiado como R^4-Cl en presencia de una base, como, K_2CO_3 en un disolvente aprótico, como, DMA y la posterior alquilación con el R^3-X respectivo (con X = I, Br, OTf) en presencia de una base fuerte, como, NaH en un disolvente aprótico como DMA da el derivado (**15**) 7-(heteroarilo(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol deseado. La acilación de Friedel-Craft por la reacción con cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico, como, DCM, seguido por la esterificación con MeOH, reducción con trietilsilano en presencia de TFA y finalmente la saponificación con una base, como, NaOH proporciona los compuestos de fórmula (**I**) (Procedimiento B).



Esquema 4: Ruta sintética general para la preparación de los compuestos de fórmula (I) (Procedimiento B)

Cuando los compuestos de fórmula (I) o un intermediario de estructuras **6** a **8**, **10** o **15** son obtenidos en la forma de mezclas enantioméricas, los enantiómeros pueden ser separados usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica: por ejemplo por formación y separación de sales diastereoméricas o por HPLC sobre fase estacionaria quiral, como, una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 µm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 µm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 µm) o AD-H (5 µm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina, como, TEA y/o dietilamina) y eluyente B (hexano), a una tasa de flujo de 0,8 a 150 ml/minutos.

Sección Experimental:

Abreviaturas (como se usa en el presente documento):

Ac	Acetilo
AcOH	Ácido acético
aq.	Acuoso
APC	Aloficocianina
Bdg	Unión
Boc	*terc*-butoxicarbonilo
BSA	Albúmina de suero bovino
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DIEA	*N*,*N*-Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMA	Dimetilacetamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dpm	desintegraciones por minuto
EA	acetato de etilo
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético
Eq	equivalente
ESI-EM	Espectrometría de masas de ionización por electropulverizado
Et	Etilo
EtOH	Etanol
FC	Cromatografía Instantánea
h	Hora u horas
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HSA	Albúmina de suero humano
iPr	Isopropilo
l	Litro o litros
LAH	hidruro de litio y aluminio
LC-EM	Cromatografía líquida-Espectroscopía de masas
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo

MeOH	Metanol
min	Minuto o minutos
EM	Espectroscopia de Masa
MW	Microondas
N	Normalidad de la solución
PBS	Salina amortiguada con fosfato
PEI	Polietilenimina
PG	Grupo protector
PGD_2	Prostaglandina D_2
Ph	Fenilo
Pr	Propilo
TA	Temperatura ambiente
s	Segundo o segundos
sat	Saturado
tBu	*terc*-butilo
TEA	Trietilamina
Tf	Trifluorometansulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
t_R	Tiempo de retención
Tris	Tampón Tris-(hidroximetil)aminometano
Vol	Volumen

Química

Observaciones generales

Todos los disolventes y reactivos se usan como se obtienen de fuentes comerciales a menos que se indique lo contrario.

Las temperaturas se indican en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones se realizan a temperatura ambiente (TA).

En las mezclas, las relaciones de partes de disolventes o eluyentes o mezclas de reactivos en forma líquida se dan como relaciones de volumen (v/v), a menos que se indique lo contrario.

Las condiciones de HPLC analítica son como se usa en los Ejemplos a continuación:

Los análisis de HPLC/EM se realizan en un sistema Agilent 1100, equipado con una bomba binaria Dionex P580, un detector de arreglo de diodos Dionex PDA-100 y un espectrómetro de masas Finnigan AQA (LC-1 y LC-2).

Los tiempos de retención LC se obtienen usando las siguientes condiciones de elución:

- LC-1: HPLC analítica en una columna Waters Atlantis T3 (4,6 x 30 mm, 5 µm); Gradiente linear de agua/ 0,04 % TFA (A) y MeCN (B) desde 5 % a 95 % B durante 1,5 minutos; tasa de flujo de 4,5 ml/minutos, detección a 210 nm.

- LC-2: HPLC analítico en una columna Zorbax® SB-AQ (4,6 x 50 mm, 3,5 µm, Agilent); Gradiente linear de agua / 0,04 % TFA (A) y MeCN (B) desde 5 a 95 % B durante 1,5 minutos; tasa de flujo 4,5 ml/minutos, detección a 210 nm.

Las purificaciones con HPLC/EM preparativo se realizan en un sistema de bomba de alta presión de gradiente binario Gilson 333/334 con un automuestreador Gilson 215 y un recolector de fracción, un detector Dionex UVD340U DAD, un detector de laboratorios de polímero PL-ELS 1000 ELS y un detector Finnigan AQA MS o un detector Thermo MSQ Plus MS, usando una columna Waters Atlantis T3 (10 µm, 30 × 75 mm), con una gradiente linear de MeCN (A) y agua/ 0,5 % de ácido fórmico (B) durante 5 minutos; tasa de flujo 75 ml/minutos.

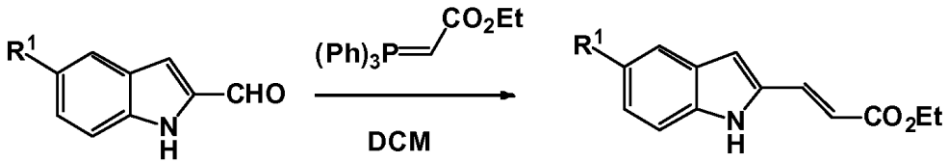
La HPLC analítica sobre una fase estacionaria quiral se realizan en una columna Daicel ChiralPak AD-H (4.6 X 250 mm, 5 µm). Las condiciones típicas del HPLC quiral son una mezcla isocrática de 50 % heptano + 0,05 % DEA y 50 % EtOH + 0,05% DEA, a una tasa de flujo de 0,8 ml/minutos, detección a 210 nm (HPLC quiral-1) o una mezcla isocrática de 50 % heptano y 50 % EtOH + 0,1 % TFA, a una tasa de flujo de 0,8 ml/minutos, detección a 210 nm (HPLC quiral-2).

La HPLC preparativa sobre fase estacionaria quiral se realizan en una Columba Daicel ChiralPak AD-H (20 X 250 mm, 5 µm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de 50 % EtOH y 50 % hexano, a una tasa de flujo de 16 ml/minutos, detección a 210 nm (HPLC quiral-3).

A. Síntesis de derivados de ácido 7-(heteroaril-amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acético (Procedimiento A)

A.1.Síntesis de derivados de 3-(1H-indol-2-il)acrilato de etilo

Procedimiento General A (a través de la reacción de Wittig):



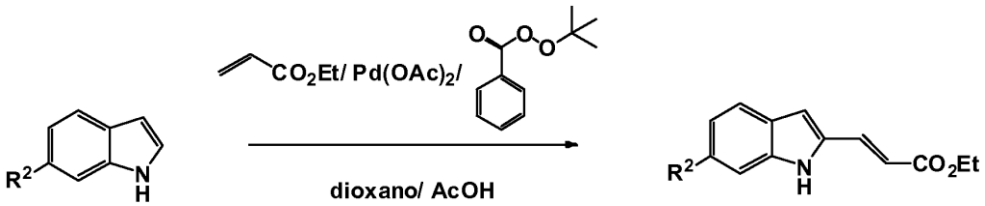
A una solución del derivado de 1H-indol-2-carbaldehído respectivo (12 mmol) en DCM (135 ml) se le añadió trifenilfosforano de carbetoximetileno (12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas, se concentró al vacío y el residuo se purificó por FC (EA/ n-heptano: 0/10 a 3/7) para dar el compuesto del título como un sólido.

Los siguientes derivados de 3-(1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior.

Tabla 1

R^1	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	3-(1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	216,02	0,91LC-1
Cl	3-(5-cloro-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	250,01	0,96 LC-1
F	3-(5-fluoro-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	234,08	0,9 LC-1
Me	3-(5-metil-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	230,17	0,94 LC-1
OMe	3-(5-metoxi-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	246,07	0,87 LC-1
OCF_3	3-(5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	300,12	1,00 LC-1

Procedimiento General B (a través de la reacción de Heck):



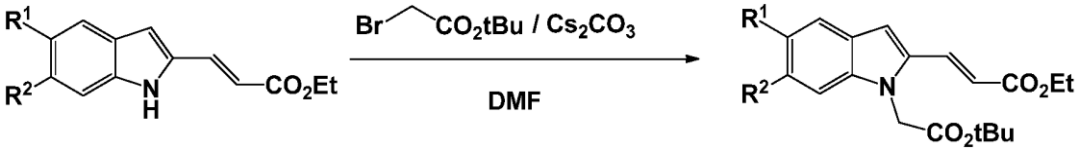
A una mezcla de los derivados indol respectivos (14 mmol), acrilato de etilo (28 mmol), perbenzoato de *terc*-butilo (12,6 mmol) en una mezcla de dioxano (27 ml) y AcOH (9 ml), se le añadió $Pd(OAc)_2$. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución de $NaHCO_3$ sat., se diluyó con EA y se filtró sobre Celite. El extracto orgánico se lavó nuevamente con solución de $NaHCO_3$ sat., salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por FC (EA/ n-heptano: 0/10 a 3/7) para dar el compuesto del título como un sólido.

Los siguientes derivados de 3-(1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior

Tabla 2

R^2	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
Cl	3-(6-cloro-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	250,09	0,97 LC-1
F	3-(6-fluoro-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	234,16	0,90 LC-1
CF3	3-(6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	284,10	0,99 LC-1

A.2 Síntesis de derivados de 3-(1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo



Procedimiento General:

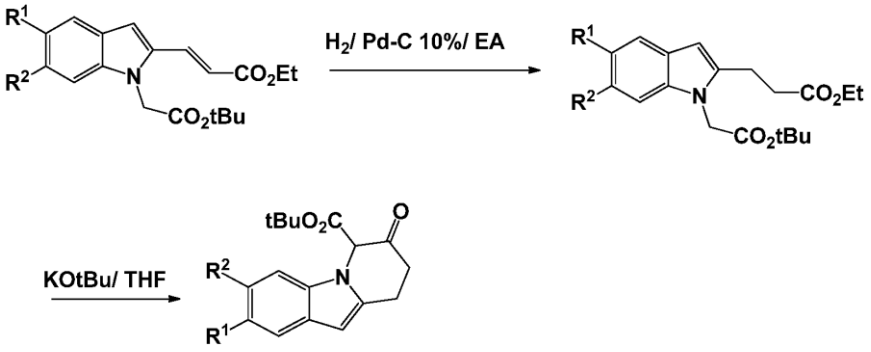
A una solución del derivado de 3-(1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo respectivo (26 mmol) en DMF seco (85 ml) se le añadieron bromoacetato de *terc*-butilo (43 mmol) y Cs_2CO_3 (56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 20 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con acetona (85 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por FC (EA/ n-heptano: 0/10 a 2/8) para dar el compuesto del título como un aceite.

Los siguientes derivados de 3-(1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo se sintetizaron de acuerdo con procedimiento general anterior.

Tabla 3

R^1	R^2	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	**H**	3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	330,16	1,03 LC-1
Cl	**H**	3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-5-cloro-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	363,95	1,08 LC-1
F	**H**	3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-5-fluoro-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	348,07	1,03 LC-1
Me	**H**	3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-5-metil-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	344,01	1,08 LC-1
OMe	**H**	3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-5-metoxi-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	360,11	1,01 LC-1
OCF_3	**H**	3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	413,94	1,1 LC-1
H	**Cl**	3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-6-cloro-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	363,88	1,09 LC-1
H	**F**	3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-6-fluoro-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	348,10	1,04 LC-1
H	**CF_3**	3-(1-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo	397,99	1,1 LC-1

A.3 Síntesis de derivados de 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo



Procedimiento General:

Una suspensión del derivado de 3-(1-(2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)-1H-indol-2-il)acrilato de (E)-etilo respectivo (8,5 mmol), Pd-C 10% (300 mg) en EA (28 ml), se agitó en atmosfera de hidrógeno durante 2 horas a TA. La reacción después se filtró sobre celite para dar el diéster bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución fría (-10 °C) del diéster bruto (8,5 mmol) en THF seco (22,5 ml) se le añadió gota a gota una solución de *terc*-butóxido de potasio (8,5 mmol) en THF seco (112,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos, se desactivó con HCl 1 N (12 ml) y se extrajo con n-hexano. Los extractos orgánicos combinados se

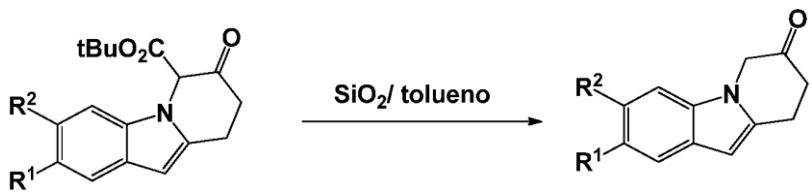
secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó con FC (EA/ n-heptano: 0/10 a 1/9) para dar el compuesto del título como un aceite.

Los siguientes derivados de 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior, excepto por el 3-cloro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo donde el Pd-C 10 % se reemplazó por el hidrato de PtO_2.

Tabla 4

R^1	R^2	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	**H**	7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo	286,16	0,96 LC-1
Cl	**H**	2-cloro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo	320,08	1,02 LC-1
F	**H**	2-fluoro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo	304,05	0,97 LC-1
Me	**H**	2-metil-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo	300,12	1,01 LC-1
OMe	**H**	2-metoxi-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo	316,11	0,94 LC-1
OCF_3	**H**	7-oxo-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo	369,83	1,05 LC-1
H	**Cl**	3-cloro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo	320,05	1,02 LC-1
H	**F**	3-fluoro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo	304,07	0,97 LC-1
H	**CF_3**	7-oxo-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo	353,78	1,03 LC-1

A.4 Síntesis de derivados de 8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona



Procedimiento General:

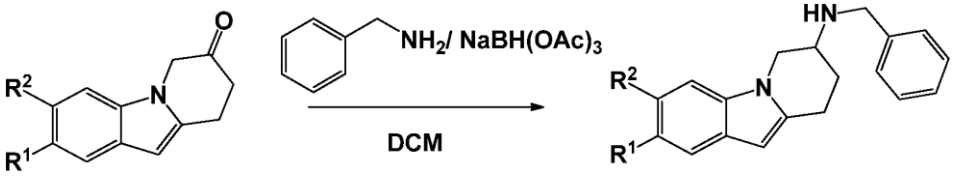
Una mezcla del derivado 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-6-carboxilato de *terc*-butilo respectivo (5,3 mmol) y gel de sílice (7 g) en tolueno (70 ml) se agitó a reflujo durante 6 horas y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción fue después se filtró, el sólido se lavó con EA y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los siguientes derivados de 8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona se sintetizaron de acuerdo con procedimiento general anterior.

Tabla 5

R^1	R^2	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	**H**	8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona	186,23	0,79 LC-1
Cl	**H**	2-cloro-8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona	220,01	0,87 LC-1
F	**H**	2-fluoro-8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona	204,15	0,82 LC-1
Me	**H**	2-metil-8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona	200,19	0,86 LC-1
OMe	**H**	2-metoxi-8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona	216,14	0,77 LC-1
OCF_3	**H**	2-(trifluorometoxi)-8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona	270,08	0,93 LC-1
H	**Cl**	3-cloro-8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona	220,08	0,88 LC-1
H	**F**	3-fluoro-8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona	204,18	0,82 LC-1
H	**CF_3**	3-(trifluorometil)-8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona	254,03	0,91 LC-1

A.5 Síntesis de derivados de N-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina



Procedimiento General:

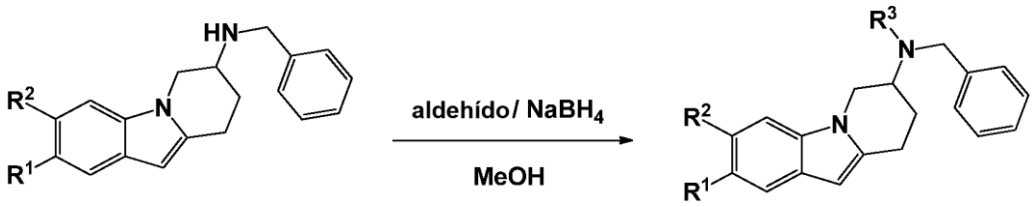
A una solución del derivado de 8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona respectivo (2,7 mmol) en DCM seco (20 ml), se le añadió sucesivamente bencilamina (3 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (2,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 1 hora y después se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ sat. La fase acuosa se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó con FC (EA/ n-heptano: 0/10 a 3/7) para dar el compuesto del título como un aceite.

Los siguientes derivados de N-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina se sintetizaron de acuerdo con procedimiento general anterior.

Tabla 6

R^1	R^2	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	**H**	N-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	277,15	0,62 LC-1
Cl	**H**	N-bencil-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	311,06	0,68 LC-1
F	**H**	N-bencil-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	295,11	0,63 LC-1
Me	**H**	N-bencil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	291,21	0,66 LC-1
OMe	**H**	N-bencil-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	307,16	0,60 LC-1
OCF_3	**H**	N-bencil-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-7-amina	360,99	0,72 LC-1
H	**Cl**	N-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	311,10	0,68 LC-1
H	**F**	N-bencil-3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	295,11	0,64 LC-1
H	**CF_3**	N-bencil-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-7-amina	344,96	0,72 LC-1

A.6 Síntesis de derivados de N-bencil-N-alquil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina



Procedimiento General:

A una solución fría (0 °C) del derivado N-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina respectivo (2 mmol) y formaldehído (36,5 % en agua, 10 mmol) en MeOH seco (20 ml), se añadió en porciones durante 20 minutos $NaBH_4$ (6 mmol). Se permitió que la reacción resultante se entibiara a TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción después se vertió en agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los siguientes derivados de N-bencil-N-alquil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior.

Tabla 7

R^1	R^2	R^3	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
Cl	**H**	**Me**	N-bencil-2-cloro-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	325,17	0,65 LC-1
F	**H**	**Me**	N-bencil-2-fluoro-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	309,11	0,68 LC-1
Me	**H**	**Me**	N-bencil-N,2-dimetil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	305,22	0,68 LC-1
OMe	**H**	**Me**	N-bencil-2-metoxi-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	321,17	0,62 LC-1
OCF_3	**H**	**Me**	N-bencil-N-metil-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	375,14	0,75 LC-1
H	**Cl**	**Me**	N-bencil-3-cloro-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	325,06	0,71 LC-1
H	**F**	**Me**	N-bencil-3-fluoro-N-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	309,12	0,66 LC-1
H	**CF_3**	**Me**	N-bencil-N-metil-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	358,85	0,74 LC-1

A.7 Síntesis de derivados de 2-(7-(bencil(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo

Procedimiento General:

A una solución fría (0 °C) del derivado N-bencil-N-alquil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina respectivo (2 mmol) en DCM seco (40 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (4 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadió MeOH (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se desactivó con una solución de $NaHCO_3$ sat. La fase acuosa se extrajo con DCM, los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite, el cual se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los siguientes derivados de 2-(7-(bencil(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo se sintetizaron de acuerdo al procedimiento general anterior.

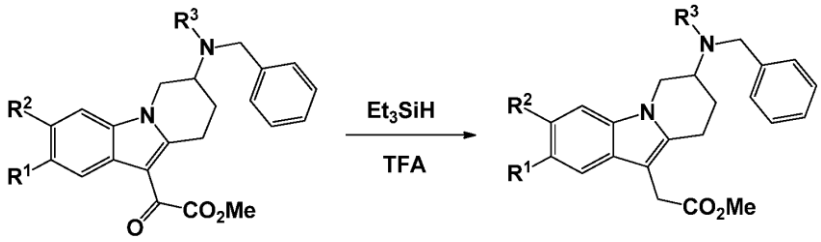
Tabla 8

R^1	R^2	R^3	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	**H**	**Me**	2-(7-(bencil(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo	377,34	0,70 LC-2
Cl	**H**	**Me**	2-(7-(bencil(metil)amino)-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo	411,08	0,66 LC-1
F	**H**	**Me**	2-(7-(bencil(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo	394,88	0,63 LC-1
Me	**H**	**Me**	2-(7-(bencil(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo	391,14	0,63 LC-1
OMe	**H**	**Me**	2-(7-(bencil(metil)amino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo	407,04	0,61 LC-1
OCF3	**H**	**Me**	2-(7-(bencil(metil)amino)-2-(trifuorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo	460,96	0,72 LC-1

(continuación)

R^1	R^2	R^3	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	Cl	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo	411,07	0,69 LC-1
H	F	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo	395,02	0,64 LC-1
H	CF3	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo	445,13	0,72 LC-1

A.8 Síntesis de derivados de 2-(7-(bencil(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo



Procedimiento General:

A una solución del derivado 2-(7-(bencil(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-2-oxoacetato de metilo (1 mmol) respectivo en TFA (11 ml), se le añadió trietilsilano (2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EA, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ sat., agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó con FC (EA/ n-heptano: 0/10 a 3/7) para dar el compuesto del título como un sólido.

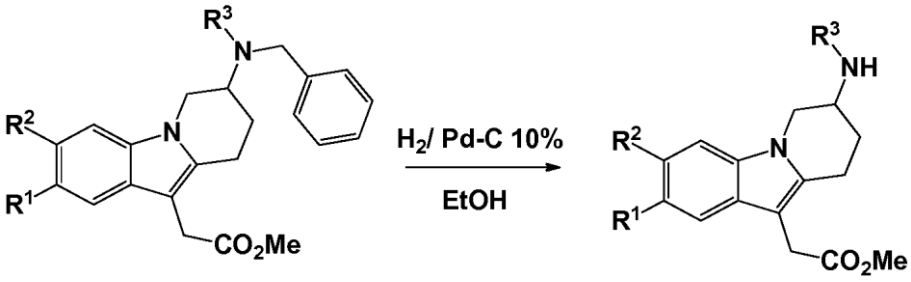
Los siguientes derivados de 2-(7-(bencil(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior.

Tabla 9

R^1	R^2	R^3	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	H	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	363,35	0,73 LC-2
Cl	H	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-2-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	396,96	0,69 LC-1
F	H	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-2-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	381,08	0,65 LC-1
Me	H	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	376,97	0,67 LC-1
OMe	H	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	393,11	0,63 LC-1
OCF_3	H	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-2-(trifuorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	446,96	0,73 LC-1
H	Cl	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	396,72	0,70 LC-1
H	F	Me	2-(7-(bencil(metil)amino)-3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	381,04	0,66 LC-1
H	CF_3	Me	N-bencil-N-metil-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	430,96	0,73 LC-1

A.9 Síntesis de derivados de 2-(7-(alquilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo

Procedimiento General A (a través de la hidrogenación sobre Pd-C 10 %):



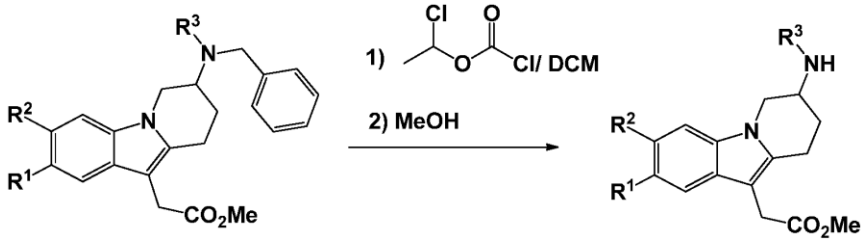
Una mezcla del derivado de 2-(7-(bencil(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo respectivo (1 mmol) y Pd-C al 10 % (60 mg) en MeOH (30 ml), se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los siguientes derivados de 2-(7-(alquilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior.

Tabla 10

R^1	R^2	R^3	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	**H**	**Me**	2-(7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	273,15	0,6 LC-2
F	**H**	**Me**	2-(2-fluoro-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	291,03	0,55 LC-1
Me	**H**	**Me**	2-(2-metil-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	287,16	0,57 LC-1
OMe	**H**	**Me**	2-(2-metoxi-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	303,07	0,51 LC-1
OCF3	**H**	**Me**	2-(7-(metilamino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	357	0,64 LC-1
H	**F**	**Me**	2-(3-fluoro-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	290,89	0,55 LC-1
H	**CF3**	**Me**	2-(7-(metilamino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	341,09	0,63 LC-1

Procedimiento General B (a través de la reacción con cloroformiato de 1-cloroetilo):



A una solución del derivado de 2-(7-(bencil(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo respectivo (1 mmol) en DCM seco (15 ml) en un tubo sellado, se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió MeOH (15 ml), la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EA y se lavó con una solución sat., de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EZ, los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FC (DCM/ MeOH: 10/0 a 9/1) para dar el compuesto del título como un aceite.

Los siguientes derivados de 2-(7-(alquilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior.

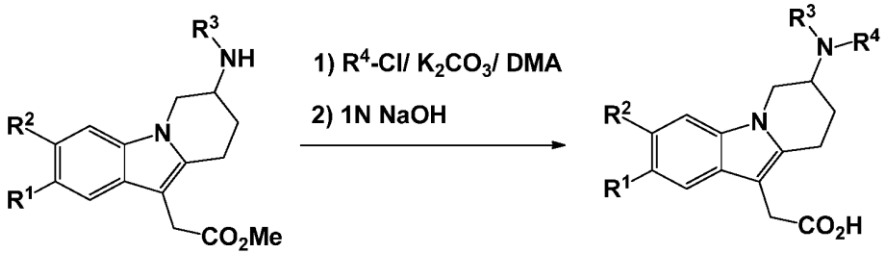
Tabla 11

R^1	R^2	R^3	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
Cl	**H**	**Me**	2-(2-cloro-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	307,12	0,58 LC-1

(continuación)

R^1	R^2	R^3	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	Cl	Me	2-(3-cloro-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	306,96	0,59 LC-1

A.10 Síntesis de derivados del ácido 7-(heteroaril(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acético



Procedimiento General:

Una mezcla del derivado de 2-(7-(alquilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo respectivo (1 mmol), el R^4-Cl (1 mmol) apropiado y K_2CO_3 (1,5 mmol) en DMA (20 ml), se agitó a 130 °C durante 12 horas. Después de enfriar a TA, se añadió NaOH 1N (20 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se le añadió HCl al 37 % hasta alcanzar un pH de 1 - 2. Los productos se purificaron directamente con HPLC prep., para proporcionar el compuesto final.

Preparación de los Ejemplos

Los siguientes derivados de ácido 7-(heteroaril(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acético se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior.

Tabla 12

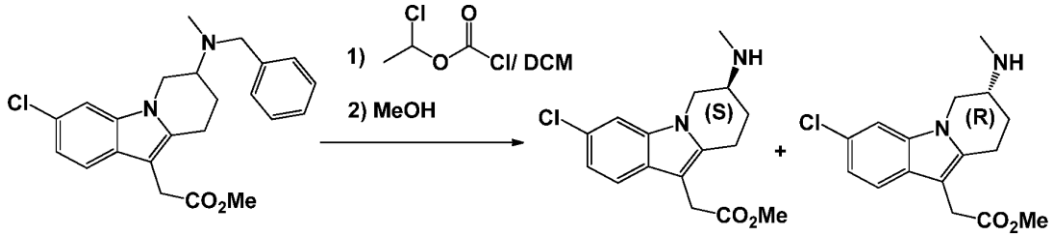
Ejemplo	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] LC-EM procedimiento
1	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	370,97	0,93 LC-1
2	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	355,05	0,86 LC-1
3	ácido 2-(7-(metilo(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	405,02	0,95 LC-1
4	ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	410	0,89 LC-1
5	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	394,06	0,86 LC-1
6	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	410	0,91 LC-1
7	ácido 2-(2-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	372,95	0,88 LC-1
8	ácido 2-(2-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	412,07	0,88 LC-1
9	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	373,05	0,88 LC-1
10	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	412,07	0,88 LC-1
11	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	384,99	0,85 LC-1
12	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)-acético	424,08	0,85 LC-1
13	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	368,94	0,91 LC-1
14	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	408,09	0,91 LC-1

(continuación)

Ejemplo	Nombre	[M+H]+ m/z	tR [minutos] LC-EM procedimiento
15	ácido 2-(2-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	388,79	0,93 LC-1
16	ácido 2-(2-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	428,06	0,92 LC-1
17	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	388,9	0,94 LC-1
18	ácido 2-(3-fluoro-7-(metilo(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	422,89	0,96 LC-1
19	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	427,75	0,93 LC-1
20	ácido 2-(3-fluoro-7-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	411,93	0,87 LC-1
21	ácido 2-(3-cloro-7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	404,93	0,95 LC-2
22	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	438,79	0,96 LC-2
23	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	454,87	0,98 LC-2
24	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	423	0,94 LC-2
25	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	438,86	0,95 LC-2
26	ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	477,84	0,95 LC-2
27	ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	493,83	0,96 LC-2
28	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	461,69	0,94 LC-2
29	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	477,89	0,95 LC-2
30	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	388,98	0,91 LC-2
31	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	427,9	0,92 LC-2
38	ácido 2-(3-cloro-7-(metilo(5-metilpirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	385,16	0,82 LC-2
39	ácido 2-(3-cloro-7-(metil(quinazolin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	421,25	0,79 LC-2
40	ácido 2-(3-cloro-7-((6-fluoroquinazolin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	439,38	0,90 LC-2
41	ácido 2-(3-cloro-7-((7-fluoroquinazolin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	439,12	0,91 LC-2
42	ácido 2-(3-cloro-7-(metilo(2-metilquinazolin-4-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	435,19	0,72 LC-2
43	ácido 2-(3-cloro-7-((6-fluoroquinoxalin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	439,39	0,95 LC-2

B.1 Síntesis de ácido (S)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético y ácido (R)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético

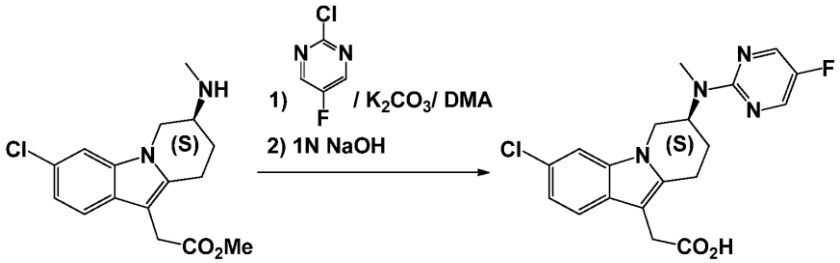
B.1.1 Síntesis de 2-(3-cloro-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de (S)-metilo y 2-(3-cloro-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de (R)-metilo



A una solución de 2-(7-(bencil(metil)amino)-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo (365 mg, 0,92 mmol) en DCM seco (13,4 ml) en un tubo sellado, se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,2 ml, 1,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió MeOH (13,4 ml), la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EA y se lavó con una solución sat. de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con EA, los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó con FC (DCM/ MeOH: 10/0 a 9/1) para dar el racemato como un aceite.
LC-EM (LC-1): t_R: 0,59 minutos/ $[M+H]^+$: 306,96.
Los dos enantiómeros del producto obtenido se separaron por HPLC quiral preparativa (HPLC quiral-3):

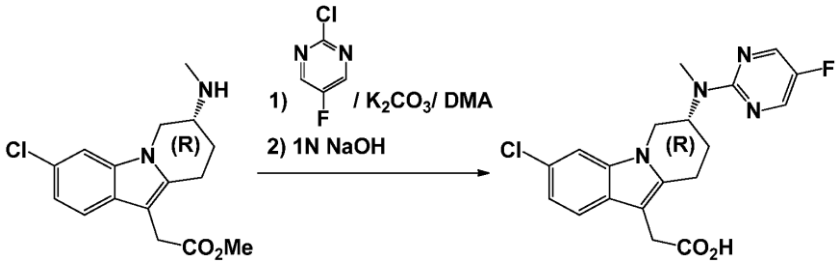
2-(3-cloro-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de (S)-metilo (60 mg, 21 %): HPLC (HPLC quiral-1): t_R: 8,45 minutos;
2-(3-cloro-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de (R)-metilo (60 mg, 21 %): HPLC (HPLC quiral-1): t_R: 10,23 minutos.

B.1.2 Síntesis de ácido (S)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético (ejemplo 32)



Una mezcla de 2-(3-cloro-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de (S)-metilo (60 mg, 0,19 mmol), 2-cloro-5-fluoropirimidina (0,0175 ml, 0,19 mmol) y K_2CO_3 (65,5 mg, 0,47 mmol) en DMA (2 ml) se agitó a 130 °C durante 2 días. Después de enfriar a TA, se le añadió NaOH 1 N (2,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se le añadió HCl al 37 % hasta alcanzar pH 1-2. El producto se purificó directamente con HPLC prep. para dar el compuesto del título como un aceite.
LC-EM (LC-2): t_R: 0,91 minutos/ $[M+H]^+$: 389,18.
HPLC (HPLC quiral-2): t_R: 8,6 minutos.

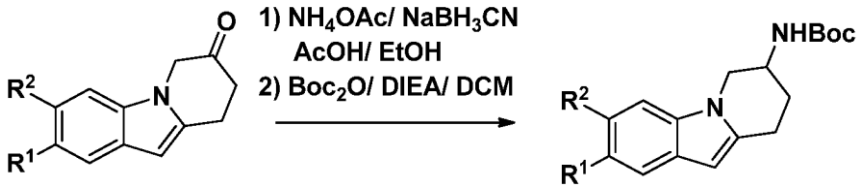
B.1.3 Síntesis de ácido (R)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético (Ejemplo 33)



Una mezcla de 2-(3-cloro-7-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de (R)-metilo (60 mg, 0,19 mmol), 2-cloro-5-fluoropirimidina (0,0175 ml, 0,19 mmol) y K_2CO_3 (65,5 mg, 0,47 mmol) en DMA (2 ml), se agitó a 130 °C durante 2 días. Después de enfriar a TA, se añadió NaOH 1 N (2,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se añadió HCl 37 % hasta alcanzar un pH 1-2. El producto se purificó directamente con HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título como un aceite.
LC-EM (LC-2): t_R: 0,91 minutos/ $[M+H]^+$: 389,16.
HPLC (HPLC quiral-2): t_R: 11,25 minutos.

C.1 Síntesis de derivados de ácido 2-(7-(heteroarilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético (R^3 representa H)

C.1.1 Síntesis de derivados de (6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)carbamato de *terc*-butilo



Procedimiento General:

A una solución del derivado de 8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona respectivo (0,23 mmol) en EtOH (5 ml), se le añadió, en porciones sucesivas, acetato de amonio (4,6 mmol, 20 eq) y $NaBH_3CN$ (0,11 mmol, 0,5 eq). Después se añadió AcOH (0.3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó después con agua, se basificó hasta pH 9 con NaOH 1 N y se filtró. El filtrado se extrajo dos veces con DCM, los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar la amina que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de esta amina bruta (0,23 mmol) en DCM seco (2 ml), se le añadieron sucesivamente Boc_2O (0,23 mmol) y DIEA (0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas, se diluyó con DCM y se lavó con una solución sat. de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM, los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó con FC (EA/ n-heptano: 0/10 a 2/8) para dar el compuesto del título como un aceite.

Los siguientes derivados de (6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)carbamato de *terc*-butilo se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior.

Tabla 13

R^1	R^2	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] LC-EM procedimiento
H	Cl	(3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)carbamato de *terc*-butilo	321,19	0,98 LC-2
H	F	(3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)carbamato de *terc*-butilo	305,08	1,02 LC-2

C.1.2 Síntesis de derivados de 2-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo

Procedimiento General:

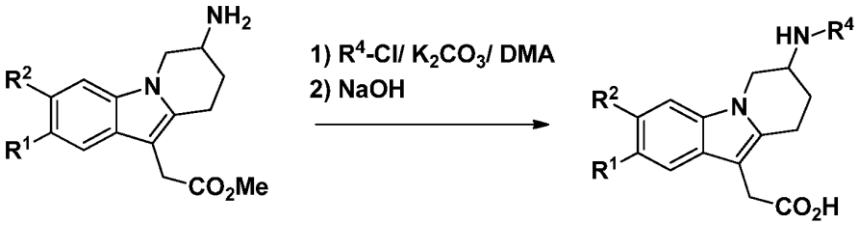
A una solución fría (0 °C) del derivado de (6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)carbamato de *terc*-butilo respectivo (1,4 mmol) en DCM seco (28,5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (2,8 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se le añadió MeOH (2.3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se desactivó con una solución sat. de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con DCM, los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el ceto-éster como un aceite que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
Al ceto-éster bruto (1,28 mmol) en TFA (12,3 ml), se le añadió trietilsilano (2,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EA, lavado con solución sat. de $NaHCO_3$, agua, salmuera, secado sobre $MgSO_4$, filtrado y concentrado al vacío. El residuo resultante se purificó con FC (EA/ n-heptano: 0/10 a 3/7) para dar el compuesto del título como un sólido.

Los siguientes derivados de 2-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior.

Tabla 14

R^1	R^2	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] LC-EM procedimiento
H	Cl	2-(7-amino-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	293,26	0,64 LC-2
H	F	2-(7-amino-3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo	277,08	0,66 LC-2

C.1.3 Síntesis de derivados de ácido 2-(7-(heteroarilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético



Procedimiento General:

Una mezcla del derivado de 2-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acetato de metilo respectivo (1 mmol), el R^4-Cl (1 mmol) apropiado y K_2CO_3 (1,5 mmol) en DMA (20 ml), se agitó a 130 °C durante 12 horas. Después de enfriar a TA, se le añadió NaOH 1 N (20 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se le añadió HCl 37 % hasta alcanzar pH 1-2. Los productos se purificaron directamente con HPLC prep. para proporcionar el compuesto final.

Preparación de los Ejemplos

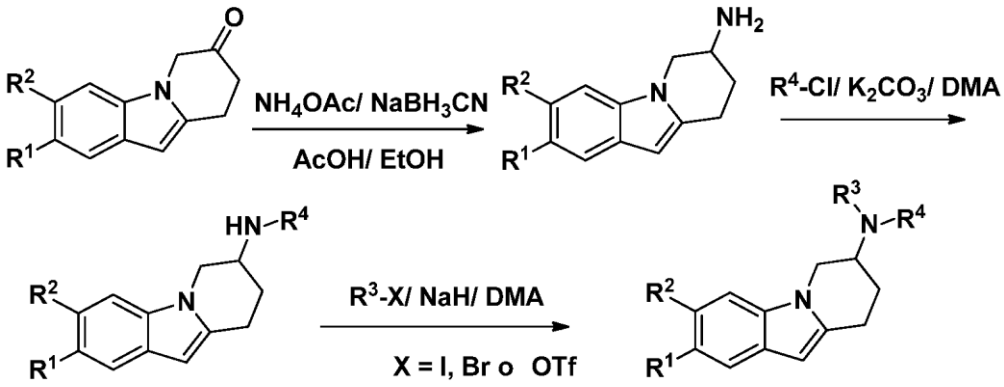
Los siguientes derivados de ácido 2-(7-(heteroarilamino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético se sintetizaron de acuerdo al procedimiento general anterior.

Tabla 15

Ejemplo	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] LC-EM procedimiento
34	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	359,14	0,78 LC-1
35	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	398,03	0,82 LC-1
36	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	375,13	0,85 LC-2
37	ácido 2-(3-cloro-7-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	391,09	0,88 LC-2

D.1 Síntesis de derivados de ácido 7-(heteroaril-amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acético (Procedimiento B)

D.1.1 Síntesis de derivados de 7-(heteroarilo(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol



Procedimiento General:

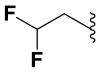
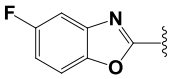
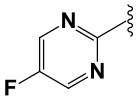
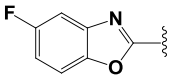
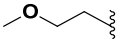
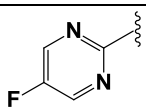
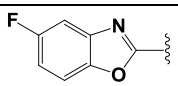
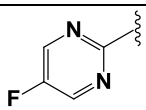
A una solución del derivado de 8,9-dihidropirido[1,2-a]indol-7(6H)-ona respectivo (9,1 mmol) en EtOH (208 ml) se le añadió en porciones sucesivas acetato de amonio (182 mmol, 20 eq) y $NaBH_3CN$ (4,55 mmol, 0,5 eq). Después se le añadió AcOH (12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora 30. La mezcla de reacción se inactivó después con agua, se basificó hasta pH 9 con NaOH 1 N y se filtró. El filtrado se extrajo dos veces con DCM, los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar la amina que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de la amina bruta (0,77 mmol) en DMA (2 ml) se le añadieron sucesivamente el R^4-Cl apropiado (0,77 mmol, 1 eq) y K_2CO_3 (1,15 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con EA, se lavó con una solución sat. de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentrada al vacío. El residuo resultante se purificó con FC (n-heptano a n-heptano/ EA: 8/2) para dar el derivado de 7-(heteroaril-amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol deseado como un sólido.

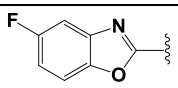
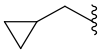
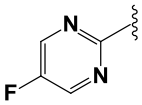
A una solución del derivado de 7-(heteroaril-amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol respectivo (0.045 mmol) en DMA (1 ml), se le añadió NaH (50 % en aceite mineral) (0,09 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 minutos, después se añadió el R^3-X apropiado (siendo X = I, Br u OTf) (0,45 mmol, 10 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. Se le añadió más NaH (4 eq) y R^3-X (10 eq) y se continuó la agitación a 50 °C durante 1 día. El producto se purificó directamente con HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título como un aceite.

Los siguientes derivados de 7-(heteroaril(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior.

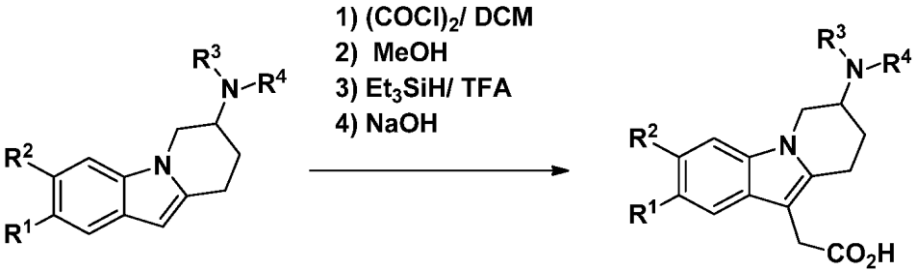
Tabla 16

R^1	R^2	R^3	R^4	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	Cl	 (X= OTf)		N-(3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)-N-(2,2-difluoroetil)-5-fluoro-benzo[d]oxazol-2-amina	419,97	0,93 LC-2
H	Cl	Et (X = I)		3-cloro-N-etil-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	345,25	1,06 LC-2
H	Cl	iPr (X = I)		N-(3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)-5-fluoro-N-isopropilbenzo[d]oxazol-2-amina	398,05	1,07 LC-2
H	Cl	 (X = Br)		3-cloro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-(2-metoxietil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	375,22	1,04 LC-2
H	Cl	(X = I)		N-(3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)-5-fluoro-N-isobutilbenzo[d]oxazol-2-amina	412,05	1,09 LC-2
H	Cl	n-Pr (X = I)		3-cloro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-propil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	359,23	1,09 LC-2

(continuación)

R^1	R^2	R^3	R^4	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
H	Cl	Et (X = I)		N-(3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-il)-N-etil-5-fluorobenzo[d]oxazol-2-amina	384,03	1,04 LC-2
H	Cl	 (X = I)		3-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-7-amina	371,22	1,09 LC-2

D.1.2 Síntesis de derivados de ácido 7-(heteroarilo(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acético



Procedimiento General:

A una solución fría (0 °C) del derivado de 7-(heteroarilo(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol respectivo (0,05 mmol) en DCM (1 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (0,1 mmol, 2 eq). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se le añadió MeOH (0,08 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se desactivó con una solución sat. de $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con DCM, los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar el ceto-éster como un aceite el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Al ceto-éster bruto (0,01mmol) en TFA (0,1 ml) se le añadió trietilsilano (0,025 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EA, se lavó con una solución sat. de $NaHCO_3$, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el derivado de 7-(heteroarilo(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acetato de metilo como un aceite, el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución del derivado de 7-(heteroarilo(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acetato de metilo bruto (0,01 mmol) en una mezcla de MeCN (0,5 ml)/ DMF (0,1 ml) se le añadió NaOH 1 N (1ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas, se acidificó con HCl al 37 % (0,02 ml) y se purificó con HPLC prep. para proporcionar el compuesto final como un sólido.

Los siguientes derivados de ácido 7-(heteroaril(alquil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol acético se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general anterior.

Tabla 17

Ejemplo	Nombre	$[M+H]^+$ m/z	t_R [minutos] procedimiento LC-EM
44	ácido 2-(3-cloro-7-((2,2-difluoroetil)(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	478	0,95 LC-2
45	ácido 2-(3-cloro-7-(etilo(5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	403,13	0,94 LC-2
46	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(isopropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	456,19	0,97 LC-2
47	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	433,05	0,93 LC-2
48	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(isobutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	470,2	1,00 LC-2

(continuación)

Ejemplo	Nombre	[M+H]+ m/z	tR [minutos] procedimiento LC-EM
49	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	417	0,98 LC-2
50	ácido 2-(3-cloro-7-(etilo(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	442,16	0,94 LC-2
51	ácido 2-(3-cloro-7-((ciclopropilmetil)(5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	429,26	0,99 LC-2

Ensayos Biológicos:

Preparación de membranas del receptor hCRTH2 y ensayo de desplazamiento de radioligando:

Primero, las células HEK293-hCRTH$_2$ recombinantes se desprendieron de las placas de cultivo en 5 ml de tampón A/placa (Tampón A: 5 mM Tris, 1 mM $MgCl_2$-$6H_2O$ pH = 7,4) usando una goma de policía. Las células se transfirieron a tubos de centrifugación y se centrifugaron durante 5 minutos a 400 g. El sedimento de células se resuspendió en el mismo tampón y los tubos se congelaron a -80 °C. Las células se descongelaron y los fragmentos de membrana se generaron por homogenización usando un homogeneizador politron (30 segundos). Los fragmentos de membrana se centrifugaron a 3000 g durante 20 minutos y se resuspendieron en un tampón C (Tampón C: 75 mM Tris, 25 mM $MgCl_2$, 250 mM Sacarosa pH 7,4). Las alícuotas de fragmentos de membranas se almacenaron a -20 °C.

El ensayo de unión se realizó en un volumen de ensayo final de 250 µl. Primero, 25 µl de compuesto de ensayo, previamente diluido en tampón de unión (tampón de unión: 50 mM Tris-Base, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,1 % de BSA (libre de proteasa), 0,01 % de NaN_3, 10 mM $MnCl_2$ a pH 7,0) se colocó en cada pocillo. Después de la adición de 75 µl de tampón de unión, 50 µl del radioligando ^{3}H-PGD$_2$ (a 2,5 nM (220.000 dpm/pocillo) de ANAWA ART0662) se le añadió a cada pocillo. Los ensayos de unión se iniciaron con la adición de 100 µl de fragmentos de membrana CRTH$_2$, alcanzando una concentración final 20 µg/pocillo. Para unión no específica, se añadió PGD$_2$ a la mezcla de reacción a una concentración final de 10 mM. Esta mezcla de ensayo se incubó durante 90 minutos a temperatura ambiente y después se filtró a través de un filtro GF/C de una placa de 96-pocillos que se pre-empapó durante 3 horas en polietilenimina (PEI) al 0,5 %. Los pocillos con filtro se lavaron tres veces con tampón de unión enfriado. Después, se añadieron 40 µl de Microscint-40 (Packard) a cada pocillo y la radioactividad retenida se cuantificó en un aparato Topcount (Packard).

Las actividades antagonistas de los compuestos ejemplificados se muestran en la Tabla 16.

Ejemplo	Nombre	IC_{50} [nM]
1	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	21
2	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	9
3	ácido 2-(7-(metilo(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	8
4	ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	9
5	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	16
6	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	92
7	ácido 2-(2-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	17
8	ácido 2-(2-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	12
9	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	1
10	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	0,7
11	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	420

(continuación)

(continuación)

Ejemplo	Nombre	IC_{50} [nM]
12	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	231
13	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	417
14	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	42
15	ácido 2-(2-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	136
16	ácido 2-(2-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	21
17	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	4
18	ácido 2-(3-fluoro-7-(metilo(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	6
19	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	51
20	ácido 2-(3-fluoro-7-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	1
21	ácido 2-(3-cloro-7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	7
22	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	9
23	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	354
24	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[1,2-a]indol-10-il)acético	5
25	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	141
26	ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	16
27	ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	812
28	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	8
29	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	964
30	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	10
31	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	5
32	ácido (S)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	0,8
33	ácido (R)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	2
34	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	9
35	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	11
36	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	65
37	ácido 2-(3-cloro-7-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	27
38	ácido 2-(3-cloro-7-(metilo(5-metilpirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	2
39	ácido 2-(3-cloro-7-(metilo(quinazolin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	3
40	ácido 2-(3-cloro-7-((6-fluoroquinazolin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido-[1,2-a]indol-10-il)acético	5
41	ácido 2-(3-cloro-7-((7-fluoroquinazolin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido-[1,2-a]indol-10-il)acético	1

(continuación)

Ejemplo	Nombre	IC50 [nM]
42	ácido 2-(3-cloro-7-(metilo(2-metilquinazolin-4-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido-[1,2-a]indol-10-il)acético	71
43	ácido 2-(3-cloro-7-((6-fluoroquinoxalin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido-[1,2-a]indol-10-il)acético	2
44	ácido 2-(3-cloro-7-((2,2-difluoroetil)(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	3
45	ácido 2-(3-cloro-7-(etilo(5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	1
46	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(isopropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	3
47	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	0,8
48	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(isobutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	2
49	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	1
50	ácido 2-(3-cloro-7-(etilo(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	1
51	ácido 2-(3-cloro-7-((ciclopropilmetil)(5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	0,6

Ensayo de Desplazamiento de los radioligandos de Albumina de Suero Humano (HSA):

El ensayo de desplazamiento de radioligando en presencia de albumina de suero humano (HSA) se realizó como se describió anteriormente, con las siguientes modificaciones. Tampón de unión-HSA: Tampón de unión + 0,5 % Albumina de suero humano Sigma A1887 (en lugar de BSA al 0,1 %). Se colocó un volumen de 25 µl de compuesto de prueba, previamente diluido en tampón de unión-HSA en cada pocillo. Después de la adición de 75 µl de tampón de unión-HSA, se añadieron 50 µl de ^{3}H-PGD_2 (a 2,5 nM (220.000 dpm/pocillo) de ANAWA ART0662) a cada pocillo. El resto del protocolo fue idéntico al descrito anteriormente.

Las actividades antagonistas de los compuestos ejemplificados se muestran en la Tabla 17.

Ejemplo	Nombre	IC_{50} [nM]
1	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	66
2	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	29
3	ácido 2-(7-(metilo(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	152
4	ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	43
5	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	24
6	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-10-il)acético	59
7	ácido 2-(2-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-10-il)acético	119
8	ácido 2-(2-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	123
9	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-10-il)acético	10
10	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	7
14	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	>1000
16	ácido 2-(2-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	>1000
17	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	46

(continuación)

Ejemplo	Nombre	IC_{50} [nM]
18	ácido 2-(3-fluoro-7-(metilo(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	71
20	ácido 2-(3-fluoro-7-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	20
21	ácido 2-(3-cloro-7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-10-il)acético	31
22	ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	38
24	ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	11
26	ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	15
28	ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	20
30	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-10-il)acético	9
31	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido-[1,2-a]indol-10-il)acético	13
32	ácido (S)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	2
33	ácido (R)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	57
34	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	304
35	ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	20
36	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	465
37	ácido 2-(3-cloro-7-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	385
38	ácido 2-(3-cloro-7-(metilo(5-metilpirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	246
39	ácido 2-(3-cloro-7-(metilo(quinazolin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	5
40	ácido 2-(3-cloro-7-((6-fluoroquinazolin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-10-il)acético	4
41	ácido 2-(3-cloro-7-((7-fluoroquinazolin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-10-il)acético	37
43	ácido 2-(3-cloro-7-((6-fluoroquinoxalin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-10-il)acético	12
44	ácido 2-(3-cloro-7-((2,2-difluoroetil)(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	6
45	ácido 2-(3-cloro-7-(etilo(5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	3
46	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(isopropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	5
47	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	69
48	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(isobutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	6
49	ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]-indol-10-il)acético	21
50	ácido 2-(3-cloro-7-(etilo(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	9
51	ácido 2-(3-cloro-7-((ciclopropilmetil)(5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético	9

Ensayo de movilización de calcio intracelular (FLIPR):

Las células (HEK-293), que expresaban de forma estable el receptor hCRTH2 bajo el control del promotor de citomegalovirus de una inserción única de la expresión de un vector pcDNA5 (Invitrogen), se crecen en confluencia

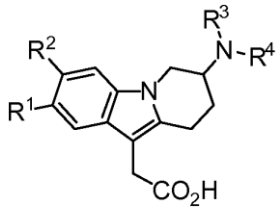
en medio DMEM (baja glucosa, Gibco) suplementado con suero de ternero fetal 10 % (Bioconcept, Switzerland) en condiciones de cultivo de células de mamífero convencionales (37 °C en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5 %). Las células se desprenden de los platos de cultivo usando un tampón de disociación (EDTA al 0,02 % en PBS, Gibco) durante 1 minuto y se recolectaron por centrifugación a 200 g a TA durante 5 minutos en tampón de ensayo (partes iguales de BSS de Hank (HBSS, Bioconcept) y DMEM (bajo en glucosa, sin rojo fenol, Gibco)). Después de incubar durante 45 minutos (37 °C y 5 % de CO_2) en presencia de 1 µM Fluo-4 y 0,04 % Pluronic F-127 (ambos de Molecular Probes), y 20 mM HEPES (Gibco) en tampón de ensayo, las células se lavaron con y se resuspendieron en tampón de ensayo, después se sembraron en placas de ensayo FLIPR de 384 pocillos (Greiner) a 50.000 células en 66 µl por pocillo y se sedimentaron por centrifugación.

Las soluciones stock de los compuestos de prueba se preparan a una concentración de 10 mM en DMSO y se diluyen en serie en tampón de ensayo a las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta a las dosis de inhibición. Se usa la Prostaglandina D_2 (Biomol, Plymouth Meeting, PA) como un agonista.

Un instrumento FLIPR Tetra (Molecular Devices) se hace funcionar de acuerdo con las instrucciones convencionales del fabricante, añadiendo 4 µl del compuesto de ensayo disuelto a 10 mM en DMSO y diluido antes del experimento en tampón de ensayo para obtener la concentración final deseada. Después se añaden 10 µl de prostaglandina D_2 80 nM (Biomol, Plymouth Meeting, PA) en tampón de ensayo, suplementado con albumina de suero bovino al 0,8 % (contenido de ácidos grasos <0,02 %, Sigma), para obtener una concentración final de 10 nM y 0,1 %, respectivamente. Los cambios en la fluorescencia se monitorizan antes y después de la adición de los compuestos de ensayo a λ_{ex} = 488 nm y λ_{em} =540 nm. Los valores de los picos de emisión sobre el nivel basal después de la adición de prostaglandina D_2 se exportan después de la sustracción de la línea base. Los valores se normalizan a un nivel de control elevado (sin compuesto de prueba añadido) después de la sustracción de la línea basal (sin prostaglandina D_2 añadida). Se usó el programa XLIfit 3.0 (IDBS) para ajustar los datos a una curva de respuesta a dosis de sitio único de la ecuación (A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))) y para calcular los valores de IC_{50}.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

R^1 y R^2 representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halógeno, trifluorometoxi o trifluorometilo;
R^3 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3), fluoroalquilo (C_1-C_4) o cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_2); y
R^4 representa un grupo heteroarilo que está no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_4) y fenilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
R^1 representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halógeno o trifluorometoxi;
R^2 representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;
R^3 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); y
R^4 representa un grupo heteroarilo que está no sustituido o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno y fluoroalquilo (C_1-C_4);
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
R^1 representa hidrógeno;
R^2 representa hidrógeno, fluoro, cloro o trifluorometilo;
R^3 representa metilo; y
R^4 representa un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con fluoro o cloro, en el que el grupo heteroarilo se selecciona de pirimidin-2-ilo, benzoxazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
R^1 representa hidrógeno;
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en el que
R^2 representa hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que
R^2 representa fluoro o cloro;
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 6, en el que
R^3 representa hidrógeno o metilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 a 7, en el que
R^4 representa un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con halógeno o fluoroalquilo (C_1-C_4);
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que
el grupo heteroarilo se selecciona de pirimidilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo;
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(2-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético,
ácido 2-(2-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-metoxi-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(2-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(2-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-fluoro-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-(metil(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-cloropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-3-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-2-(trifluorometoxi)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido (S)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido (R)-2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-fluoro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-cloropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-(metil(5-metilpirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-(metil(quinazolin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((6-fluoroquinazolin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((7-fluoroquinazolin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-(metil(2-metilquinazolin-4-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((6-fluoroquinoxalin-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((2,2-difluoroetil)(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-(etil(5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(isopropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(2-metoxietil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)(isobutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-((5-fluoropirimidin-2-il)(propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;
ácido 2-(3-cloro-7-(etil(5-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético; y
ácido 2-(3-cloro-7-((ciclopropilmetil)(5-fluoropirimidin-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-il)acético;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

13. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades/trastornos alérgicos/inmunes crónicos y agudos, que comprende asma, asma alérgico, asma eosinófilo, asma severo, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia a veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eccema, colitis ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden vasculitis de vasos pequeños como Síndrome Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y sub-conjuntos órgano-específicos de la última), síndromes hipereosinófilos como neumonía eosinófila, esofagitis eosinófila, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinófila (Endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinófila, foliculitis pustulosa eosinófila (Enfermedad de Ofuji), úlceras eosinófilas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (HALE), celulitis eosinófila (Síndrome de Wells), leucemia eosinófila crónica y Síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófila y leucocitosis basófila.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades/trastornos alérgicos/inmunes crónicos y agudos, que comprende asma, asma alérgico, asma eosinófilo, asma severo, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia a veneno de insectos, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia alimentaria, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eccema, colitis ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos que comprenden vasculitis de vasos pequeños como Síndrome Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica (y sub-conjuntos órgano-específicos de la última), síndromes hipereosinófilos como pneumonia eosinófila, esofagitis eosinófila, esofagitis por reflujo, endocarditis eosinófila (Endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fascitis eosinófila, foliculitis pustulosa eosinófila (Enfermedad de Ofuji), úlceras eosinófilas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (HALE), celulitis eosinófila (Síndrome de Wells), leucemia eosinófila crónica y Síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófila y leucocitosis basófila.