



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 316 717**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/80 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 209/88 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03700740 .8**

(96) Fecha de presentación : **22.01.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1470107**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2004**

(54) Título: **Cicloalcanoindoles sustituidos con flúor y su uso como antagonistas del receptor de prostaglandina D2.**

(30) Prioridad: **24.01.2002 US 351384 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

(73) Titular/es: **Merck Frosst Canada Ltd.**
16711 Trans-Canada Highway
Kirkland, Québec H9H 3L1, CA

(72) Inventor/es: **Berthelette, Carl;**
Lachance, Nicolas;
Li, Lianhai;
Sturino, Claudio y
Wang, Zhaoyin

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 316 717 T3

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

DESCRIPCIÓN

Cicloalcanoindoles sustituidos con flúor y su uso como antagonistas del receptor de prostaglandina D2.

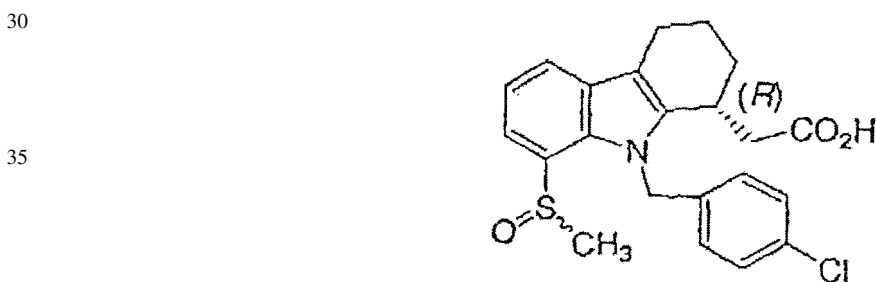
5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y procedimientos para el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas, y a determinadas composiciones farmacéuticas de los mismos. Más particularmente, los compuestos de la invención son estructuralmente diferentes de los esteroides, antihistamínicos y agonistas adrenérgicos, y son antagonistas de los efectos de congestión nasal y pulmonar de las prostaglandinas de tipo D.

Dos artículos de revisión describen la caracterización y la relevancia terapéutica de los receptores de prostanoides, así como de los agonistas y antagonistas selectivos usados más comúnmente: Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Maclof, and Velo eds, Plenum Press, New York, 1996, chap. 14, 137-154 y Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87. Un artículo de T. Tsuru *et al.*, publicado en 1997 en Journal of Medicinal Chemistry, vol. 40, pp. 3504-3507 establece que “se considera que PGD2 es el mediador más importante in distintas enfermedades alérgicas tales como rinitis alérgica, asma atópico, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica”. Más recientemente, un artículo por Matsuoka *et al.*, en Science (2000), 237: 2013-7, describe a PGD2 como un mediador clave en el asma alérgico. Además, patentes tales como US 4.808.608 se refieren a los antagonistas de prostaglandinas por ser útiles en el tratamiento de enfermedades alérgicas, y explícitamente en el asma alérgico. Los antagonistas de PGD2 se describen en, por ejemplo, la Solicitud de Patente Europea 837.052 y en la Solicitud PCT WO 98/25919, así como en el documento WO 99/62555.

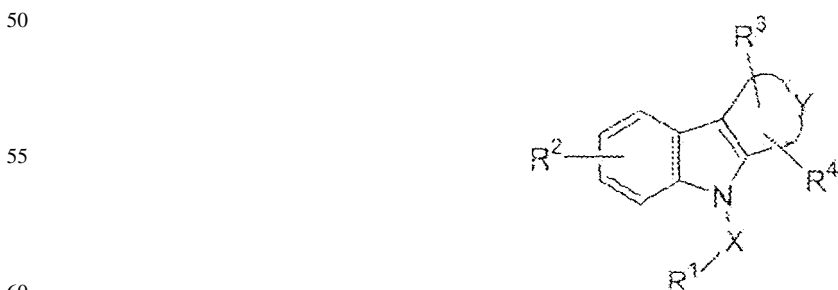
La Patente de EE.UU. PCT 4.808.608, la Patente de EE.UU. 4.775.680 y el documento WO 02/08186 revelan a los derivados del ácido tetrahidrocarbazol-1-alcanoico como antagonistas de prostaglandinas.

La Solicitud PCT WO 0179169 revela a los antagonistas de PGD2 que tienen la fórmula:



La Solicitud de Patente Europea 468.785 revela el compuesto ácido 4-[(4-clorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahidro-7-(2-quinolinilmetoxi)-ciclopent[b]indol-3-acético, que es una especie de un género que se ha descrito como inhibidor de la síntesis de leucotrienos.

La Patente de EE.UU. 3.535.326 revela compuestos antiflogísticos de fórmula:



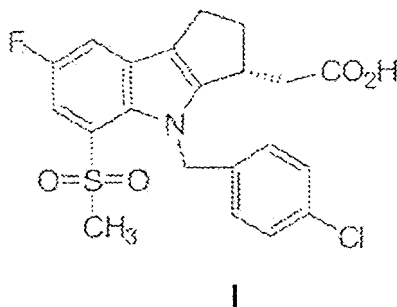
Resumen de la invención

65 La presente invención proporciona nuevos compuestos que son antagonistas del receptor de prostaglandinas; más particularmente, son antagonistas del receptor de prostaglandina D2 (receptor DP). Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de distintas enfermedades y trastornos mediados por prostaglandinas; según

esto, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandinas usando los nuevos compuestos descritos en esta memoria, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuesto de fórmula I:



ácido (-)-[4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metanosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización se proporciona un compuesto que es el ácido (-)-[4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metanosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético.

En una forma de realización se proporciona un compuesto que es una sal farmacéuticamente aceptable del ácido (-)-[4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metanosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético.

En otro aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas comprenden adicionalmente un segundo ingrediente activo seleccionado entre un antihistamínico, un antagonista de leucotrienos, un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un antagonista o inhibidores de la síntesis del receptor de prostaglandinas, corticosteroides, moduladores de citocinas, anti-IgE, anti-colinérgicos o NSAIDS.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la prostaglandina D2, que comprende la administración a un paciente que necesita tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

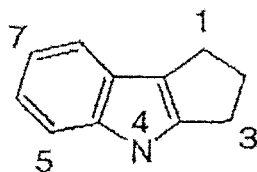
En una forma de realización, la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la prostaglandina D2, que comprende la administración a un paciente mamífero, que necesita un tratamiento de este tipo, de un compuesto de fórmula I en una cantidad que es efectiva para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la prostaglandina D2, en la que la enfermedad mediada por la prostaglandina es congestión nasal; rinitis, que incluye la rinitis alérgica estacional y la rinitis alérgica perenne; y el asma, que incluye el asma alérgico.

En otra forma de realización, la presente invención es un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la congestión nasal en un paciente que necesita este tratamiento, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

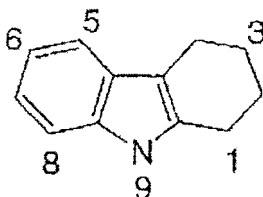
En otra forma de realización más, la presente invención es un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento para el tratamiento del asma, que incluye el asma alérgico, en un paciente que necesita un tratamiento de este tipo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

En otra forma de realización más, la presente invención es un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la rinitis alérgica (estacional y permanente) en un paciente que necesita un tratamiento de este tipo, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

La numeración del sistema de anillo tricíclico núcleo cuando m es 1 es como se muestra a continuación:



La numeración del sistema de anillo tricíclico núcleo cuando m es 2 es como se muestra a continuación:



Isómeros ópticos-Diastereómeros-Tautómeros

Los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y pueden, de esta forma, presentarse como racematos o mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende comprender todas estas formas isoméricas de los compuestos de fórmula I.

Algunos de los compuestos descritos en esta memoria podrían existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, referidos como tautómeros. Un ejemplo de este tipo podría ser una cetona y su forma enol, conocidos como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, están abarcados en los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se podrían separar en pares diastereoisoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccional a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o mezclas de los mismos. El par de enantiómeros obtenido de esta forma se podría separar en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso de un ácido o base ópticamente activo como un agente de resolución, o mediante técnicas de separación quiral tales como la separación por HPLC usando una columna quiral.

Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula general I o Ia se podría obtener mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida.

Sales

El término "sales farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas, farmacéuticamente aceptables, incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que ocurren de forma natural, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

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

Se entenderá que, a menos que se especifique de otra forma, se pretende que las referencias a los compuestos de fórmula I incluyan también las sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidades

Los compuestos de fórmula I son antagonistas de la prostaglandina D2. La capacidad de los compuestos de fórmula I para interaccionar con el receptor de prostaglandina D2 hace que sean útiles para prevenir o revertir síntomas indeseables provocados por las prostaglandinas en un mamífero, especialmente en un individuo humano. El antagonismo de las acciones de la prostaglandina D2 indica que los compuestos y las composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles para tratar, prevenir o aliviar, en mamíferos y, especialmente, en seres humanos: afecciones respiratorias, afecciones alérgicas, dolor, afecciones inflamatorias, trastornos de secreción de mucus, trastornos de los huesos, trastornos del sueño, trastornos de fertilidad, trastornos de coagulación de la sangre, problemas de la visión, así como enfermedades inmunes y autoinmunes. Además, estos compuestos podrían inhibir las transformaciones neoplásicas celulares y el crecimiento tumoral metastásico y, por ello, se pueden usar en el tratamiento del cáncer. Los compuestos de fórmula I podrían ser útiles también para el tratamiento y/o prevención de los trastornos de proliferación mediados por la prostaglandina D2, tales como los que podrían ocurrir en la retinopatía diabética y en la angiogénesis tumoral. Los compuestos de fórmula I podrían inhibir también la contracción del músculo estriado inducida por prostanoïdes, por antagonismo con los prostanoïdes contráctiles o mimetizando los prostanoïdes de relajación y, por ello, se podrían usar en el tratamiento de la dismenorrea, el parto prematuro y los trastornos relacionados con eosinófilos.

De acuerdo con esto, otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por una prostaglandina D2 que comprende la administración a un paciente mamífero, que necesita un tratamiento de este tipo, de un compuesto de fórmula I en una cantidad que es efectiva para el tratamiento o prevención de dicha enfermedad mediada por prostaglandina D2. Las enfermedades mediadas por prostaglandina D2 incluyen, pero no se limitan a, rinitis alérgica; congestión nasal; rinorrea; rinitis perenne; inflamación nasal; asma, que incluye el asma alérgico; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas y otras formas de inflamación del pulmón; hipotensión pulmonar; trastornos del sueño y trastornos del ciclo sueño-vigilia; contracción del músculo estriado inducida por prostanoïdes, asociada con dismenorrea y parto prematuro; trastornos relacionados con eosinofilia; trombosis; glaucoma y trastornos de la visión; enfermedades vasculares oclusivas tales como, por ejemplo, aterosclerosis; fallo cardíaco congestivo; enfermedades o afecciones que requieren un tratamiento anti-coagulación tal como un tratamiento posterior a una lesión o a una cirugía; artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias; gangrena; enfermedad de Raynaud; trastornos de secreción de mucus que incluyen la citoprotección; dolor y migraña; enfermedades que requieren control de la formación y resorción de huesos tales como, por ejemplo, la osteoporosis; choque; regulación térmica que incluye fiebre; rechazo en trasplantes de órganos y cirugía de by-pass; y trastornos o afecciones inmunes en las que es deseable regulación inmune. Más particularmente, la enfermedad que se va a tratar es una mediada por prostaglandina D2, tal como congestión nasal, rinitis alérgica, congestión pulmonar y asma, que incluye el asma alérgico.

Intervalos de dosis

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

La cantidad de ingrediente activo que se podría combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variarán dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación concebida para la administración oral a seres humanos podría contener de 0,05 mg a 5 g de agente activo, que forma un compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de un material portador que podría variar entre aproximadamente 5 y aproximadamente 99,95 por ciento de la composición total. Las formas de unidad de dosificación contendrán generalmente entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 0,4 g de un ingrediente activo, normalmente, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, o 400 mg.

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I con un portador farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en una composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente(s) activo y el ingrediente(s) inerte (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituye el portador, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de un complejo o agregación de dos o más de cualquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otro tipo de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición generada por mezcla de un compuesto de fórmula I, un ingrediente(s) activo adicional, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mediadas por prostanoïdes, los compuestos de fórmula I se podrían administrar oralmente, por inhalación de una pulverización, tópicamente, parenteralmente o rectalmente, en formulaciones de unidad de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales far-

macéuticamente aceptables. El término parenteral, como se usa en esta memoria, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, tales como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, etc., el compuesto de la invención es efectivo en el tratamiento de seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo podrían ser una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones concebidas para uso oral se podrían preparar según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones podrían contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente apetecibles y elegantes. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes podrían ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación o disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos podrían estar sin recubrir o podrían estar recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por tanto, proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, se podría utilizar un material que proporcionara un periodo latente, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se podrían recubrir mediante la técnica descrita en las Patentes de EE.UU. 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la administración controlada.

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

Las suspensiones acuosas contienen el material activo formando una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes de resuspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica; metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma de acacia; los agentes de dispersión o de humedecimiento podrían ser un fosfátido que ocurre de forma natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoexicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas podrían contener también uno o más conservantes, por ejemplo, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

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

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o de humedecimiento, un agente de resuspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o de humedecimiento adecuados y los agentes de resuspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También podrían estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención podrían estar también en forma de una emulsión de aceite-en-agua. La fase aceitosa podría ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados podrían ser fosfátidos que ocurren de forma natural, por ejemplo, semilla de soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones podrían contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se podrían formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones podrían contener también un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas podrían estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se podría formular según la técnica conocida usando aquellos agentes de dispersión o de humedecimiento adecuados y los agentes de resuspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación

inyectable estéril podría ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una disolución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se podrían utilizar están el agua, la disolución de Ringer y la disolución de cloruro sódico isotónica. También se podrían usar co-disolventes tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicol. Además, convencionalmente se utilizan aceites fijos estériles como un disolvente o medio de resuspensión. Para este propósito se podría utilizar cualquier aceite fijo blando, que incluyen los mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, se podrían usar en la preparación de inyectables.

Los compuestos de fórmula I se podrían administrar también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales son mantequilla de coco y polietilenglicoles.

Para el uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, disoluciones o suspensiones, etc, que contienen el compuesto de fórmula I. (Para el propósito de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá lavados de boca y gargaras). Las formulaciones tópicas podrían comprender, generalmente, un portador, co-disolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante y emoliente farmacéuticos.

Combinaciones con otros fármacos

Para el tratamiento y la prevención de enfermedades mediadas por prostaglandinas, el compuesto de fórmula I se podría administrar conjuntamente con otros agentes terapéuticos. Así, en otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por prostaglandina D2, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I y uno o más de otros agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos adecuados para la terapia de combinación con un compuesto de fórmula I incluyen: (1) un antagonista del receptor de prostaglandinas; (2) un corticosteroide tal como triamcinolona acetónico; (3) un β -agonista tal como salmeterol, formoterol, terbutalina, metaproterenol, albuterol y similares; (4) un modificador de leucotrienos, tal como un antagonista de leucotrienos o un inhibidor de la lipooxigenasa tal como montelukast, zafirlukast, pranlukast o zileuton; (5) un antihistamínico (antagonista de la histamina H1) tal como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleminamina, hidroxicina, metdilacina, prometacina, trimepricina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, norastemizol, terfenadina, loratadina, cetiricina, levocetiricina, fexofenadina, desloratidina, y similares; (6) un descongestivo que incluye fenilefrina o levo-desoxiefedrina; (7) un antitusivo que incluye codeína, hidrocodona, caramifen, carbetapentano o dexametorfán; (8) otro ligando de prostaglandinas que incluye un agonista de la prostaglandina F tal como latanprost, misoprostol, enprostil, rioprostil, ornoprostol o rosaprostol; (9) un diurético; (10) un agente anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID) tal como los derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, naproxen, oxaprocin, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenac, clidnac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclórico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, proxicam, sudoxicam y tenoxicam); salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalacina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilona, feptazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (11) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib y rofecoxib, etoricoxib y valdecoxib; (12) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV), por ejemplo, Ariflo, roflumilast; (13) antagonistas del receptor de quimocinas, especialmente CCR-1, CCR-2 y CCR-3; (14) agentes reductores de colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestradores (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato) y probucol; (15) agentes anti-diabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose) y glitazonas (troglitazona, pioglitazona, englitazona, rosiglitazona y similares); (16) preparaciones de interferón beta (interferón beta-1a, interferón beta-1b); (17) agentes anticolinérgicos tales como los antagonistas muscarínicos (bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio), así como antagonistas selectivos muscarínicos M3; (18) esteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, piednisona, dexametasona e hidrocortisona; (19) triptanos, usados comúnmente para el tratamiento de la migraña, tales como sumatriptán y rizatriptán; (20) alendronato y otros tratamientos para la osteoporosis; (21) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, agentes quimioterapéuticos citotóxicos para cáncer, antagonistas de la bradiquinina (BK2 o BK1), antagonistas del receptor TP tales como seratrodoast; antagonistas de neuroquinina (NK1/NK2), antagonistas de VLA-4 tales como los descritos en los documentos US 5.510.332, WO 97/03094; WO 97/02289, WO 96/40781, WO 96/22966, WO 96/20216, WO 96/01644, WO 96/06108, WO 95/15973 y WO 96/31206.

Además, la invención abarca un compuesto de fórmula I para su uso en un procedimiento de tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina D2 que comprende: la administración a un paciente, que necesita un tratamiento de ese tipo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula I, la co-administración con uno o más de los ingredientes enumerados inmediatamente antes. Las cantidades de ingredientes activos podría ser las usadas comúnmente para cada ingrediente activo cuando se administra solo o, en algunos casos, la combinación de ingredientes activos podría resultar en una dosificación menor de uno o más de los ingredientes activos.

Abreviaturas usadas

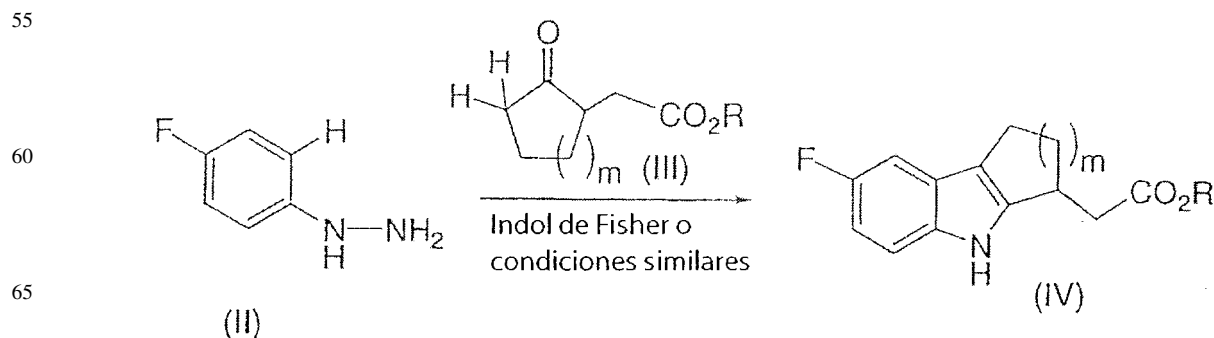
	Ac	acetil
5	AcOH	ácido acético
	DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	DMF	dimetilformamida
10	eq.	equivalente (s)
	Et	etilo
15	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	metanol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
20	IPA	alcohol isopropílico
	IPAc	acetato de isopropilo
25	Me	metilo
	MeOH	etanol
	MHz	megahercio
30	MTBE	éter metil t-butil
	NMP	N-metil-2-pirrolidinona
35	RMN	resonancia magnética nuclear
	THF	tetrahidrofurano
40	TLC	cromatografía en capa fina

Procedimientos de síntesis

Los compuestos de Fórmula I de la presente invención se pueden preparar según las rutas resumidas en los Esquemas 1 a 5 y mediante los siguientes procedimientos descritos en esta memoria. En todos los esquemas, m es 1, n es 0, R¹ es H y R⁴ es 4-clorofenil.

Los compuestos intermedios de Fórmula IV se podrían preparar mediante el procedimiento presentado en el Esquema 1 a partir de una fenil hidracina II sustituida de forma apropiada. La reacción de II con una cicloalcanona III apropiada (en la que R es un grupo éster tal como un grupo alquilo) bajo un indol de Fisher o condiciones similares da lugar a IV.

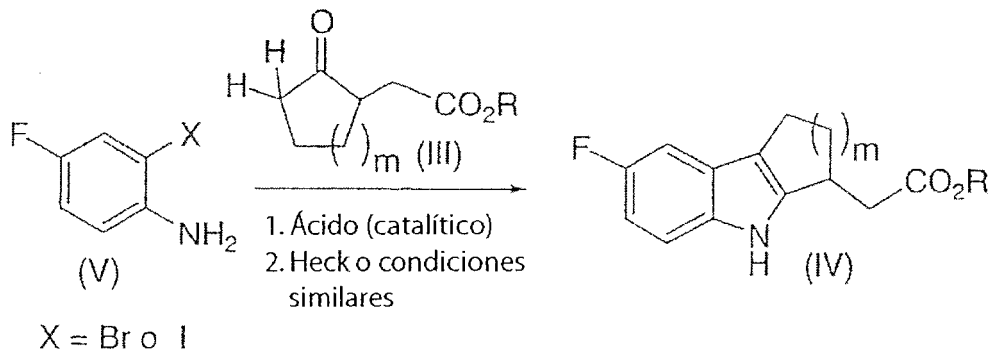
Esquema 1



ES 2 316 717 T3

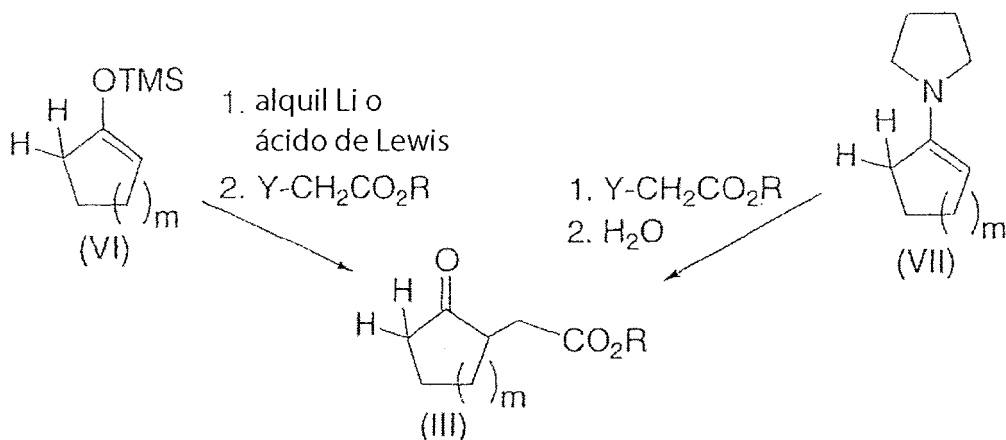
Los compuestos de Fórmula IV se podrían preparar, alternativamente, por el procedimiento presentado en el Esquema 2 a partir de una anilina V sustituida de forma apropiada. La condensación de V con una cicloalcanona III apropiada, seguido por la ciclación bajo Heck o condiciones de catálisis metálica similar conduce al indol IV.

Esquema 2



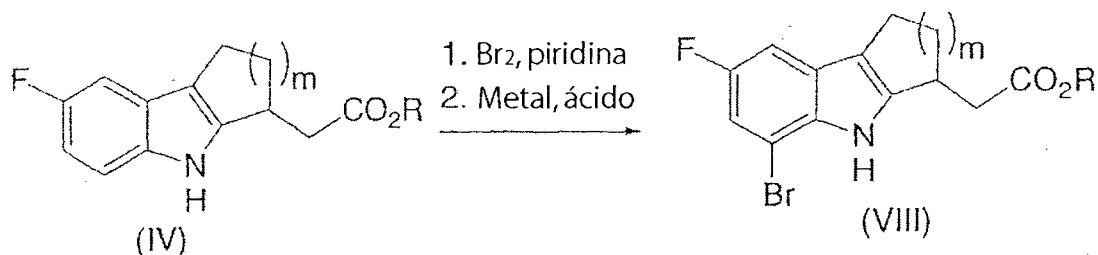
Los compuestos de Fórmula III se podrían preparar mediante el procedimiento presentado en el Esquema 3 a partir de un éter silil enol VI sustituido de forma apropiada o de una enamina VII sustituida de forma apropiada. La adición de un compuesto electrófilo apropiado, tal como Y-CH₂CO₂R (en la que Y representa un halógeno o un grupo saliente), en presencia de una base, tal como un alquil litio, o un ácido de Lewis, tal como trifluoroacetato de plata, al éter silil enol VI, da lugar a la cicloalcanona III. El compuesto de fórmula III podría prepararse, alternativamente, por adición de Y-CH₂CO₂R a la enamina VII sustituida de forma apropiada, bajo una enamina de Stork o condiciones similares.

Esquema 3



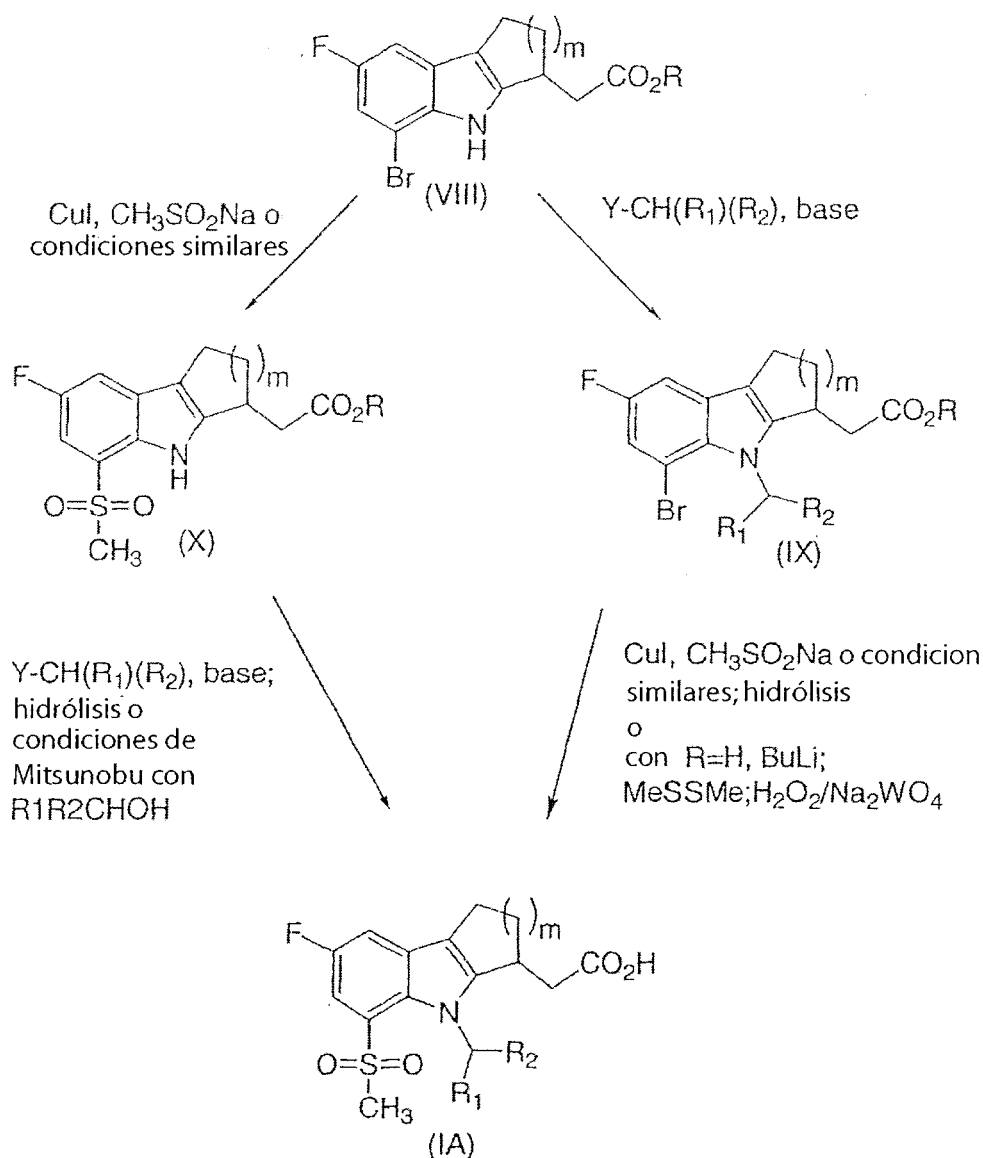
Los compuestos intermedios de Fórmula VIII se podrían preparar mediante el procedimiento presentado en el Esquema 4 a partir de un indol IV sustituido de forma apropiada. La bromación de IV se podría llevar a cabo con bromo o un agente de bromación, tal como tribromuro de piridio, bajo condiciones básicas en un disolvente polar, por ejemplo, llevando a cabo la reacción en piridina o en un disolvente, tal como diclorometano, en presencia de piridina, seguido por la mono reducción de un compuesto intermedio dibromo bajo ácido y condiciones metálicas reductoras para generar el bromoindol VIII.

Esquema 4



Los compuestos de Fórmula I se podrían preparar por el procedimiento presentado en el Esquema 5 a partir de un bromoindol VIII sustituido de forma apropiada. La alquilación de VIII con el compuesto electrófilo apropiado, tal como $(R_1)(R_2)CH-Y$, en presencia de una base y en un disolvente adecuado, tal como DMF, da lugar al indol N-alquilado IX. El acoplamiento de IX con un metanosulfonato, tal como metanosulfonato de sodio, en presencia de sales de Cu(I) conduce a compuestos de fórmula I, tras hidrólisis del éster. El ácido bromoindolico (IX, R=H) podría, alternativamente, reaccionar primero con un agente de metalización adecuado, tal como n-BuLi, seguido por captura con un electrolito tal como disulfuro de metilo para dar lugar al sulfuro metálico correspondiente, que tras oxidación, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno/tungstato sódico proporciona el compuesto IA. También se podrían revertir las etapas de alquilación del bromoindol VIII, seguido por sulfonilación; así, la sulfonación del bromoindol VIII proporciona el compuesto X, que se alquila usando condiciones similares a las descritas anteriormente mediante condiciones de reacción de Mitsunobu para proporcionar el compuesto de fórmula IA tras hidrólisis del éster.

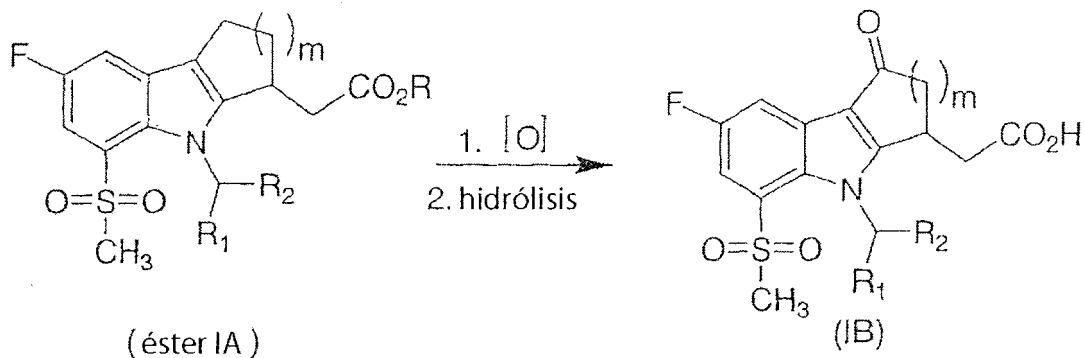
Esquema 5



ES 2 316 717 T3

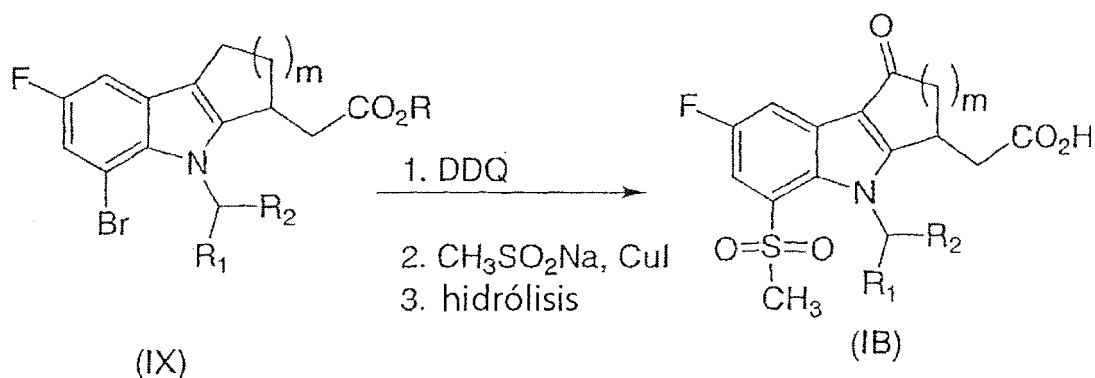
El compuesto IB se podría preparar a partir de un compuesto IA protegido, por ejemplo un éster de IA, por oxidación usando un oxidante adecuado, seguido por hidrólisis, como se ilustra en el Esquema 6.

Esquema 6



Alternativamente, el compuesto IB se puede preparar, como se ilustra en el Esquema 7, por oxidación de IX con un agente oxidante adecuado, tal como DDQ, seguido por metilsulfonilación, como se describe en el Esquema 5, seguido por hidrólisis.

Esquema 7



Ensayos para determinar la actividad biológica

Los compuestos de fórmula I se pueden analizar usando los siguientes ensayos para determinar su actividad agonista o antagonista de prostanoïdes *in vitro* y su selectividad. Las actividades demostradas del receptor de prostaglandinas son DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP y TP.

Expresión estable de receptores prostanoïdes en la línea celular de riñón embrionario humano (HEK) 293(ebna)

ADNc correspondientes al receptor de prostaglandinas que codifican secuencias de longitud completa se subclonan en los sitios apropiados de vectores de expresión en mamíferos y se transfectan en células HEK 293(ebna). Las células HEK 293(ebna), que expresaban los ADNc individuales, se crecen bajo selección y se aíslan colonias individuales tras 2-3 semanas de crecimiento usando el procedimiento de anillo de clonaje y expandiéndose posteriormente en líneas celulares clonales.

Ensayos de unión al receptor de prostanoïdes

Las células HEK 293(ebna) se mantienen en cultivo, se recogen y las membranas se preparan por centrifugación diferencial, tras la lisis de las células en presencia de inhibidores de proteasas, para su uso en los ensayos de unión al receptor. Los ensayos de unión al receptor de prostanoïdes se realizan en 10 mM MES/KOH (pH 6,0) (EP, FP y TP) o 10 mM HEPES/KOH (pH 7,4) (DP e IP), que contiene 1 mM EDTA, 10 mM de un catión divalente y el ligando radiactivo apropiado. La reacción se inicia mediante la adición de las proteínas de membrana. Los ligandos se añaden en dimetilsulfóxido, que se mantiene constante a un 1% (v/v) en todas las incubaciones. La unión no específica se

ES 2 316 717 T3

determina en presencia de 1 μ M del prostanoides no radiactivo correspondiente. Las incubaciones se realizan durante 60 minutos a temperatura ambiente o a 30°C y se terminan por filtración rápida. La unión específica se calcula sustrayendo la unión no específica de la unión total. La unión específica residual a cada concentración de ligando se calcula y se expresa como una función de la concentración de ligando, con el fin de construir curvas sigmoideas de concentración-respuesta para determinar la afinidad del ligando.

Ensayos de agonistas y antagonistas del receptor de prostanoïdes

Se realizan ensayos de segundo mensajero en células completas, que miden la estimulación (EP₂, EP₄, DP e IP en células HEK 293(ebna)), la inhibición (EP₃ en células de eritroleucemia humanas (HEL)), la acumulación de AMPc intracelular o la movilización de calcio intracelular (EP₁, FP y TP en células HEK 293(ebna) transfectadas de forma estable con apoacuorina) para determinar si los ligandos del receptor son agonistas o antagonistas. Para los ensayos de AMPc, las células se recogen y se resuspenden en HBSS que contiene 25 mM HEPES, pH 7,4. Las incubaciones contienen 100 μ M RO-20174 (inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo IV, disponible en Biomol) y, en el caso del ensayo de inhibición EP₃ solo, 15 μ M de forskolina para estimular la producción de AMPc. Las muestras se incuban a 37°C durante 10 minutos, la reacción se termina y, posteriormente, se miden los niveles de AMPc. Para los ensayos de movilización de calcio, las células se cargan con los co-factores reducidos, glutatión y coelenteracina, se recogen y se resuspenden en medio de Ham F12. La movilización de calcio se mide monitorizando la luminiscencia provocada por la unión del calcio a la fotoproteína intracelular acuorina. Los ligandos se añaden en dimetilsulfóxido que se mantienen constante a un 1% (v/v) en todas las incubaciones. Para los agonistas, las respuestas de segundo mensajero se expresan como una función de la concentración de ligando y se comparan tanto el valor EC₅₀ como la respuesta máxima con un patrón prostanoides. Para los antagonistas, la capacidad de un ligando para inhibir una respuesta agonista se determina por análisis de Schild y se calculan tanto K_B como los valores de la pendiente.

Prevención de la congestión nasal inducida por PGD2 o un alérgeno en ovejas alérgicas

Preparación animal: Se usan ovejas adultas sanas (18 a 50 kg). Estos animales se seleccionan en base a una reacción cutánea positiva natural a una inyección intradérmica de extracto de *Ascaris suum*.

Medidas de congestión nasal: El experimento se realiza en animales conscientes. Estos se mantienen en un carro en una posición de decúbito con la cabeza inmovilizada. La resistencia de las vías respiratorias nasales (NAR) se mide usando una técnica de rinometría de máscara modificada. Se aplica una anestesia tópica (2% lidocaína) en el conducto nasal para la inserción de un tubo nasotraqueal. El extremo distal del tubo se conecta a un neumotacógrafo y se registran las señales de flujo y de presión en un osciloscopio unido a un ordenador para el cálculo en línea de NAR. La provocación nasal se realiza mediante la administración de una disolución en aerosol (10 descargas/fosa nasal). Los cambios en la congestión NAR se registran antes y durante 60-120 minutos después de la estimulación.

Prevención de la obstrucción nasal inducida por PGD2 y un alérgeno en monos cinomolgus

Preparación animal: Se usan monos cinomolgus macho adultos sanos (4-10 kg). Estos animales se seleccionan en base a una reacción cutánea positiva natural a una inyección intradérmica de extracto de *Ascaris suum*. Antes de cada experimento, el mono seleccionado para un estudio se somete a ayuno durante toda la noche proporcionándole agua *ad libitum*. A la mañana siguiente, el animal se seda con cetamina (10-15 mg/kg i.m.) antes de ser retirado de su jaula. Se coloca en una mesa calentada (36°C) y se le inyecta una dosis de bolus (5-12 mg/kg i.v.) de propofol. El animal se entuba con un tubo insuflador endotraqueal (4-6 mm I.D.) y la anestesia se mantiene mediante una infusión intravenosa continua de propofol (25-30 mg/kg/h). Los signos vitales (velocidad cardíaca, presión sanguínea, velocidad respiratoria, temperatura corporal) se monitorizan a lo largo de todo el experimento.

Medidas de la congestión nasal: Se toma una medida de la resistencia respiratoria del animal mediante un neumotacógrafo conectado al tubo endotraqueal para comprobar que es normal. Se usa un rinómetro acústico Ecovision para evaluar la congestión nasal. Esta técnica proporciona un ecograma 2D no invasivo del interior de la nariz. El volumen nasal y el área mínima de sección transversal junto con la longitud de la cavidad nasal se registran a los 10 segundos, mediante un ordenador portátil equipado con el programa informático accustom (Hood Laboratories, Mass, USA). La estimulación nasal se administra directamente en la cavidad nasal del animal (volumen de 50 μ l). Los cambios en la congestión nasal se registran antes y durante 60-120 minutos después de la estimulación. Si ocurre congestión nasal, esto se traducirá en una reducción en el volumen nasal.

Mecanismos pulmonares en monos ardilla entrenados conscientes

El procedimiento de ensayo implica la colocación de monos ardilla entrenados en sillas, en cámaras de exposición a aerosoles. Como control, se registran las medidas mecánicas pulmonares de los parámetros respiratorios durante un periodo de aproximadamente 30 minutos, para establecer los valores control normales de cada mono para ese día. Para la administración oral, los compuestos se disuelven o se resuspenden en una disolución del 1% de metocel (metilcelulosa, 65HG, 400 cps) y se administran en un volumen de 1 ml/kg de peso corporal. Para la administración en aerosol de los compuestos se utiliza un nebulizador ultrasónico De Vilbiss. Los periodos previos al tratamiento varían de 5 minutos a 4 horas antes de que los monos se estimulen con dosis en aerosol de, bien PGD2, o bien un antígeno de *Ascaris suum*; dilución 1:25.

Después de la estimulación, cada minuto de los datos se calcula mediante un ordenador como un porcentaje de cambio respecto de los valores control para cada parámetro respiratorio, que incluyen la resistencia de las vías respiratorias (R_L) y la conformidad dinámica (C_{din}). Los resultados para cada componente bajo análisis se obtienen a continuación, durante un periodo mínimo de 60 minutos después de la estimulación, comparándose posteriormente con los valores control históricos de línea base, obtenidos previamente. Además, los valores globales durante los 60 minutos posteriores a la estimulación para cada mono (valores históricos de línea base y valores del ensayo) se promedian de forma independiente y se usan para calcular el porcentaje de inhibición global del mediador o la respuesta frente al antígeno de *Ascaris*, para el compuesto bajo análisis. Para el análisis estadístico, se usa un ensayo de la t pareado (Referencias: McFarlane, C.S. *et al.*, Prostaglandins 28, 173-182 (1984) y McFarlane, C.S. *et al.*, Agents Actions 22, 63-68 (1987)).

Prevención de broncoconstricción inducida en ovejas alérgicas

Preparación animal: Se usaron ovejas adultas con un peso medio de 35 kg (intervalo de 18 a 50 kg). Todos los animales usados reunían dos criterios: a) tenían una reacción cutánea natural a diluciones 1:1.000 ó 1:10.000 de extractos de *Ascaris suum* (Greer Diagnostics, Lenois, NC); y b) habían respondido previamente a la estimulación por inhalación de *Ascaris suum* con broncoconstricción aguda y con una obstrucción bronquial tardía (W.M. Abraham *et al.*, Am. Rev. Resp. Dis., 128, 839-44 (1983)).

Medida de la mecánica de las vías respiratorias: Las ovejas sin sedar se mantuvieron en un carro en posición de decúbito con la cabeza inmovilizada. Después de anestesia tópica de los conductos nasales con una disolución de lidocaína al 2%, se introdujo un catéter con balón a través de una fosa nasal en el interior del esófago inferior. Posteriormente, los animales se entubaron con un tubo endotraqueal doblado a través de la otra fosa nasal usando un broncoscopio de fibra óptica flexible como guía. Se estimó la presión pleural con el catéter con balón esofágico (rellenado con un ml de aire), que se posicionó de tal forma que la inspiración produjera una deflexión de la presión negativa con oscilaciones cardíacas claramente discernibles. La presión lateral en la tráquea se midió con un catéter con un agujero lateral (dimensión interna, 2,5 mm) introducido y colocado en una posición distal respecto de la punta del tubo nasotraqueal. Presión transpulmonar; la diferencia entre la presión traqueal y la presión pleural se midió con un transductor de presión diferencial (DP45; Validyne Corp., Northridge, CA). Para la medida de la resistencia pulmonar (R_L), el extremo distal del tubo nasotraqueal se conectó a un neumotacógrafo (Fleisch, Dyna Sciences, Blue Bell, PA). Las señales de flujo y la presión transpulmonar se registraron en un osciloscopio (Modelo DR-12; Electronics for Medicine, White Plains, NY) que se conectó a un ordenador PDP-11 Digital (Digital Equipment Corp., Maynard, MA) para un cálculo en línea de R_L a partir de la presión transpulmonar, del volumen respiratorio obtenido por integración y del flujo. Se usó un análisis de 10-15 respiraciones para la determinación de R_L . El volumen del gas torácico (V_{tg}) se midió en un pletismógrafo corporal, para obtener la resistencia pulmonar específica ($SR_L = R_L \cdot V_{tg}$).

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. En los ejemplos, a menos que se establezca de otra forma,

- todos los productos finales de la fórmula I se analizaron por RMN, TLC y análisis elemental o espectrometría de masas;
- los compuestos intermedios se analizaron por RMN y TLC;
- la mayoría de los compuestos se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, recristalización y/o cambio (resuspensión en un disolvente seguido por filtración del sólido);
- se siguió en curso de las reacciones mediante cromatografía en capa fina (TLC) y se proporcionaron los tiempos de reacción para ilustración únicamente;
- el exceso enantiomérico se midió sobre HPLC en fase normal con una columna quirál: ChiralPak AD, 250 x 4,6 mm.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon según los procedimientos en la bibliografía o se adquirieron de los proveedores siguientes:

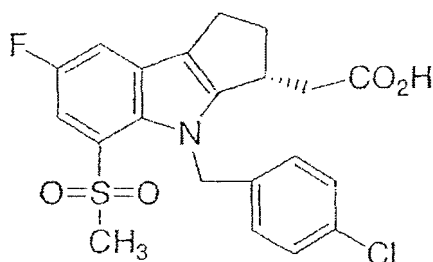
2-(2-oxociclopentil)acetato de etilo: Acros/Fisher Scientific.

4-fluoro-2-yodoanilina: Beugelmans, R.; Chbani, M. Bull. Soc. Chim. Fr. 1995, 132, 306-313.

ES 2 316 717 T3

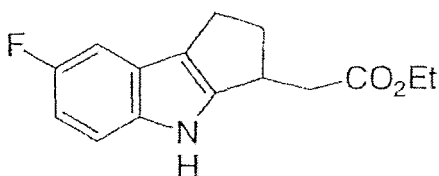
Ejemplo 1

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



Etapla 1

Éster etílico del ácido (+/-)-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético

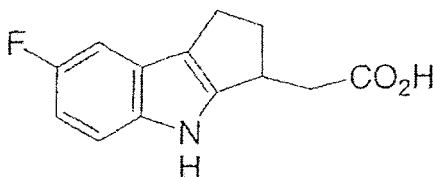


Una disolución de 10,00 g de 4-fluoro-2-yodoanilina, 6,57 g de 2-(2-oxociclopentil)acetato de etilo y 121 mg de ácido p-toluenosulfónico en 100 ml de benceno se sometieron a reflujo con una trampa Dean-Stark bajo una atmósfera de N₂ durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, el benceno se eliminó por destilación. Posteriormente, se añadieron 60 ml de DMF y la disolución se desgasificó antes de añadir, sucesivamente, 19 ml de base de Hunig seguido por 405 mg de Pd(OAc)₂. La disolución se calentó a 115°C durante 3 horas, posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente. Para parar la reacción, se añadieron 300 ml de 1N HCl y 200 ml de acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de Celite. Las fases se separaron y la fase ácida se extrajo dos veces con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron a través de Celite y se concentraron. El material crudo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 100% de tolueno para proporcionar 5,36 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

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

Etapla 2

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



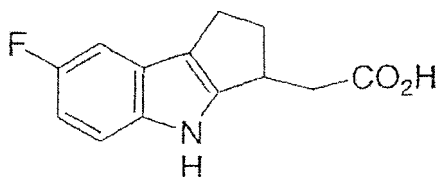
A una disolución de 1,24 g del éster de la Etapla 1 en 14 ml de tetrahidrofurano (THF) a temperatura ambiente, se le añadieron 7 ml de MeOH seguido por 7 ml de 2N NaOH. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía acetato de etilo (EtOAc)/1N HCl. Las fases se separaron y la fase ácida se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad para dar lugar a 1,08 g de un aceite marrón céreo crudo e inestable que se usó como tal en la siguiente etapa (>90% de pureza).

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

ES 2 316 717 T3

Etapa 3

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

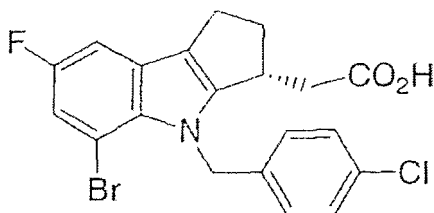


A una disolución de 2,20 g del ácido de la Etapa 2 (>90% de pureza) en 30 ml de piridina, se le añadieron 6,85 g de tribromuro de piridinio (90% de pureza) a -40°C . La suspensión se agitó durante 10 minutos a 0°C y se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, el disolvente se eliminó sin calentamiento bajo alto vacío. El material crudo se disolvió en 40 ml de AcOH y se añadieron 2,88 g de Zn en polvo, en porciones, a la disolución fría, a 0°C . La suspensión se agitó durante 15 minutos a 15°C y se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos más. En este momento, la mezcla de reacción se paró por adición de 1N HCl y esta mezcla se vertió en un embudo de decantación que contenía una disolución saturada de NaCl/EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. Este material se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

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

Etapa 4

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

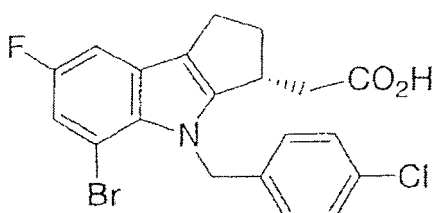


A una disolución de 2,13 g del ácido de la Etapa 3 en 10 ml de THF, se le añadió una disolución de diazometano en éter, en exceso, hasta el consumo completo del ácido, según se monitorizó por TLC. Posteriormente, los disolventes se eliminaron bajo vacío. A una disolución del éster metilo crudo, formado de esta manera, en 20 ml de DMF, se le añadieron 539 mg de una suspensión de NaH (60% en aceite) a -78°C . La suspensión se agitó durante 10 minutos a 0°C , se enfrió de nuevo a -78°C y se trató con 1,70 g de bromuro de 4-clorobencilo. Después de 5 minutos, la temperatura se calentó a 0°C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. En este momento, la reacción se paró por adición de 2 ml de AcOH y esta mezcla se vertió en un embudo de decantación que contenía 1N HCl/EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El material alquilado se hidrolizó usando el procedimiento descrito en la Etapa 2. El material crudo se purificó adicionalmente por titulación con EtOAc/hexanos para dar lugar a 2,35 g del compuesto del título como un sólido marrón pálido.

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

Etapa 5

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



ES 2 316 717 T3

A una disolución de 2,35 g del ácido de la Etapa 4 en 130 ml de EtOH a 80°C, se le añadieron 780 µl de (S)-(-)-1-(1-naftil)etilenamina. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La sal recuperada (1,7 g) se recrystalizó de nuevo con 200 ml de EtOH. Después de filtración, la sal sólida blanca obtenida se neutralizó con 1N HCl y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El material se filtró sobre una almohadilla de SiO₂ y se eluyó con EtOAc para generar 500 mg del enantiómero del título como un sólido blanco. Los tiempos de retención de los dos enantiómeros fueron, respectivamente, 7,5 minutos y 9,4 minutos [columna ChiralPak AD, hexano/2-propanol/ácido acético (95:5:01)]. El enantiómero más polar estaba en un 98% ee. ee = 98%; Tiempos de retención = 9,4 minutos [columna ChiralPak AD: 250 x 4,6 mm, hexanos/2-propanol/ácido acético (75:25:0,1):[α]_D²¹ = +39,2° (c 1,0, MeOH).

Etapa 6

Ácido (-)-[4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metanosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético y sal sódica

El ácido de la Etapa 5 (15,4 g) se esterificó, en primer lugar, con diazometano. La sulfonilación se llevó a cabo mezclando el éster formado de esta forma con 16,3 g de la sal sódica del ácido metanosulfónico y 30,2 g de Cu(I) en N-metilpirrolidona. La suspensión se desgasificó bajo un flujo de N₂, se calentó a 150°C y se agitó durante 3 h, posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente. Para parar la reacción, se añadieron 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de hexanos y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de SiO₂, eluyendo con EtOAc. Las fases orgánicas se concentraron. El aceite crudo se disolvió con EtOAc, se lavó tres veces con agua y una vez con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El material crudo se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 100% de tolueno a 50% de tolueno en EtOAc para proporcionar 14 g del éster sulfonado, que se hidrolizó usando el procedimiento descrito en la Etapa 2. El compuesto del título (9,8 g) se obtuvo como un sólido blanco después de dos recrystalizaciones sucesivas: acetato de isopropilo/heptano, seguido por CH₂Cl₂/hexanos.

¹H RMN (500 MHz acetona-d₆) δ 10,73 (br s, 1H), 7,57 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,31 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,84 (d, 2H, J=8,8 Hz), 6,29 (d, 1H, J_{AB}=17,8 Hz), 5,79 (d, 1H, J_{AB}=17,8 Hz), 3,43 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 3H), 2,42 (dd, 1H, J₁=16,1 Hz, J₂=10,3 Hz), 2,27 (m, 1H). ¹³CRMN (125 MHz acetona-d₆) δ 173,0; 156,5 (d, J_{CF}=237 Hz), 153,9; 139,2; 133,7; 133,3; 130, 0 (d, J_{CF}=8,9 Hz), 129,6; 128,2; 127,5 (d, J_{CF}=7,6 Hz), 122,2 (d, J_{CF}=4,2 Hz), 112,3 (d, J_{CF}=29,4 Hz), 110,0 (d, J_{CF}=22,6 Hz), 50,8; 44,7; 38,6; 36,6; 36,5; 23,3. MS (-APCI) m/z 436,1; 434,1 (M-H)⁻,

ee = 97%; Tiempo de retención = 15,3 [columna ChiralCel OD: 250 x 4,6 mm, hexanos/2-propanol/etanol/ácido acético (90:5:5:0,2); [α]_D²¹ = -29,3° (c 1,0, MeOH). Mp 175,0°C.

La sal de sodio se preparó por tratamiento de 6,45 g (14,80 mmoles) del compuesto ácido anterior en EtOH (100 ml) con 14,80 ml de una disolución acuosa 1N de NaOH. El disolvente orgánico se eliminó bajo vacío y el crudo sólido se disolvió en 1,2 l de alcohol isopropílico bajo reflujo. El volumen final se redujo a 500 ml por destilación del disolvente. La sal de sodio cristalizó por enfriamiento a temperatura ambiente. La sal de sodio cristalina se resuspendió en H₂O, se congeló con un baño de hielo seco y se liofilizó bajo alto vacío para dar lugar a 6,00 g del compuesto del título como la sal de sodio.

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

Ejemplo 1A

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

Etapa 1

Sal diciclohexilamina (DCHA) del ácido (+/-)-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético

Una disolución 0,526 M de 2-bromo-4-fluoroanilina en xileno junto con (2-oxociclopentil) acetato de etilo (1,5 eq.) y ácido sulfúrico (0,02 eq.) se calentó a reflujo durante 20 horas. Se eliminó el agua azeotrópicamente con un aparato Dean-Stark. La reacción se siguió por RMN y después de 20 horas, generalmente, se observó un 80-85% de conversión al compuesto intermedio imina deseado. La mezcla de reacción se lavó con 1M bicarbonato sódico (0,2 volúmenes) durante 15 minutos y se evaporó la fracción orgánica. El jarabe remanente se destiló bajo vacío (0,5 mm de Hg). Los xilenos residuales se destilaron a 30°C, posteriormente, se recuperaron el exceso de cetona y la anilina sin reaccionar en el intervalo de 50-110°C; la imina se recuperó en la fracción de 110-180°C como un líquido transparente marrón claro, con una pureza del 83%.

ES 2 316 717 T3

La imina intermedia se añadió, posteriormente, a la mezcla desgasificada de acetato potásico (3 eq.), cloruro de tetra-n-butilamonio monohidrato (1 eq.), acetato de paladio (0,03 eq.) y N,N-dimetilacetamida (concentración final de imina = 0,365 M). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 5 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió 3N KOH (3 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1,0 volúmenes), se lavó con tolueno (3 x 0,75 volúmenes). La fase acuosa se acidificó hasta pH 1 con 3N HCl y se extrajo con éter tertbutil metil (3 x 0,75 volúmenes). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (0,75 volúmenes). A la disolución marrón clara transparente se le añadió dicitclohexilamina (1 eq.) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La sal se filtró, se lavó con acetato de etilo y con éter tertbutil metil y se dejó secar hasta generar el compuesto del título como un sólido tostado. Ensayo: 94 A%.

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

Etapa 2

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

Una suspensión de la sal DCHA de la Etapa 1 anterior en diclorometano (disolución 0,241 M) se enfrió de -20 a -15°C. Se le añadió piridina (2 eq.) en una vez y a la suspensión se le añadió, gota a gota, bromo (2,5 eq.) a lo largo de 30 a 45 minutos, manteniendo la temperatura entre -20°C y -15°C. (A aproximadamente 1/3 de la adición del bromo, la mezcla de reacción era espesa y se necesitó una agitación eficiente. Finalmente, a aproximadamente 1/2 de la adición de bromo, la mezcla de reacción se hizo "fluida" de nuevo). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se envejeció durante una hora más a -15°C. Posteriormente, se añadió ácido acético (3,04 eq.) a lo largo de 5 minutos y se añadió zinc en polvo (3,04 eq.) en porciones. (Se añadió una porción de zinc a -15°C y la mezcla se envejeció durante aproximadamente 5 minutos para asegurar que tenía lugar el aumento de temperatura (aproximadamente de -15°C a -10°C)). Esta operación se repitió con aproximadamente 5 adiciones de zinc a lo largo de 30 minutos. Cuando ya no se observó aumento de temperatura, se añadió el resto del zinc más rápidamente. La operación completa llevó aproximadamente de 30 a 45 minutos.

Después de completar la adición, el lote se calentó a temperatura ambiente, se envejeció durante 1 hora y se concentró. La mezcla de reacción se cambió a éter metil t-butil (MTBE, 0,8 volúmenes) y se añadió un 10% de una disolución acuosa del 10% de ácido acético (0,8 volúmenes). La mezcla (cristalización de sales, por ejemplo, piridinio) se envejeció a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró a través de Solka-Floc. La almohadilla de Solka-Floc se aclaró con MTBE (aproximadamente 0,2 volúmenes) y el filtrado (MTBE/acuoso bifásico) se transfirió al interior de un extractor. La fase orgánica se lavó con agua (0,8 volúmenes). El extracto MTBE se concentró y se cambió a alcohol isopropílico (IPA, 0,25 volúmenes) para cristalizar el compuesto. Se añadió agua (0,25 volúmenes) y el lote se envejeció durante 1 hora. Se añadió agua adicional (0,33 volúmenes) a lo largo de 1 hora. Después de completar la adición de agua, el lote se envejeció durante una hora más, se filtró y se aclaró con 30/70 IPA/agua (0,15 volúmenes). El bromoácido cristalizado se secó en un horno a +45°C.

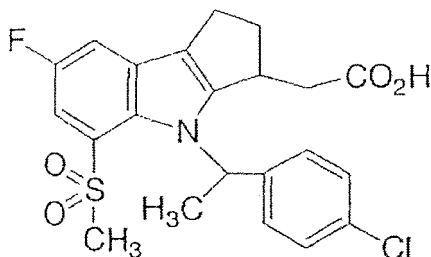
Etapa 3

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

El bromoácido de la Etapa 2 se disolvió en dimetilacetamida (disolución 0,416 M) y se añadió carbonato de cesio (2,5 eq.) en una porción. A la suspensión se le añadió, en una porción, cloruro de 4-clorobencil (2,5 eq.) y el lote se calentó a 50°C durante 20 horas. El lote se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hidróxido sódico 5N (4,00 eq.) a lo largo de 5 minutos (la temperatura aumenta hasta +40°C). La reacción se envejeció a 50°C durante aproximadamente 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió al interior de un extractor L. La disolución se diluyó con acetato de isopropilo (IPAc, 2 volúmenes) y se enfrió hasta +15°C. La disolución se acidificó con 5N HCl hasta pH-2. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 2 volúmenes). La disolución IPAc se concentró y se cambió a IPA (0,8 volúmenes) para cristalizar el producto. Se añadió agua (8 l) a lo largo de 2 horas y el lote se filtró para generar el compuesto del título con un rendimiento del 88% aislado. El lote se puede secar en el horno a +40°C durante 24 horas.

Ejemplo de referencia 2

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



A una disolución de 1,5 g del éster metilo del ácido del Ejemplo 1, Etapa 3 (que se preparó por esterificación del ácido correspondiente con diazometano en tetrahidrofurano), se le añadieron 2,03 g de 1-(1-bromoetil)-4-clorobenceno en 50 ml de acetonitrilo y 6,01 g de carbonato de cesio. La mezcla resultante se calentó a reflujo con agitación rigurosa durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de acetato de etilo, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4% EtOAc/hexano) para generar 1,41 g del producto de N-bencilación deseado como una mezcla aproximada 1:1 de diastereómeros según el análisis por ^1H RMN.

Al éster anterior (1,2 g) disuelto en 80 ml de NMP, se le añadieron, 2,63 g de la sal disódica del ácido metanosulfónico y 3,7 g de Cu(I)Br, sucesivamente. La suspensión resultante se desgasificó bajo un flujo de N_2 , se calentó a 140°C y se agitó rigurosamente durante 8 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de hexano. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se eluyó adicionalmente con EtOAc. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 300 ml de volumen y se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 30% de EtOAc/hexano para proporcionar 1,0 g del material sulfonado. Se hidrolizó hasta su ácido correspondiente usando 10 ml de 2 N NaOH en una mezcla de disolventes compuesta por 10 ml de THF y 10 ml de MeOH, a temperatura ambiente, durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa 1M de HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para generar el ácido crudo. Los dos diastereómeros se separaron usando HPLC preparativa (Zobax, 30% EtOAc/hexano con 0,2% AcOH) para generar 300 mg del diastereómero A (tiempo de retención más corto) y 210 mg del diastereómero B (tiempo de retención más largo).

Diastereómero B: ^1H RMN (acetona- d_6) δ 10,70 (br s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,91 (q, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,70 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,21 (dd, 1H), 2,11 (d, 3H). MS (-APCI) m/z 448,0 (M-H) $^-$.

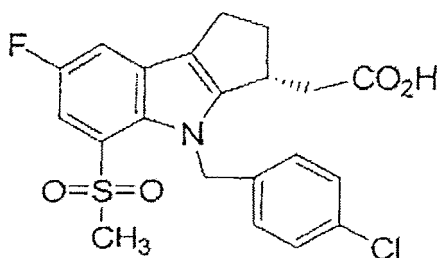
Ejemplo 2A

Síntesis alternativa del ácido (+/-)-{4-[1-(4-clorofenil)etil]-7-fluoro-5-metanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-3-il}acético

A una disolución de 6,52 g del éster metílico del ácido del Ejemplo 1, Etapa 3 (que se preparó por esterificación del ácido correspondiente con diazometano en tetrahidrofurano) en 160 ml de NMP, se le añadieron 10,2 g de la sal sódica del ácido metanosulfónico y 19 g de CuI, sucesivamente. La suspensión resultante se desgasificó bajo un flujo de N_2 , se calentó a 150°C y se agitó rigurosamente durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de hexano. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, se eluyó adicionalmente con EtOAc. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 300 ml de volumen y se lavó con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 30% de EtOAc/hexano para proporcionar 4,7 g del material sulfonado, que se disolvió en 200 ml de diclorometano. A la disolución resultante se le añadieron 3,39 g de 4-clorofenil metil carbinol y 5,68 g de trifenilfosfina, seguido por la adición en porciones de 4,99 g de di-tert-butil azodicarboxilato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y, posteriormente, se concentró. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 5% de EtOAc/hexano para obtener 5,1 g del éster metílico del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros de aproximadamente 1:1, según el análisis por ^1H RMN. Siguiendo una etapa de hidrólisis y purificación como la descrita en el Ejemplo 2, se obtuvo el ácido del título.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto



ácido (-)-[4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metanosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (-)-[4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metanosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 que es una sal farmacéuticamente aceptable del ácido (-)-[4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metanosulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. La composición de la Reivindicación 4 que comprende adicionalmente un segundo ingrediente activo seleccionado entre un antihistamínico, un antagonista de leucotrienos y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos.

6. La composición de la Reivindicación 4 que comprende adicionalmente un agente reductor de colesterol.

7. La composición de la Reivindicación 6, en la que el agente reductor de colesterol es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

8. La composición de la Reivindicación 7, en la que el agente reductor de colesterol es lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina o atorvastatina.

9. La composición de la Reivindicación 4 que comprende adicionalmente ácido nicotínico.

10. El uso de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la prostaglandina D2.

11. El uso de un compuesto según la Reivindicación 10, en el que dicha enfermedad es congestión nasal, rinitis o asma.

12. El uso de un compuesto según la Reivindicación 10, en el que dicha enfermedad es aterosclerosis.

13. Un compuesto como el definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 para su uso en terapia medicinal.

14. Un compuesto como el definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 para su uso en el tratamiento de la aterosclerosis.

15. La combinación de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 y niacina para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la prostaglandina D2.

16. La combinación de un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 y un agente reductor de colesterol para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la prostaglandina D2.

17. La combinación según se define en la Reivindicación 16, en la que el agente reductor de colesterol es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

18. La combinación según se define en la Reivindicación 16 en la que el agente reductor de colesterol es lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina o atorvastatina.