

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 353**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2013 E 13707037 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2802584**

54 Título: **Salas de un agonista del receptor IP**

30 Prioridad:

13.01.2012 US 201261586324 P

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

25.02.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**LEBLANC, CATHERINE;
MCKEOWN, STEPHEN CARL;
PERLBERG, ANETT y
TUFILLI, NICOLA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 561 353 T3

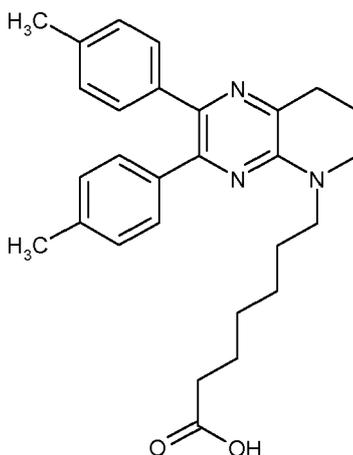
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Sales de un agonista del receptor IP

Esta invención se refiere a sales novedosas del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico, a un procedimiento para su preparación y a su uso en composiciones farmacéuticas.

- 5 La solicitud de patente internacional PCT/EP2011/062028 (WO2012/007539) da a conocer determinados compuestos heterocíclicos que son agonistas activos del receptor IP y su uso en el tratamiento de diversos estados o enfermedades afectados por la activación del receptor IP, incluyendo, por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar. Uno de esos compuestos heterocíclicos es el ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido-[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico, que tiene la siguiente estructura:



10

La solicitud de patente internacional PCT/EP2011/062028 (WO2012/007539) da a conocer un procedimiento para preparar ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico y la correspondiente sal de mesilato.

- 15 La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por una vasculopatía pulmonar progresiva que conduce a hipertrofia ventricular derecha. La administración exógena de un agonista del receptor IP se ha convertido en una estrategia importante en el tratamiento de HAP. (Véanse, por ejemplo, Tuder *et al.*, Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159: 1925-1932; Humbert *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; McLaughlin *et al.*, Circulation, 2006, 114:1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96:527-541; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81).

- 20 Una vía de administración preferida de sales del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar es la administración pulmonar mediante inhalación.

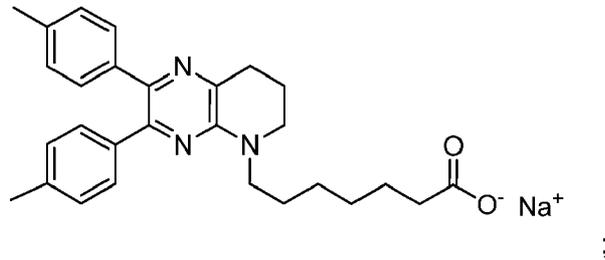
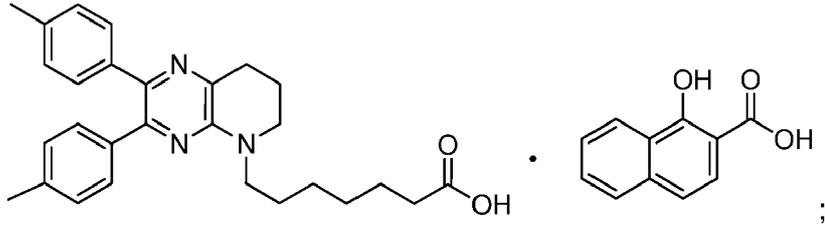
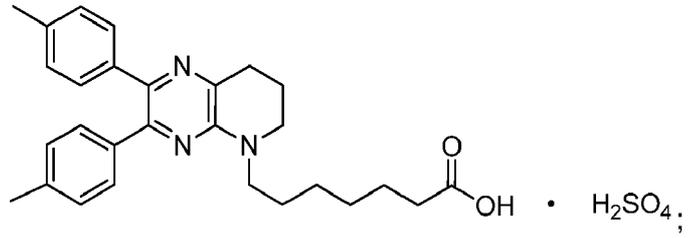
- 25 La forma libre de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico tiene propiedades físicas, incluyendo escasa solubilidad y estabilidad, que dan lugar a problemas técnicos significativos cuando se fabrica y se formula para su uso como producto farmacéutico, particularmente como producto inhalable, por ejemplo un polvo seco inhalable.

- 30 La forma de sal de mesilato del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico no se desea principalmente por motivos toxicológicos, no con respecto a las sales de metanosulfonato (mesilato) puras, sino más bien por determinados ésteres de ácido sulfónico correspondientes que se sabe que ejercen efectos genotóxicos. Tales ésteres pueden formarse durante la síntesis de la sustancia farmacológica o durante la cristalización de la sal, o durante el almacenamiento, especialmente si el disolvente de cristalización contiene alcoholes, tales como metanol, etanol o propanol. También pueden formarse cuando se usan disolventes alcohólicos para la preparación de la forma de dosificación.

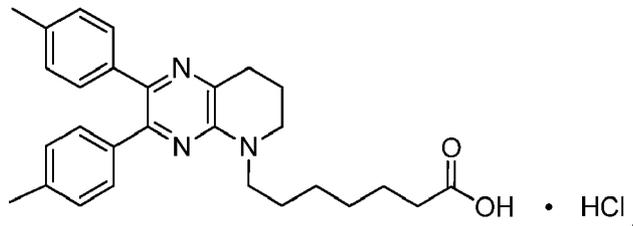
- 35 Ahora se ha encontrado que al menos algunas de las cuestiones pueden superarse preparando determinadas sales novedosas del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico o como mínimo tales sales proporcionan alternativas útiles a la forma libre y la forma de sal de mesilato.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

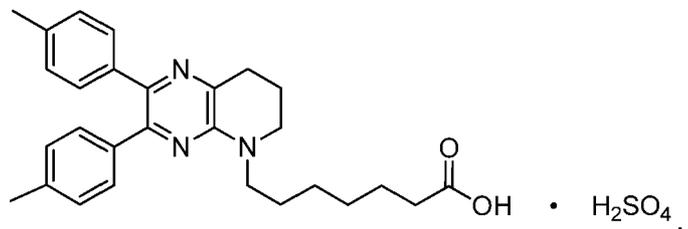


5 y

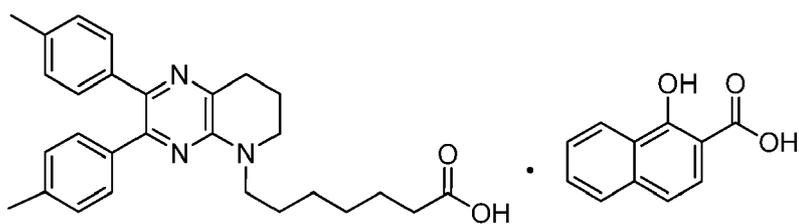


En una realización (i) del primer aspecto, el compuesto está en forma cristalina.

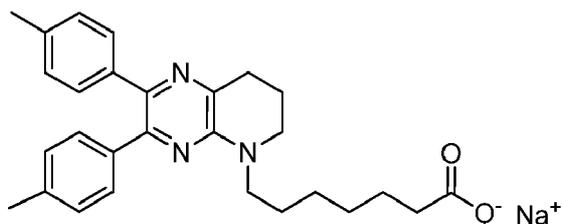
En una realización (ii) del primer aspecto, el compuesto es



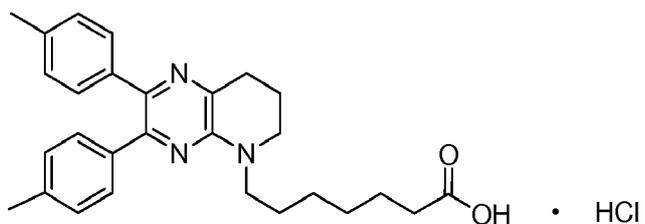
10 En una realización (iii) del primer aspecto, el compuesto es



En una realización (iv) del primer aspecto, el compuesto es

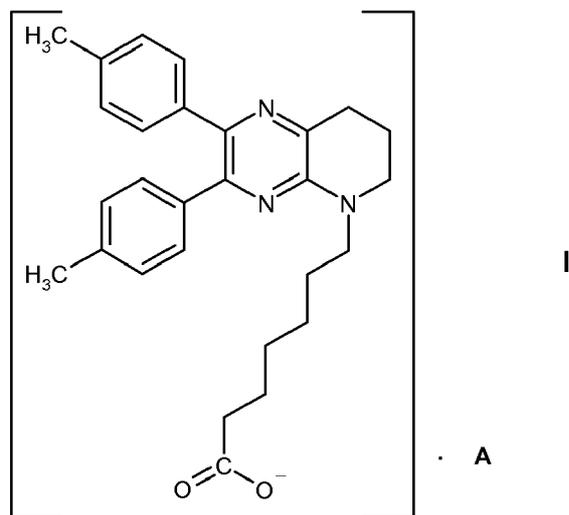


En una realización (v) del primer aspecto, el compuesto es



5

En una realización (vi) del primer aspecto, el compuesto es de fórmula I



en forma de sal o solvato,

10 en la que A se selecciona del grupo que consiste en sulfato, xinafoato, sodio, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y L-arginina.

15 En una realización (vii) del primer aspecto, el compuesto es sulfato de 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptatonato (sal de ácido sulfúrico del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico); xinafoato de 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato (sal de ácido xinafoico del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico), 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de sodio (sal de sodio del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico)

il)heptanoico) y clorhidrato de 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato (sal de cloruro de hidrógeno del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico), especialmente formas cristalinas de los mismos.

5 En un segundo aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, una cantidad eficaz de un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto, junto con un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida la composición está en una forma inhalable, por ejemplo un polvo seco inhalable.

10 En un tercer aspecto la invención se refiere al uso de un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado o una enfermedad que se ve afectado por la activación del receptor IP. En una realización preferida, el estado o la enfermedad afectado por la activación del receptor IP se selecciona de hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, asma, EPOC, hiperglucemia y enfermedades fibróticas. En determinadas realizaciones preferidas el estado o la enfermedad afectado por la activación del receptor IP es hipertensión arterial pulmonar.

15 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto para su uso en el tratamiento de un estado o una enfermedad que se ve afectado por la activación del receptor IP. En una realización preferida, el estado o la enfermedad afectado por la activación del receptor IP se selecciona de hipertensión arterial pulmonar, aterosclerosis, asma, EPOC, hiperglucemia y enfermedades fibróticas. En determinadas realizaciones preferidas el estado o la enfermedad afectado por la activación del receptor IP es hipertensión arterial pulmonar.

20 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de inhalación que contiene y está adaptado para administrar un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto mediante administración pulmonar. En determinadas realizaciones preferidas el dispositivo de inhalación es un inhalador de polvo seco, por ejemplo el dispositivo de inhalación BREEZHALER®.

25 En un sexto aspecto la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto tal como se definió en las realizaciones (vi) y (vii) del primer aspecto que comprende:

(i) para la preparación de compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto en los que A es sulfato,

hacer reaccionar la forma libre con ácido sulfúrico;

30 (ii) para la preparación de compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto en los que A es xinafoato,

hacer reaccionar la forma libre con ácido 1-hidroxi-2-naftoico;

(iii) para la preparación de compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto en los que A es sodio,

hacer reaccionar la forma libre con hidróxido de sodio; o

35 (iv) para la preparación de compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto en los que A es cloruro de hidrógeno,

hacer reaccionar la forma libre con ácido clorhídrico.

Los términos usados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

40 "Hipertensión arterial pulmonar" o HAP tal como se usa en el presente documento es una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por una vasculopatía pulmonar progresiva que conduce a hipertrofia ventricular derecha. Incluye HAP idiopática; HAP familiar; HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: esclerodermia, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; HAP asociada con una cardiopatía congénita seleccionada de: comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV) y conducto arterioso persistente en un individuo; HAP asociada con hipertensión portal; HAP asociada con infección por VIH; HAP asociada con ingestión de un fármaco o una toxina; HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria; HAP asociada con esplenectomía; HAP asociada con implicación venosa o capilar significativa; HAP asociada con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP); y HAP asociada con hemangiomas capilar pulmonar (HCP); fenómeno de

45

Raynaud, incluyendo enfermedad de Raynaud y síndrome de Raynaud; enfermedades fibróticas, incluyendo fibrosis pulmonar, esclerodermia/esclerosis sistémica, cirrosis/fibrosis hepática, fibrosis renal; enfermedades tromboticas asociadas con agregación plaquetaria excesiva, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina de pecho, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperusión, reestenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular anómala, hipertensión, preeclampsia, inflamación, profilaxis frente a efectos secundarios no deseados de inhibidores COX-1, COX-2 y no selectivos de COX, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, septicemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

A lo largo de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, debe entenderse que la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de número enteros o etapas mencionados pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de número enteros o etapas.

Descripción de los dibujos

La figura 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos x de la sal de ácido sulfúrico cristalina del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico.

La figura 2 es un patrón de difracción de polvo de rayos x de la sal de ácido xinafoico cristalina del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico.

La figura 3 es un patrón de difracción de polvo de rayos x de la sal de sodio cristalina del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico.

La figura 4 es un patrón de difracción de polvo de rayos x de la sal de cloruro de hidrógeno cristalina del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico.

Descripción detallada

La presente invención proporciona determinadas sales del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico, que es un agonista del receptor IP activo.

El ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico, es decir la forma libre de compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto, es uno de los muchos compuestos heterocíclicos con actividad agonista del receptor IP que el solicitante describió en la solicitud de patente internacional PCT/EP2011/062028 (WO2012/007539).

La solicitud de patente internacional PCT/EP2011/062028 (WO2012/007539), cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia, da a conocer un procedimiento para la preparación de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido-[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico. Sin embargo, por motivos de completitud, se proporciona un método para preparar ese compuesto en la sección de ejemplos de la presente memoria descriptiva de patente.

Se ha identificado una única forma cristalina del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico pero se ha encontrado que es escasamente soluble en agua y tiene baja estabilidad bajo la luz, lo que supone desafíos técnicos significativos en la formulación del compuesto, especialmente como un polvo seco inhalable.

La sal de mesilato del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico ha proporcionado resultados favorables en una prueba para determinar el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar. Sin embargo, se ha encontrado que esta sal, que no está solvatada, presenta una tasa de disolución significativamente superior en comparación con la forma libre. Se ha encontrado que una forma cristalina de esta sal atrapa una cantidad significativa de disolvente en la estructura cristalina que sólo se libera tras fusión. Además, y de manera especialmente importante, tal como se mencionó anteriormente, se sabe que determinados ésteres de ácido sulfónico ejercen efectos genotóxicos y debe tenerse mucho cuidado para minimizar y preferiblemente impedir su síntesis durante la producción y el almacenamiento de la sustancia farmacológica. En consecuencia, la sal de mesilato del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico es difícil de formular, especialmente como un polvo seco inhalable.

El solicitante investigó un gran número de sales alternativas para abordar las cuestiones mencionadas anteriormente indicadas en la formulación del compuesto. Sólo se generó un pequeño número de sales alternativas. Se encontró

que algunas de estas sales tenían propiedades físicas que son adecuadas para el desarrollo de sustancias farmacológicas, por ejemplo en cuanto a la disolución de las sustancias farmacológicas, rutas de fabricación/purificación facilitadas y/o que pueden formularse como polvos secos inhalables.

5 Sorprendentemente, se ha encontrado que la sal de ácido sulfúrico del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico presenta buena cristalinidad y estabilidad física.

10 Una forma cristalina de esta sal de ácido sulfúrico tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el patrón de difracción de rayos X de la misma con una intensidad del 50% o superior: 6,8°, 9,4° y 22,1°. Tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el mismo patrón de difracción de rayos X de la misma con una intensidad del 25% o superior: 5,8°, 6,8°, 9,4°, 16,8°, 17,0°, 18,4°, 20,7°, 22,1° y 22,6°. La sal también se caracteriza por un punto de fusión de 190°C.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la sal de ácido xinafoico del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico presenta buena cristalinidad, estabilidad física y fotoestabilidad.

15 Una forma cristalina de esta sal de ácido xinafoico tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el patrón de difracción de rayos X de la misma con una intensidad del 50% o superior: 11,1°, 16,9°, 18,0°, 21,9°, 22,3° y 26,2°. Tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el mismo patrón de difracción de rayos X de la misma con una intensidad del 25% o superior: 6,5°, 9,8°, 11,1°, 16,4°, 16,9°, 18,0°, 18,3°, 19,2°, 19,5°, 19,8°, 20,1°, 20,7°, 21,0°, 21,9°, 22,3°, 23,8°, 24,9°, 26,2°, 26,6°, 27,7° y 31,5°. La sal también se caracteriza por un punto de fusión de 153°C.

20 Sorprendentemente, se ha encontrado que la sal de sodio del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico presenta buena cristalinidad y estabilidad física.

25 Una forma cristalina de esta sal de sodio tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el patrón de difracción de rayos X de la misma con una intensidad del 50% o superior: 9,3°, 18,6° y 22,1°. Tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el mismo patrón de difracción de rayos X de la misma con una intensidad del 25% o superior: 9,3°, 16,9°, 17,4°, 17,8°, 18,6°, 18,9°, 19,4°, 20,2°, 20,5°, 21,5°, 22,1°, 23,2°, 23,7°, 24,6° y 25,0°. La sal también se caracteriza por un punto de fusión de 272°C.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la sal de cloruro de hidrógeno del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico presenta buena cristalinidad y estabilidad física.

30 Una forma cristalina de esta sal de cloruro de hidrógeno tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el patrón de difracción de rayos X de la misma con una intensidad del 50% o superior: 18,8°, 19,1°, 23,1° y 23,5°. Tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el mismo patrón de difracción de rayos X de la misma con una intensidad del 25% o superior: 7,7°, 18,8°, 19,1°, 19,8°, 23,1°, 23,5°, 25,7°, 26,6° y 30,6°. La sal también se caracteriza por un punto de fusión de 153°C.

35 Se preparan determinados compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto haciendo reaccionar la forma libre (o base libre) con el ácido relevante, o de manera análoga tal como se describe en los ejemplos usando procedimientos conocidos en la técnica para formar sales de adición de ácido a partir de aminas secundarias. Por ejemplo, para las realizaciones (ii), (iii) y (v) del primer aspecto, el ácido relevante es ácido sulfúrico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico ácido (ácido xinafoico) y ácido clorhídrico, respectivamente.

40 El ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico presenta una función ácida y una básica en la misma molécula. Actúa como ácido cuando reacciona con hidróxido de sodio, es decir el grupo ácido de la forma libre del compuesto es responsable de la formación de la sal. Por consiguiente, la sal de sodio del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico se prepara haciendo reaccionar ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico con hidróxido de sodio.

Formulación y administración

45 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, una cantidad eficaz de un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

50 Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de un comprimido o una cápsula; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa; mediante inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; por vía tópica a la piel; o por vía rectal. En un aspecto adicional, la

5 invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente coterapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo tal como se describió anteriormente en el presente documento. Tales composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para la administración tópica pueden adoptar la forma de cremas, pomadas, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

10 En determinadas realizaciones preferidas la composición farmacéutica de la presente invención está en forma inhalable.

15 Cuando la composición comprende una formulación de aerosol, contiene preferiblemente, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más codisolventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20% en peso), y/o uno o más tensioactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitano, y/o uno o más agentes de carga, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, contiene preferiblemente, por ejemplo, un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micrómetros, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, con una distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger frente al deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de fórmula I o bien disuelto, o bien suspendido, en un vehículo que contiene agua, un codisolvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un tensioactivo.

Los aspectos adicionales de la invención incluyen:

25 (a) un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto en forma inhalable, por ejemplo, en una composición de aerosol u otra composición atomizable o en forma particulada inhalable, por ejemplo, micronizada;

(b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto en forma inhalable;

30 (c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y

(d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto en forma inhalable.

35 Naturalmente, las dosificaciones de compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto empleados en la práctica de la presente invención variarán dependiendo, por ejemplo, del estado particular que va a tratarse, el efecto deseado y el modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para administración mediante inhalación son del orden de 0,005-10 mg, mientras que para administración oral dosis diarias adecuadas son del orden de 0,05-100 mg.

40 Los dispositivos adecuados para la administración de polvo seco en forma encapsulada incluyen los descritos en la solicitud de patente internacional WO 05/113042 (incluyendo el dispositivo BREEZHALER™) y el documento US 3.991.761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZER™). Los dispositivos de MDDPI adecuados incluyen los descritos en el documento WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALER™), el documento WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER™) y el documento WO 05/37353 (incluyendo el dispositivo GYROHALER™).

45 Naturalmente, las dosificaciones de agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención variarán dependiendo, por ejemplo, del estado particular que va a tratarse, el efecto deseado y el modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para administración mediante inhalación son del orden de 0,005 a 10 mg, mientras que para administración oral dosis diarias adecuadas son del orden de 0,05 a 100 mg.

Uso farmacéutico y ensayo

50 Los compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son adecuados como agonistas del receptor IP y pueden someterse a prueba en los siguientes ensayos.

La actividad de compuestos en el receptor IP (receptor IP) se evalúa midiendo la acumulación de AMPc en células CHO que expresan de manera estable el receptor IP (CHO-IP) usando el ensayo AlphaScreen de PerkinElmer. Esta tecnología mide la producción endógena de AMPc, en un ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia no radiactivo. Se produce una reacción biológica entre perlas donadoras recubiertas con estreptavidina, AMPc biotinilado y perlasceptoras anti-AMPc, acercando las perlas donadoras y receptoras entre sí lo suficiente como para que se produzca tras la excitación una señal de fluorescencia. Al producirse AMPc endógeno, la competencia entre el AMPc biotinilado y el AMPc derivado de las células provoca una reducción en la señal fluorescente. La reducción en la señal es proporcional a la cantidad de AMPc que está produciéndose, por tanto es posible cuantificar la cantidad de AMPc que está produciéndose al estimularse con agonista.

Se preparan compuestos de prueba y de referencia a 100x [final] en DMSO al 100%, y se diluyen 1:3 usando un instrumento Biomek Fx (Beckman Coulter). A esto le sigue una dilución intermedia para dar 5x [final] en tampón de ensayo (HBSS que contiene HEPES 5 mM, BSA al 0,1% (p/v)). Entonces se transfieren 5 µl de compuestos de prueba 5x [final], compuestos de referencia y control de tampón/DMSO a una placa OptiPlate blanca de 384 pocillos, que contiene 20 µl de suspensión de células CHO-IP (15.000 células/pocillo, preparada a partir de muestras congeladas), y se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 hora. Se construye una curva patrón de AMPc para cada experimento (intervalo de concentración de 10000 nM a 0,001 nM, en tampón de ensayo) y se añaden 25 µl de cada concentración a las dos últimas columnas de la placa de ensayo. Se termina la incubación mediante la adición de tampón de lisis (dH₂O; Tween-20 al 0,3% (v v⁻¹)) que contiene perlas donadoras recubiertas con estreptavidina 20 unidades ml⁻¹ y AMPc biotinilado (preincubado durante 30 minutos) y perlasceptoras anti-AMPc 20 unidades ml⁻¹, que se añaden al tampón de lisis justo antes de la adición a la placa de ensayo. Entonces se incuba la placa de ensayo a temperatura ambiente en la oscuridad, durante 60 minutos con agitación suave, y se lee en el lector de placas Envision (Perkin Elmer).

Se convierten los datos sin procesar de los compuestos de referencia, compuestos de prueba y controles se convierten en concentraciones de AMPc, usando la curva patrón de AMPc, en GraphPadPrism (GraphPad Software Inc). Se determinan CE₅₀ así como los valores máximos de las curvas de agonista usando una ecuación logística de 4 parámetros. Se determinan los valores de respuesta máxima en % de todos los compuestos de prueba usando la parte superior de la curva de concentración de treprostínil-respuesta. El ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico tiene un valor de CE₅₀ en las mediciones de datos descritas anteriormente de 0,00011 µM.

30 Uso terapéutico

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto tal como se definió en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un estado o una enfermedad que se ve afectado por la activación del receptor IP.

La presente invención también proporciona compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto en forma de sal o solvato para su uso en el tratamiento de un estado o una enfermedad que se ve afectado por la activación del receptor IP.

Los compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto, denominados alternativamente a continuación en el presente documento "agentes de la invención" activan el receptor IP y son útiles en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos, y en la mejora de síntomas de los mismos.

Sin limitación, los estados o enfermedades que se ven afectados por la activación del receptor IP incluyen hipertensión arterial pulmonar (HAP), estados relacionados con la agregación plaquetaria, aterosclerosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperglucemia, estados inflamatorios y fibrosis. En determinadas realizaciones preferidas el estado o la enfermedad afectado por la activación del receptor IP es hipertensión arterial pulmonar.

45 Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) tiene una patobiología multifactorial. La vasoconstricción, la remodelación de la pared de los vasos pulmonares y la trombosis contribuyen a un aumento de la resistencia vascular pulmonar en HAP (Humbert *et al*, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S). Los compuestos de la presente invención dados a conocer en el presente documento son útiles en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y síntomas de la misma. Deberá entenderse que HAP engloba las siguientes formas de hipertensión arterial pulmonar descritas en la clasificación clínica de hipertensión arterial pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2003: HAP idiopática (HAPB); HAP familiar (HAPF); HAP asociada con otros estados (HAPA), tal como HAP asociada con enfermedad vascular del colágeno, HAP asociada con derivaciones sistémico-pulmonares congénitas, HAP asociada con hipertensión portal, HAP asociada con infección por VTH, HAP asociada con fármacos o toxinas, o

HAP asociada con otras cosas; y HAP asociada con implicación venosa o capilar significativa. HAP idiopática se refiere a HAP de causa indeterminada. HAP familiar se refiere a HAP para la que se sospecha o se ha documentado transmisión hereditaria. Deberá entenderse que HAP asociada con enfermedad vascular del colágeno engloba HAP asociada con esclerodermia, HAP asociada con síndrome de CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilias y telangiectasias), HAP asociada con lupus eritematoso sistémico (LES), HAP asociada con artritis reumatoide, HAP asociada con arteritis de Takayasu, HAP asociada con polimiositis y HAP asociada con dermatomiositis. Deberá entenderse que HAP asociada con derivaciones sistémico-pulmonares congénitas engloba HAP asociada con comunicación interauricular (CIA), HAP asociada con comunicación interventricular (CIV) y HAP asociada con conducto arterioso persistente.

Deberá entenderse que HAP asociada con fármacos o toxinas engloba HAP asociada con ingestión de aminorex, HAP asociada con ingestión de un compuesto de fenfluramina (por ejemplo, HAP asociada con ingestión de fenfluramina o HAP asociada con ingestión de dexfenfluramina), HAP asociada con ingestión de determinados aceites tóxicos (por ejemplo, HAP asociada con ingestión de aceite de colza), HAP asociada con ingestión de alcaloides de pirrolizidina (por ejemplo, HAP asociada con ingestión de té rooibos) y HAP asociada con ingestión de monocrotalina. Deberá entenderse que HAP asociada con otras cosas engloba HAP asociada con un trastorno del tiroides, HAP asociada con enfermedad de almacenamiento de glucógeno, HAP asociada con enfermedad de Gaucher, HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria, HAP asociada con una hemoglobinopatía, HAP asociada con un trastorno mieloproliferativo y HAP asociada con esplenectomía. Deberá entenderse que HAP asociada con implicación venosa o capilar significativa engloba HAP asociada con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y HAP asociada con hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP). (Véanse, por ejemplo, Simonneau *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43:5S-12S; McGoon *et al.*, *Chest*, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2007, 2:369-399; McLaughlin *et al.*, *Circulation*, 2006, 114:1417-1431; Strauss *et al.*, *Clin. Chest. Med.*, 2007, 28:127-142; Taichman *et al.*, *Clin. Chest. Med.*, 2007, 28:1-22).

Se proporcionan evidencias de la asociación de HAP con esclerodermia y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP sobre HAP por Badesch *et al.* (Badesch *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132:425-434). Se proporcionan evidencias de la asociación de HAP con las enfermedades vasculares del colágeno, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren y síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP sobre HAP por Humbert *et al.* (*Eur. Respir. J.*, 1999, 13:1351-1356). Se proporcionan evidencias de la asociación de HAP con síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP sobre HAP por Miwa *et al.* (*Int. Heart J.*, 2007, 48:417-422). Se proporcionan evidencias de la asociación de HAP con LES y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP sobre HAP por Robbins *et al.* (*Chest*, 2000, 117:14-18). Se proporcionan evidencias de la asociación de HAP con infección por VIH y el beneficio de un agonista del receptor IP sobre HAP por Aguilar *et al.* (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162:1846-1850). Se proporcionan evidencias de la asociación de HAP con defectos cardíacos congénitos (incluyendo CIA, CIV y conducto arterioso persistente) y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP sobre HAP por Rosenzweig *et al.* (*Circulation*, 1999, 99:1858-1865).

Se proporcionan evidencias de la asociación de HAP con fenfluramina y con dexfenfluramina, anorexígenos, por Archer *et al.* (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158: 1061-1067). Se proporcionan evidencias de la asociación de HAP con telangiectasia hemorrágica hereditaria por McGoon *et al.* (*Chest*, 2004, 126:14-34). Se proporcionan evidencias de la asociación de HAP con esplenectomía por Hoepfer *et al.* (*Ann. Intern. Med.*, 1999, 130:506-509). Se proporcionan evidencias de la asociación de HAP con hipertensión portal y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP sobre HAP por Hoepfer *et al.* (*Eur. Respir. J.*, 2005, 25:502-508).

Los síntomas de HAP incluyen disnea, angina de pecho, síncope y edema (McLaughlin *et al.*, *Circulation*, 2006, 114:1417-1431). Los compuestos de la presente invención dados a conocer en el presente documento son útiles en el tratamiento de síntomas de HAP.

Terapias antiplaquetarias (estados relacionados con la agregación plaquetaria)

Se recetan agentes antiplaquetarios (antiplaquetarios) para una variedad de estados. Por ejemplo, en arteriopatía coronaria se usan para ayudar a prevenir infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en pacientes que corren el riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos obstructivos (por ejemplo, trombosis coronaria).

En un infarto de miocardio, el músculo cardíaco no recibe suficiente sangre rica en oxígeno como resultado de un bloqueo en los vasos sanguíneos coronarios. Si se toman mientras que está produciéndose un ataque o inmediatamente después (preferiblemente en el plazo de 30 min), los antiplaquetarios pueden reducir el daño al corazón.

Un ataque isquémico transitorio ("AIT" o "miniaccidente cerebrovascular") es una breve interrupción del flujo de oxígeno al cerebro debido a una disminución del flujo de sangre a través de las arterias, habitualmente debido a un coágulo sanguíneo obstructivo. Se ha encontrado que los fármacos antiplaquetarios son eficaces en la prevención de AIT. La angina de pecho es un dolor, presión o molestia en el tórax temporal y a menudo recurrente provocado

por un flujo inadecuado de sangre rica en oxígeno (isquemia) a algunas partes del corazón. En pacientes con angina de pecho, la terapia antiplaquetaria puede reducir los efectos de la angina de pecho y el riesgo de infarto de miocardio.

5 El accidente cerebrovascular es un acontecimiento en el que el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, habitualmente debido a un bloqueo de un vaso sanguíneo cerebral por un coágulo sanguíneo. En pacientes que corren un alto riesgo, se ha encontrado que tomar antiplaquetarios regularmente previene la formación de coágulos sanguíneos que provocan accidentes cerebrovasculares primarios o secundarios. La angioplastia es una técnica basada en catéter usada para abrir arterias obstruidas por un coágulo sanguíneo. Se realice o no colocación de endoprótesis inmediatamente tras este procedimiento para mantener la arteria abierta, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos adicionales tras el/los procedimiento(s).

La cirugía de derivación coronaria es un procedimiento quirúrgico en el que toma una arteria o vena de otra parte del organismo y se injerta en una arteria coronaria bloqueada, desviando la sangre alrededor del bloqueo y a través del vaso recién unido. Tras el procedimiento, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo coágulos sanguíneos secundarios.

15 La fibrilación auricular es el tipo más común ritmo cardiaco irregular sostenido (arritmia). La fibrilación auricular afecta aproximadamente a dos millones de estadounidenses cada año. En la fibrilación auricular, las aurículas (las cámaras superiores del corazón) disparan rápidamente señales eléctricas que provocan que tiemblen en vez de contraerse normalmente. El resultado es un latido del corazón anómalamente rápido y altamente irregular. Cuando se administran tras un episodio de fibrilación auricular, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de que se formen coágulos sanguíneos en el corazón y se desplacen hasta el cerebro (embolia).

Hay evidencias de que un agonista del receptor IP inhibirá la agregación plaquetaria y por tanto será un posible tratamiento como terapia antiplaquetaria (véase, por ejemplo, Moncada *et al.*, *Lancet*, 1977, 1:18-20). Se ha mostrado que la deficiencia genética del receptor IP en ratones conduce a un aumento de la propensión a trombosis (Murata *et al.*, *Nature*, 1997, 388:678-682).

25 Pueden usarse agonistas del receptor IP para tratar, por ejemplo, la claudicación o enfermedad arterial periférica así como complicaciones cardiovasculares, trombosis arterial, aterosclerosis, vasoconstricción provocada por serotonina, lesión por isquemia-reperfusión y reestenosis de arterias tras angioplastia o colocación de endoprótesis. (Véanse, por ejemplo, Fetalvero *et al.*, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2007, 82:109-118; Arehart *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14:2161-2169; Davi *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357:2482-2494; Fetalvero *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2006, 290:H1337-H1346; Murata *et al.*, *Nature*, 1997, 388:678-682; Wang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103:14507-14512; Xiao *et al.*, *Circulation*, 2001, 104:2210-2215; McCormick *et al.*, *Biochem. Soc. Trans.*, 2007, 35:910-911; Arehart *et al.*, *Circ. Res.*, 6 de marzo de 2008).

35 También pueden usarse agonistas del receptor IP solos o en combinación con terapia trombolítica, por ejemplo, activador de plasminógeno de tipo tisular (t-PA), para proporcionar cardioprotección tras IM o disfunción miocárdica posisquémica o protección frente a lesión isquémica durante intervención coronaria percutánea, y similares, incluyendo complicaciones que resultan de las mismas. También pueden usarse agonistas del receptor IP en terapias antiplaquetarias en combinación, por ejemplo, con alfa-tocoferol (vitamina E), equistatina (una desintegrina) o, en estados de hipercoagulabilidad, heparina. (Véanse, por ejemplo, Chan., *J. Nutr.*, 1998, 128:1593-1596; Mardla *et al.*, *Platelets*, 2004, 15:319-324; Bernabei *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, 59:149-153; Gainza *et al.*, *J. Nephrol.*, 2006, 19:648-655).

Los agonistas del receptor IP dados a conocer en el presente documento proporcionan una mejora beneficiosa en la microcirculación a pacientes que necesitan terapia antiplaquetaria antagonizando los productos vasoconstrictores de las plaquetas en agregación en, por ejemplo y sin limitarse a, las indicaciones descritas anteriormente.

45 Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la agregación plaquetaria en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento. En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para tratar arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina de pecho, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, o un síntoma de cualquiera de los anteriores en un paciente que necesita el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento.

En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un paciente que se somete a angioplastia o cirugía de derivación coronaria, o un paciente que padece fibrilación auricular, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento en un momento en el que existe tal riesgo.

Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad compleja caracterizada por inflamación, acumulación de lípidos, muerte celular y fibrosis. Es la principal causa de mortalidad en muchos países, incluyendo los Estados Unidos. Deberá entenderse que la aterosclerosis, tal como se usa el término en el presente documento, engloba trastornos de arterias de tamaño grande y medio que dan como resultado la acumulación progresiva dentro de la íntima de células de músculo liso y lípidos.

Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede conferir protección frente a la aterosclerosis, tal como frente a la aterotrombosis (Arehart *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14:2161-2169; Stitham *et al.*, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2007, 82:95-108; Fries *et al.*, *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2005, 445-451; Egan *et al.*, *Science*, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2004, 114:784-794; Arehart *et al.*, *Circ. Res.*, 6 de marzo de 2008). Se ha mostrado que una señalización defectuosa del receptor IP parece acelerar la aterotrombosis en seres humanos, es decir que un agonista del receptor IP puede conferir protección frente a la aterotrombosis en seres humanos (Arehart *et al.*, *Circ. Res.*, 6 de marzo de 2008).

Los compuestos de la presente invención dados a conocer en el presente documento son útiles en el tratamiento de aterosclerosis, y el tratamiento de los síntomas de la misma. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar aterosclerosis en un paciente que necesita el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento. En realizaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar un síntoma de aterosclerosis en un paciente que necesita el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento.

Asma

El asma es un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias mediado por linfocitos caracterizado por eosinofilia de las vías respiratorias, aumento de la producción de moco por células caliciformes y remodelación estructural de la pared de las vías respiratorias. La prevalencia del asma ha aumentado drásticamente en todo el mundo en las últimas décadas. Se ha mostrado que la deficiencia genética del receptor IP en ratones aumenta la inflamación alérgica de las vías respiratorias (Takahashi *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 137:315-322). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede suprimir no sólo el desarrollo de asma cuando se administra durante la fase de sensibilización, sino también las características fundamentales del asma experimental cuando se administra durante la fase de exposición (Idzko *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2007, 117:464-72; Nagao *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2003, 29:314-320), al menos en parte a través de una interferencia marcada con la función de células dendríticas presentadoras de antígeno dentro de las vías respiratorias (Idzko *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2007, 117:464-472; Zhou *et al.*, *J. Immunol.*, 2007, 178:702-710; Jaffar *et al.*, *J. Immunol.*, 2007, 179:6193-6203; Jozefowski *et al.*, *Int. Immunopharmacol.*, 2003, 3:865-878). Estas células son cruciales para las fases tanto de iniciación como de mantenimiento del asma alérgica, ya que el agotamiento de las células dendríticas de las vías respiratorias durante la exposición secundaria en ratones sensibilizados suprimió todos los rasgos característicos del asma, un efecto que pudo restaurarse completamente mediante transferencia adoptiva de células dendríticas de tipo natural (van Rijt *et al.*, *J. Exp. Med.*, 2005, 201:981-991). También se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias por macrófagos alveolares humanos (Raychaudhuri *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277:33344-33348). Los compuestos de la presente invención dados a conocer en el presente documento son útiles en el tratamiento de asma, y el tratamiento de los síntomas de la misma. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar asma en un paciente que necesita el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento.

En realizaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar un síntoma de asma en un paciente que necesita el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La activación del receptor IP también puede ser beneficiosa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Taprosteno, un agonista del receptor IP, suprimió la generación de los quimioatrayentes de células T CD8+, CXCL9 y CXCL10, a partir de células epiteliales de las vías respiratorias humanas *in vitro* (Ayer, L. M., S. M. Wilson, S. L. Traves, D. Proud, M. A. Giembycz. 2008. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 324: 815-826). Beraprost, un agonista del receptor IP, protegió a ratas frente al desarrollo de enfisema experimental inducido por humo de cigarrillos, posiblemente por medio de una acción inhibitoria concertada sobre la apoptosis de células epiteliales alveolares, carga oxidativa, expresión de metaloproteinasas de la matriz y generación de citocinas proinflamatorias. (Chen, Y., M. Hanaoka, P. Chen, Y. Droma, N. F. Voelkel, K. Kubo. 2009. *Am. J. Physiol.* 296: L648-L656). En realizaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar EPOC en un paciente que necesita el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende agonista del receptor IP dado a conocer en el

presente documento.

Hiperglucemia

5 Aunque la hiperglucemia es la causa principal de la patogénesis de complicaciones diabéticas tales como neuropatía periférica diabética (NPD), nefropatía diabética (ND) y retinopatía diabética (RD), también se ha sugerido que una vasoconstricción y agregación plaquetaria potenciadas en pacientes diabéticos desempeñan un papel en la progresión de la enfermedad (Cameron *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003, 367:607-614). Agonistas del receptor IP promueven la vasodilatación e inhiben la agregación plaquetaria. La mejora del flujo de sangre microvascular puede producir un beneficio en complicaciones diabéticas (Cameron, Diabetologia, 2001, 44:1973-1988).

10 Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede prevenir y revertir anomalías en la conducción de nervios periféricos motores y sensoriales en ratas diabéticas por estreptozotocina (Cotter *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993, 347:534-540). Se proporcionan evidencias adicionales del efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de neuropatía periférica diabética por Hotta *et al.* (Diabetes, 1996, 45:361-366), Ueno *et al.* (Jpn. J. Pharmacol., 1996, 70:177-182), Ueno *et al.* (Life Sci., 1996, 59:PL105-PL110), Hotta *et al.* (Prostaglandins, 1995, 49:339-349), Shindo *et al.* (Prostaglandins, 1991, 41:85-96), Okuda *et al.* (Prostaglandins, 1996, 52:375-384), y Koike *et al.* (FASEB J., 2003, 17:779-781).

20 Se proporcionan evidencias del efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de nefropatía diabética por Owada *et al.* (Nephron, 2002, 92:788-796) y Yamashita *et al.* (Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57:149-161). Se proporcionan evidencias del efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de retinopatía diabética por Yamagishi *et al.* (Mol. Med., 2002, 8:546-550), Burnette *et al.* (Exp. Eye Res., 2006, 83:1359-1365), y Hotta *et al.* (Diabetes, 1996, 45:361-366). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede reducir los niveles aumentados de factor de necrosis tumoral-[alfa] (TNF-[alfa]) en pacientes diabéticos, lo que implica que un agonista del receptor IP puede contribuir a la prevención de la progresión en complicaciones diabéticas (Fujiwara *et al.*, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394).

25 Se proporcionan evidencias de que la administración tópica de un agonista del receptor IP puede dar como resultado una disminución en la presión intraocular (PIO) en conejos y perros y de ese modo tener un efecto beneficioso en el tratamiento de glaucoma por Hoyng *et al.* (Hoyng *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28:470-476).

30 Se ha mostrado que agonistas del receptor IP tienen actividad para la regulación del tono vascular, para la vasodilatación y para la mejora de la hipertensión pulmonar (véanse, por ejemplo, Strauss *et al.*, Clin Chest Med, 2007, 28:127-142; Driscoll *et al.*, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81). Se proporcionan evidencias de un efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de hipertensión por Yamada *et al.* (Peptides, 2008, 29:412-418). Se proporcionan evidencias de que un agonista del receptor IP puede proteger frente a la isquemia cerebral por Dogan *et al.* (Gen. Pharmacol., 1996, 27:1163-1166) y Fang *et al.* (J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26:491-501).

35 Antiinflamación

Se recetan agentes antiinflamación para una variedad de estados. Por ejemplo, en una enfermedad inflamatoria se usan para interferir con y de ese modo reducir un efecto perjudicial subyacente.

40 Hay evidencias de que un agonista del receptor IP puede inhibir la inflamación y por tanto ser un posible tratamiento como terapia antiinflamación. Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas (interleucina-12 (IL-12), factor de necrosis tumoral-[alfa] (TNF-[alfa]), DL-I[alfa], EL-6, proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa (MIP-I[alfa]), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-I)) y la función estimuladora de células T de células dendríticas (Jozefowski *et al.*, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou *et al.*, J. Immunol., 2007, 178:702-710; Nagao *et al.*, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320; Idzko *et al.*, J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la producción de citocinas proinflamatorias (TNF-[alfa], IL-1/3, EL-6, factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)) por macrófagos (Raychaudhuri *et al.*, J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348; Czeslick *et al.*, Eur. J. Clin. Invest., 2003, 33:1013-1017; Di Renzo *et al.*, Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids, 2005, 73:405-410; Shinomiya *et al.*, Biochem. Pharmacol., 2001, 61:1153-1160). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede estimular la producción de citocinas antiinflamatorias (DL-10) por células dendríticas (Jozefowski *et al.*, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou *et al.*, J. Immunol., 2007, 178:702-710). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede estimular la producción de citocinas antiinflamatorias (DL-10) por macrófagos (Shinomiya *et al.*, Biochem. Pharmacol., 2001, 61: 1153-1160). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la quimiotaxis inducida por quimiocinas (CCL 17) de leucocitos (células T Th2 CD4<+>) (Jaffar *et al.*, J. Immunol., 2007, 179:6193-6203). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede conferir protección frente a la aterosclerosis, tal como frente a la aterotrombosis (Arehart *et al.*, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham *et al.*

Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries *et al*, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, 445-451; Egan *et al*, Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi *et al*, J. Clin. Invest., 2004, 114:784-794; Arehart *et al*, Circ. Res., 6 de marzo de 2008). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede atenuar el asma (Idzko *et al*, J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Jaffar *et al*, J. Immunol., 2007, 179:6193-6203; Nagao *et al*, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2003, 29:314-320). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede disminuir la producción de TNF-[alfa] en pacientes con diabetes tipo 2 (Fujiwara *et al*, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394; Goya *et al*, Metabolism, 2003, 52: 192-198). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la lesión por isquemia-reperusión (Xiao *et al*, Circulation, 2001, 104:2210-2215). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la reestenosis (Cheng *et al*, Science, 2002, 296:539-541). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede atenuar el choque y la lesión vascular pulmonar en un modelo de rata de choque septicémico (Harada *et al*, Shock, 21 de febrero de 2008). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede reducir los niveles séricos de TNF-[alfa] *in vivo* en pacientes con artritis reumatoide, y esto está asociado con una mejora en el transcurso clínico de la enfermedad (Gao *et al*, Rheumatol. Int., 2002, 22:45-51; Boehme *et al*, Rheumatol. Int., 2006, 26:340-347).

Los compuestos de la presente invención dados en el presente documento proporcionan una reducción beneficiosa de la inflamación. Los compuestos de la presente invención dados a conocer en el presente documento proporcionan una reducción beneficiosa de una respuesta inflamatoria perjudicial asociada con una enfermedad inflamatoria. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la inflamación en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para disminuir la producción de IL-12, TNF-[alfa], IL-1[alfa], IL-1[β], BL-6, MIP-1a o MCP-1 en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para disminuir la producción de TNF-[alfa] en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para aumentar la producción de EL-IO en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir una respuesta inflamatoria perjudicial asociada con una enfermedad inflamatoria en un paciente que lo necesita, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que necesita el tratamiento que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que necesita el tratamiento que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que necesita el tratamiento que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento, en los que la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes (incluyendo diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2), septicemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

45 Fibrosis

Se ha mostrado que la señalización de PGI2 desempeña un papel beneficioso en enfermedades fibróticas de diversos órganos, incluyendo riñón, corazón, pulmón, piel, páncreas e hígado, así como en esclerosis sistémica y patologías asociadas. Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede mejorar la fibrosis cardiaca (Chan EC *et al*. (2010) J Mol Cell Cardiol. 18 de abril; Hirata Y *et al*. (2009) Biomed Pharmacother. 63(10):781-6; Kaneshige T *et al*. (2007) J Vet Med Sci. 69(12):1271-6). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede atenuar la fibrosis renal (Takenaka M *et al*. (2009) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 80(5-6):263-7). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede proteger frente a la fibrosis pulmonar en un modelo de bleomicina (Zhu Y *et al*. (2010) Respir Res. 20; 11(1):34). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede suprimir la producción de factor de crecimiento de tejido conjuntivo, un mediador clave de la fibrosis, en pacientes con esclerodermia (Stratton R *et al*. (2001) J Clin Invest. 108(2):241-50). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la incidencia de úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (M. Vayssairat (1999) J Rheumatol 26:2173-2178). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la necrosis de las uñas de los dedos en lactantes con fenómeno de Renaud que no responde al tratamiento (Shouval DS *et al*. (2008) Clin Exp Rheumatol. 26(3 sup. 49):S105-7). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede reducir marcadores de activación endotelial en pacientes con esclerosis sistémica (Rehberger P *et al*. (2009) Acta Derm Venereol. 89(3):245-9). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la intensidad, frecuencia y duración de los ataques de Raynaud en pacientes con esclerosis sistémica (Torlay *et al*. (1991) Ann Rheum Dis 50, 800-804). Se ha mostrado

que un agonista del receptor IP puede mejorar la hemodinámica portal en pacientes con esclerosis sistémica y fenómeno de Raynaud (Zardi *et al.* (2006) *In vivo* 20(3):377-80). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la progresión de fibrosis pancreática en ratas Zucker obesas (Sato *et al.* (2010) *Diabetes* 59(4):1092-100).

5 Los agonistas del receptor IP dados a conocer en el presente documento proporcionan efectos antifibróticos beneficiosos a pacientes que padecen fibrosis del riñón, corazón, pulmón, piel, páncreas e hígado que puede ser idiopática o secundaria a inflamación crónica y esclerosis sistémica, por ejemplo, y no se limitan a las indicaciones descritas anteriormente.

Además, hay evidencias sustanciales de que un agonista del receptor IP puede mejorar la función renal en insuficiencia renal aguda y crónica. Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede restaurar la función renal en insuficiencia renal aguda relacionada con endotoxemia (Johannes T *et al.* (2009) *Crit Care Med.* 37(4):1423-32). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede mejorar la función renal en un modelo de lesión por isquemia/reperfusión renal (Sahsivar MO *et al.* (2009) *Shock* 32(5):498-502). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede prevenir la nefropatía inducida por agentes de contraste en pacientes con disfunción renal que se someten a cirugía cardíaca (Spargias K *et al.* (2009) *Circulation* 3; 120(18):1793-9). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede mejorar la función renal, reducir la inflamación y los cambios escleróticos del riñón en un modelo de nefropatía diabética (Watanabe M *et al.* (2009) *Am J Nephrol.* 2009; 30(1):1-11).

Los agonistas del receptor IP dados a conocer en el presente documento proporcionan una mejora beneficiosa de la función renal en pacientes con lesión renal aguda y crónica y nefropatías secundarias a agentes colorantes-de contraste, lesión por isquemia-reperfusión, inflamación sistémica y diabetes por ejemplo, y no se limitan a las indicaciones descritas anteriormente.

Hay evidencias considerables de un papel causal de la deficiencia de prostaciclina en el desarrollo de preeclampsia (Mills JL *et al.* (1999) *JAMA* 282: 356-362; Walsh SW (2004) *Prostaglandins Leukot Essent FattyAcids* 70: 223-232). Se ha mostrado que la administración de un agonista del receptor IP reduce la tensión arterial en un modelo de rata de preeclampsia (Zlatnik MG *et al.* (1999) *Am J Obstet Gynecol.* 180(5):1191-5).

Los agonistas del receptor IP dados a conocer en el presente documento proporcionan una mejora beneficiosa de la hemodinámica en pacientes con preeclampsia.

El agonista del receptor IP dado a conocer en el presente documento puede proporcionar un tratamiento beneficioso de la fibrosis quística.

30 Los agonistas del receptor IP dados a conocer en el presente documento pueden proporcionar quimioprevención. La quimioprevención es la práctica del uso de fármacos, vitaminas o complementos nutricionales para reducir el riesgo de desarrollar o tener una recidiva de cáncer. Iloprost oral (Ventavis), un análogo de prostaciclina, muestra ser prometedor como agente quimiopreventivo para cáncer de pulmón. Paul Bunn Jr. MD, que es el director ejecutivo de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, presentó datos que apoyaban la quimioprevención con agonista del receptor IP, en la 102ª Reunión Anual de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, que mostraban que mejoraba significativamente la displasia endobronquial en antiguos fumadores.

Combinaciones

40 Los compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto también son útiles como agentes coterapéuticos para su uso en combinación con segundos agentes, tales como nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO de inhalación; compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), tales como inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil; 45 estimulantes de la guanilato ciclasa independientes de NO, pero dependientes de hemo, tales como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451; activadores de la guanilato ciclasa independientes de NO y hemo, tales como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510; 50 compuestos que inhiben la elastasa neutrófila humana, tales como sivelestat o DX-890 (Reltran); compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como inhibidores de tirosina cinasa y/o serina/treonina cinasa, en particular imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib y sunitinib; compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, por ejemplo y preferiblemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina; agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende inhibidores de la agregación plaquetaria, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas; sustancias activas para reducir la tensión arterial, por ejemplo y 55 preferiblemente del grupo que comprende antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de

ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, inhibidores de aldosterona sintasa, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de Rho-cinasa y agentes diuréticos; y/o sustancias activas que modifican el metabolismo lipídico, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende agonistas de receptores del tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol, por ejemplo y preferiblemente inhibidores de HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasas, absorbentes de ácidos biliares poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteínas (a), particularmente en el tratamiento de HAP o enfermedades y trastornos tales como los mencionados anteriormente en el presente documento, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como medio de reducción de la dosificación requerida o de posibles efectos secundarios de tales fármacos.

En particular, una realización de esta invención es una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un segundo agente en la que el segundo agente es un inhibidor de PDEV o inhibidor de endopeptidasa neutra.

Los compuestos tal como se definieron en el primer aspecto o las realizaciones (i)-(vii) del primer aspecto pueden mezclarse con un segundo agente en una composición farmacéutica fija o pueden administrarse por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacológica.

Por consiguiente, la invención incluye como aspecto adicional una combinación de una actividad de receptor IP con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrano, manitol, xilitol), bloqueantes de ENaC, una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, antitusiva, antibiótica y/o de ADNasa, en la que el agonista del receptor IP y la sustancia farmacológica adicional pueden estar en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

Los antibióticos adecuados incluyen antibióticos macrólidos, por ejemplo, tobramicina (TOBIT[™]).

Las sustancias farmacológicas de ADNasa adecuadas incluyen dornasa alfa (Pulmozyme[™]), una disolución altamente purificada de desoxirribonucleasa I humana recombinante (ADNasahr), que escinde selectivamente el ADN. La dornasa alfa se usa para tratar la fibrosis quística.

Otras combinaciones útiles de agonista del receptor IP con fármacos antiinflamatorios son aquéllas con antagonistas de receptores de quimiocinas, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; antagonistas de Takeda, tales como cloruro de *N*-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5*H*-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahydro-*N,N*-dimetil-2*H*-piran-4-aminio (TAK-770); y los antagonistas de CCR-5 descritos en el documento USP 6.166.037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), el documento WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), el documento WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), los documentos WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, por ejemplo corticosteroides. Los esteroides adecuados incluyen budesonida, beclometasona (por ejemplo, dipropionato), butixocort (por ejemplo, propionato), CHF5188, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, fluticasona (por ejemplo, propionato o furoato), GSK-685698, GSK-870086, LAS40369, metilprednisolona, mometasona (por ejemplo, furoato), prednisolona, rofleponida y triamcinolona (por ejemplo, acetónido). En determinadas realizaciones preferidas el esteroide es corticosteroides de acción prolongada tales como budesonida, ciclesonida, fluticasona o mometasona.

Los segundos principio activos adecuados incluyen agonistas β_2 . Los agonistas β_2 incluyen arformoterol (por ejemplo, tartrato), albuterol/salbutamol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero R, o sal del mismo especialmente sulfato), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (por ejemplo, mesilato), carmoterol, clenbuterol, etanterol, fenoterol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero R, o sal del mismo especialmente bromhidrato), flerbuterol, formoterol (por ejemplo, racemato o diastereómero individual tal como el diastereómero R,R, o sal del mismo especialmente fumarato o fumarato dihidratado), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero R, o sal del mismo especialmente maleato, acetato o xinafoato), LAS100977, metaproterenol, milveterol (por ejemplo, clorhidrato), naminterol, olodaterol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero R, o sal del mismo especialmente clorhidrato), PF-610355, pirbuterol (por ejemplo, acetato), procaterol, reproterol, salmefamol, salmeterol (por ejemplo, racemato o enantiómero individual tal como el enantiómero R, o sal del mismo especialmente xinafoato), terbutalina (por ejemplo, sulfato) y vilanterol (o una sal del mismo especialmente trifenatato). En determinadas realizaciones preferidas el agonista β_2 es un agonista β_2 de acción ultraprolongada tal como indacaterol, o posiblemente carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 o vilanterol. En una realización preferida uno de los segundos principios activos es indacaterol (es decir (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona) o una sal del mismo. Esto es un agonista de

receptores adrenérgicos β_2 que tiene una duración de acción especialmente prolongada (es decir más de 24 horas) y un comienzo de acción corto (es decir aproximadamente 10 minutos). Este compuesto se preparó mediante los procedimientos descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 2000/75114 y WO 2005/123684. Puede formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Una sal preferida de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona es la sal de maleato. Otra sal preferida es acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Otra sal preferida es xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como aclidinio (por ejemplo, bromuro), BEA-2108 (por ejemplo, bromuro), BEA-2180 (por ejemplo, bromuro), CHF-5407, darifenacina (por ejemplo, bromuro), darotropio (por ejemplo, bromuro), glicopirrolato (por ejemplo, racemato o enantiómero individual, o sal del mismo especialmente bromuro), dexpirronio (por ejemplo, bromuro), iGSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, ipratropio (por ejemplo, bromuro), LAS35201, LAS186368, otilonio (por ejemplo, bromuro), oxitropio (por ejemplo, bromuro), oxibutinina, PF-3715455, PF-3635659, pirenzepina, revatropato (por ejemplo, bromhidrato), solifenacina (por ejemplo, succinato), SVT-40776, TD-4208, terodilina, tiotropio (por ejemplo, bromuro), tolterodina (por ejemplo, tartrato) y tropio (por ejemplo, cloruro). En determinadas realizaciones preferidas los antagonistas muscarínicos son un antagonista muscarínico de acción prolongada tal como bromuro de darotropio, glicopirrolato o bromuro de tiotropio.

Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores dobles adecuados incluyen antagonistas muscarínicos/agonistas de receptores adrenérgicos beta-2 dobles tales como GSK-961081 (por ejemplo, succinato) y los dados a conocer en los documentos USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Las sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, paracetamol, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como las dadas a conocer en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

Por consiguiente, la invención incluye como aspecto adicional una combinación de agonista del receptor IP con agentes que inhiben la fosforilación por ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3.

Por consiguiente, la invención incluye como aspecto adicional una combinación de agonista del receptor IP con segundos agentes que son inhibidores de Rho-cinasa.

Por consiguiente, la invención incluye como aspecto adicional una combinación de agonista del receptor IP con segundos agentes que son inhibidores de triptófano hidroxilasa 1 (TPH1).

Por consiguiente, la invención incluye como aspecto adicional una combinación de agonista del receptor IP con segundos agentes que son inhibidores de múltiples cinasas, tales como mesilato de imatinib, Gleevec. Imatinib funciona como inhibidor específico de varias enzimas tirosina cinasas. Ocupa el sitio activo de *TK*, conduciendo a una disminución de la actividad. Las enzimas *TK* en el organismo incluyen el receptor de insulina. Imatinib es específico para el dominio *TK* en el protooncogén Abelson, c-kit y PDGF-R (receptor de factor de crecimiento derivado de las plaquetas).

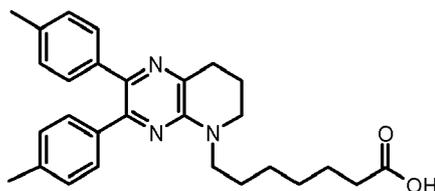
En una realización de esta invención, el agonista del receptor IP de esta invención se administra en dosis en combinación con un segundo agente activo seleccionado de inhibidores de fosfodiesterasa V, inhibidores de endopeptidasa neutra 1, inhibidores de THP1, inhibidores de múltiples cinasas, antagonista de endotelina, agente diurético, bloqueante de receptor de aldosterona y bloqueante de receptor de endotelina.

En una realización de esta invención, el agonista del receptor IP de esta invención se administra en dosis en combinación con un segundo agente activo seleccionado de inhibidores de fosfodiesterasa V, inhibidores de endopeptidasa neutra 1, inhibidores de THP1 e inhibidores de múltiples cinasas, tales como PDGFR o c-Kit.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

45 Ejemplos

Preparación de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Etapa 1: 7-(2,3-Di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

A una disolución de 2,3-di-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (producto intermedio E) (10 g, 31,7 mmol) en DCE (300 ml) se le añadió DIPEA (6,09 ml, 34,9 mmol) seguido por 7-oxoheptanoato de etilo (10,92 g, 63,4 mmol).
 5 Se agitó la mezcla a TA durante 10 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (16,80 g, 79 mmol) en porciones. Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante la noche y luego se añadió lentamente a agua (500 ml) y se agitó a TA durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. Se añadió Isolute Separtis SCX-2
 10 (resina de superintercambio catiónico de captura/liberación) (222 g, 127 mmol) a una columna y se cargó el producto con MeOH (50 ml). Se lavó la columna con MeOH (750 l) seguido por NH₃ 2 N/MeOH (1000 ml, preparado a partir de 280 ml de 7 N + 720 ml de MeOH) para proporcionar el compuesto del título. No se llevó a cabo purificación adicional;

HPLC (Agilent 1200) tR 6,38 min, método B.

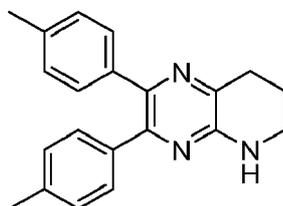
15 Etapa 2: Ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

Se disolvió 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 1) en THF (94 ml) y se añadió gota a gota hidróxido de litio monohidratado (7,79 g, 186 mmol) en agua (94 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 50°C y se agitó durante 7,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar el THF y se diluyó con agua (500 ml). Se ajustó el pH de la fase acuosa a pH 2 con HCl 1 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc
 20 (3 x 500 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se suspendió el sólido en bruto en TBME/hexano (1:1, 100 ml) y se hizo rotar en un evaporador rotatorio (sin vacío) a TA hasta que se formaron cristales. Se separó el sólido mediante filtración, se lavó con heptano (50 ml) y se secó a TA durante la noche. Se recristalizó el sólido en una mezcla caliente de EtOH (211 ml) y agua (159 ml). Tras sembrar y agitar durante 1 h a 5°C, se separaron los cristales mediante filtración y se secó el producto durante la noche a 40°C en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título;

datos de caracterización: tR = 4,54 min; [M+H]⁺ 444,4, método 10minLC_v003.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (1H, s a), 7,21(2H, d), 7,13 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,03 (2H, d), 3,57 (2H, m), 3,44 (2H, m), 2,88 (2H, t), 2,27 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,15 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,47 (2H, m), 1,36-1,25 (4H, m).

30 Preparación de 2,3-di-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (producto intermedio E)



Etapa 1: 2,3-Di-p-tolilpirido[2,3-b]pirazina

Se calentó una disolución de 1,2-di-p-toliletano-1,2-diona (disponible comercialmente) (175 g, 733 mmol) y piridin-2,3-diamina (80 g, 733 mmol) en EtOH (1609 ml) y AcOH (179 ml) a reflujo (baño a 85°C) durante 1,5 h. Se permitió
 35 que la mezcla se enriase y se concentró a vacío. Se disolvió el material en bruto en DCM (500 ml) y se filtró a través de sílice para eliminar las impurezas iniciales. Se lavó la sílice con EtOAc (2 l). Se concentraron las fases de filtrados combinadas a vacío para dar un sólido marrón. Se trituró el material en TBME/heptano 1:1 (300 ml). Se separó el sólido mediante filtración y se lavó con TBME/heptano 1:1 (200 ml) antes de secar a TA a lo largo de 2 días para proporcionar el compuesto del título como una sal de AcOH (1 eq).

40 HPLC (Agilent 1200), tR de 5,37 min, método B.

Etapa 2: 2,3-Di-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

Se trató una disolución de 2,3-di-p-tolilpirido[2,3-b]pirazina (etapa 1) (181 g, 487 mmol) en EtOH/THF (1:2, 2100 ml) con paladio al 10% sobre carbono (30 g, 28,8 mmol) y se colocó la mezcla de reacción bajo 0,1 bar de hidrógeno a TA. Tras 2 días y 4 días respectivamente, se añadieron lotes adicionales de paladio al 10% sobre carbono (10 g, 9,6 mmol, dos veces) junto con Et₃N (85 ml, 706 mmol, dos veces). Tras 7 días en total, se filtró la mezcla de reacción a través de Hyflo (material de filtro) y se lavó con THF (2,5 l en porciones). Se concentró el filtrado a vacío para dar un sólido verde/amarillo. Se trituró el sólido con TBME/heptano 1:1 (500 ml) y se filtró. Se lavó el sólido con TBME/heptano 1:1 (200 ml) para dar un sólido de color amarillo pálido que se secó durante la noche para proporcionar el compuesto del título;

10 HPLC (Agilent 1200), tR de 4,73 min, método B.

Condiciones generales

Se ejecutaron espectros de masas en sistemas de CL/EM usando ionización por electropulverización. Éstos fueron o bien combinaciones de HPLC Agilent 1100/espectrómetro de masas Micromass Platform o bien UPLC Waters Acquity con espectrómetro de masas SQD. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares mono-isotópicos. Se ejecutaron espectros de RMN en espectrómetros de RMN Bruker AVANCE 400 de acceso abierto usando ICON-RMN. Se midieron los espectros a 298K y se usó como referencia el pico de disolvente. Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no debe interpretarse que son limitaciones de la misma. Las temperaturas se facilitan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, productos intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, EM, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son las convencionales en la técnica. Si no se definen a continuación, los términos tienen su significado generalmente aceptado.

Condiciones de HPLC analítica para el método B

25 Columna: Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6x 50 mm, 1,8 μm

Temperatura de la columna: 35°C

Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,1%, B: acetonitrilo + TFA al 0,1%

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Gradiente: el 5-100% de MeCN (6 min), 100 de MeCN (1,5 min), el 100-5% de MeCN (0,5 min)

30 Condiciones de HPLC analítica para el método 10minLC v003

Columna: Waters BEH C18 50x2,1 mm, 1,7 μm

Temperatura de la columna: 50°C

Eluyentes: A: H₂O, B: acetonitrilo, conteniendo ambos TFA al 0,1%

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

35 Gradiente: 0,20 min el 5% de B; del 5% al 95% de B en 7,80 min, 1,00 min el 95% de B

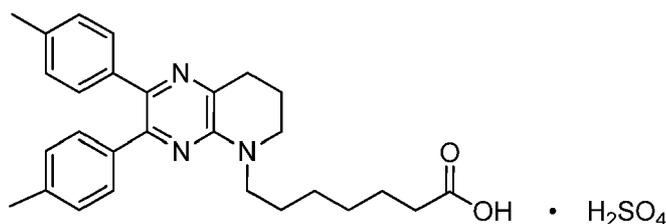
Abreviaturas

AcOH	ácido acético
a	ancho
d	doblete
DCM	diclorometano
DCE	1,2-dicloroetano
DIPEA	diisopropiletilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)

HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
TI	temperatura interna (de la mezcla en el reactor)
TC	temperatura de la camisa (temperatura del líquido en la camisa de enfriamiento/calentamiento del reactor)
CL-EM	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
MeOH	metanol
EM	espectrometría de masas
m	multiplete
min	minutos
ml	mililitro(s)
RMN	resonancia magnética nuclear
NMP	1-metil-2-pirrolidona
tR	tiempo de retención
TA	temperatura ambiente (aproximadamente 22-26°C)
s	singlete
t	triplete
TBME	metil terc-butil éter
THF	tetrahidrofurano
$W_{teórica}$	fracción de masa calculada teóricamente de los elementos respectivos basándose en la fórmula química (dada en % m/m)
W_{medida}	fracción de masa medida experimentalmente del elemento respectivo (dada en % m/m)

Ejemplo 1

Preparación de la sal de ácido sulfúrico del ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Preparación de la sal de ácido sulfúrico - Lote A

- 5 Se disolvieron 54,40 mg de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico (0,123 mmol) y 11,66 mg de ácido sulfúrico (0,117 mmol, añadido como disolución al 98%) en 1 ml de acetonitrilo caliente. Mientras se agitaba con 250 rpm, se enfrió la disolución hasta TA. Se produjo cristalización espontánea durante el enfriamiento y se obtuvo una suspensión amarilla. Se filtró la suspensión y se secó la torta de filtro a TA durante la noche. Rendimiento: 30 mg de polvo amarillo.
- 10 Preparación de la sal de ácido sulfúrico - Lote B
- 15 Se suspendieron 700 mg (1,578 mmol) de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico en 8 ml de acetona en un matraz de cuatro bocas de 50 ml con agitador de paletas a TA y se calentaron a una TI de 40°C, TC de 60°C (pH 5). Se añadieron 157 mg (1,578 mmol) de ácido sulfúrico al 98% (pH 1, disolución transparente de color amarillo intenso). Se enfrió la disolución transparente hasta TA a lo largo de 30 min. Tuvo lugar cristalización espontánea y rápidamente a 40°C. Se agitó la suspensión a TA durante la noche (16 h). Se obtuvo una suspensión de color amarillo intenso. Se filtró la suspensión a TA usando un filtro de vidrio (filtración rápida, duración: <0,5 min) y se lavó la torta de filtro con 3 x 1,0 ml de acetona pura. Se secó la torta de filtro húmeda hasta sequedad en un horno de secado en dos etapas: en primer lugar, a TA durante la noche (16 h) y, después de eso, a 50°C durante la noche (16 h). Rendimiento: 812 mg de polvo amarillo.
- 20 Patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal del lote B

Se registró un patrón de difracción de polvo de rayos x en un difractómetro Bruker™ D8 usando radiación de $\text{CuK}\alpha$. El patrón de difracción de rayos X así determinado se muestra en la figura 1 y se representa en la tabla 1A a continuación mediante las líneas de reflexión e intensidades de las líneas más importantes.

TABLA 1A

Ángulo [2-Theta°]	Valor de d [Angstrom]	Intensidad[%]
-------------------	-----------------------	---------------

Ángulo [2-Theta°]	Valor de d [Angstrom]	Intensidad[%]
5,8	15,15493	29
6,8	12,94921	100
9,4	9,36791	59
13,7	6,45750	19
16,8	5,27041	31
17,0	5,19691	34
17,7	5,00591	17
18,4	4,80930	31
19,5	4,54719	19
20,7	4,28743	25
22,1	4,02451	78
22,6	3,93143	27
23,5	3,77811	18
24,3	3,66109	22
25,0	3,55941	22
26,4	3,37394	19
26,7	3,33865	17
27,5	3,24543	19
28,2	3,16425	16
31,6	2,83061	16

Análisis elemental de la sal del lote B

Los resultados del análisis elemental se facilitan en la tabla 1B a continuación. Contenido en agua (valoración de Karl-Fischer): < 0,2% m/m

TABLA 1B

Elemento	W _{teórica} [% m/m]	W _{medida} [% m/m]
C	62,09	61,90
H	6,51	6,61
N	7,76	7,70
S	5,92	5,72
O	62,09	17,80

- 5 Los datos experimentales se correspondían bien con las expectativas para la fórmula estequiométrica $C_{28}H_{33}N_3O_2 \cdot H_2SO_4$.

Punto de fusión de la sal del lote B

Medido en un aparato de punto de fusión de Büchi: -190°C (determinación visual)

pH de una disolución/suspensión al 1% en agua: 1,78 (24,4°C)

- 10 Se trató una mezcla de 10 mg de sal y 1 ml de agua durante aproximadamente 5 min con ultrasonidos. Después de eso, se agitó la mezcla durante una hora a TA seguido por medición del pH.

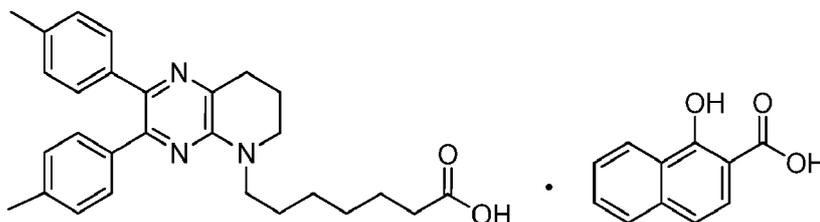
Datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC)

- 15 Se midieron los datos usando un instrumento de DSC Diamond de Perkin Elmer. Se realizó la preparación de la muestra en un crisol de aluminio con microorificios. Se aplicó una velocidad de calentamiento de 20 K/min y se calentó la muestra desde 30 hasta 210°C. La curva de DSC muestra algunos acontecimientos previos a la fusión que pueden atribuirse probablemente a un comportamiento polimórfico de la sal de ácido sulfúrico. A continuación se facilita una interpretación de los acontecimientos térmicos.

- 20 La primera endoterma doble con una temperatura de comienzo de 141,3°C corresponde a una fusión (parcial) de la muestra que se caracteriza por el XRPD facilitado en la figura 1. La siguiente exoterma posterior (temperatura de comienzo de 153,5°C) representa probablemente la recristalización de una forma cristalina más estable que se funde finalmente a 190,0°C (temperatura de comienzo de la endoterma de fusión final).

Ejemplo 2

Preparación de la sal de ácido xinafoico del ácido (7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Preparación de la sal de ácido xinafoico - Lote A

- 5 Se disolvieron 45,50 mg de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico (0,103 mmol) y 18,58 mg de ácido 1-hidroxi-2-naftoico (0,097 mmol) en 1 ml de acetonitrilo caliente. Mientras se agitaba con 250 rpm, se enfrió la disolución hasta TA. Se produjo cristalización espontánea durante el enfriamiento y se obtuvo una suspensión amarilla. Se filtró la suspensión y se secó la torta de filtro a TA durante la noche. Rendimiento: 50 mg de polvo amarillo.

Preparación de la sal de ácido xinafoico - Lote B

- 10 Se suspendieron 600 mg (1,353 mmol) de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico en 8 ml de acetonitrilo y 1 ml de acetona en un matraz de cuatro bocas de 50 ml con agitador de paletas a TA y se calentó y disolvió a una TI de 50°C, TC de 65°C (pH 5). Se añadieron 260 mg (1,353 mmol) de ácido xinafoico (pH 3, disolución transparente). Se enfrió la disolución transparente hasta TA a lo largo de 30 min (tuvo lugar cristalización a una TI de 43°C) y entonces se agitó a TA durante la noche (16 h). Se obtuvo una suspensión amarilla. Se filtró la suspensión a TA usando un filtro de vidrio (filtración rápida, duración: < 0,5 min) y se lavó la torta de filtro con 3 x 1,0 ml de acetonitrilo puro. Se secó la torta de filtro húmeda resultante hasta sequedad en un horno de secado a TA durante la noche (16 h). Rendimiento: 709 mg polvo amarillo.

Patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal de ácido xinafoico del lote B

- 20 Se registró un patrón de difracción de polvo de rayos x en un difractómetro Bruker™ D8 usando radiación de CuK α . El patrón de difracción de rayos X así determinado se muestra en la figura 2 y se representa en la tabla 2A a continuación mediante las líneas de reflexión e intensidades de las líneas más importantes.

TABLA 2A

Ángulo [2-Theta°]	Valor de d [Angstrom]	Intensidad[%]
4,1	21,59159	15
6,5	13,54085	42
8,2	10,83561	17
9,8	8,99261	44
11,1	7,93208	58
13,2	6,70069	14
16,4	5,40275	30
16,9	5,25749	73
18,0	4,92360	59
18,3	4,83870	25
18,5	4,78748	18
18,8	4,71687	13
19,2	4,62547	34
19,5	4,54879	31
19,8	4,48858	41
20,1	4,41533	35
20,7	4,29502	49
21,0	4,22564	36
21,9	4,04780	100
22,3	3,98336	57
22,7	3,91795	18
23,8	3,74177	25
24,5	3,63050	21
24,9	3,56760	48

Ángulo [2-Theta°]	Valor de d [Angstrom]	Intensidad[%]
25,6	3,48139	17
26,2	3,39982	57
26,6	3,34736	44
27,7	3,21607	30
28,5	3,12457	17
29,0	3,07297	15
30,5	2,92594	16
31,5	2,84205	26
34,0	2,63707	20
39,2	2,29747	20

Análisis elemental de la sal de ácido xinafoico del lote B

Los resultados del análisis elemental se facilitan en la tabla 2B a continuación. Contenido en agua (valoración de Karl-Fischer): < 0,2% m/m

TABLA 2B

Elemento	Wteórica [% m/m]	Wmedida [% m/m]
C	74,15	73,75
H	6,54	6,49
N	6,65	6,69
O	12,66	12,74

- 5 Los datos experimentales se correspondían bien con las expectativas para la fórmula estequiométrica $C_{28}H_{33}N_3O_2 \cdot C_{11}H_8O_3$.

Punto de fusión de la sal de ácido xinafoico del lote B

Medido en un aparato de punto de fusión de Büchi: $-153^{\circ}C$ (determinación visual)

pH de una disolución/suspensión al 1% en agua: 6,46 ($24,5^{\circ}C$)

- 10 Se trató una mezcla de 10 mg de sal y 1 ml de agua durante aproximadamente 5 min con ultrasonidos. Después de eso, se agitó la mezcla durante una hora a TA seguido por medición del pH.

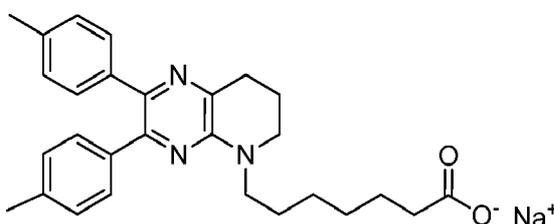
Datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC):

- 15 Se midieron los datos usando un instrumento de DSC Diamond de Perkin Elmer. Se realizó la preparación de la muestra en un crisol de aluminio con microorificios. Se aplicó una velocidad de calentamiento de 20 K/min y se calentó la muestra desde 30 hasta $175^{\circ}C$. La curva de DSC muestra algunos acontecimientos previos a la fusión que pueden atribuirse probablemente a un comportamiento polimórfico de la sal de ácido xinafoico. La primera endoterma con una temperatura de comienzo de $143,7^{\circ}C$ corresponde a una fusión (parcial) de la muestra que se caracteriza por el XRPD facilitado en la figura 2. La siguiente exoterma posterior (temperatura de comienzo de $147,1^{\circ}C$) representa probablemente la recristalización de una forma cristalina más estable que finalmente se funde a $153,5^{\circ}C$ (temperatura de comienzo de endoterma de fusión final).

Los datos de SC-XRD (difracción de rayos X de monocristal) mostraron que la sal de xinafoato es un cocrystal y no una sal (sin transferencia de protones).

Ejemplo 3

Preparación de la sal de sodio del ácido (7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Preparación de la sal de sodio - Lote A

5 Se disolvieron 54,70 mg de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico (0,114 mmol) y 14,48 mg de hidróxido de sodio (0,114 mmol, añadido como disolución al 30% en agua) en 1 ml de acetonitrilo caliente. Mientras se agitaba con 250 rpm, se enfrió la disolución hasta TA. Se produjo cristalización espontánea durante el enfriamiento y se obtuvo una suspensión blanca. Se filtró la suspensión a TA y se secó la torta de filtro a TA durante la noche. Rendimiento: 48 mg de polvo blanco.

Preparación de la sal de sodio - Lote B

10 Se suspendieron 800 mg (1,804 mmol) de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico en 8 ml de acetonitrilo y 1,5 ml de acetona en un matraz de cuatro bocas de 50 ml con agitador de paletas a TA y se calentaron a una TI de 55°C, TC de 70°C (pH 5). Se añadieron 241 mg (1,804 mmol) de NaOH al 30% (pH 10, disolución transparente). Se enfrió la disolución hasta TA a lo largo de 30 min y tuvo lugar cristalización rápidamente durante el enfriamiento dando como resultado una suspensión muy espesa. Se diluyó la suspensión con 4 ml de acetonitrilo y se agitó a TA durante la noche (16 h). Se obtuvo una suspensión de color blanco grisáceo muy espesa.
15 Se filtró la suspensión a TA usando un filtro de vidrio (filtración lenta pero buena, duración: < 3 min) y se lavó la torta de filtro con 3 x 3,0 ml de acetonitrilo puro. Se secó la torta de filtro húmeda hasta sequedad en un horno de secado a TA durante la noche (16 h). Rendimiento: 810 mg de polvo blanco.

Patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal de sodio del lote B

20 Se registró un patrón de difracción de polvo de rayos x en un difractorómetro Bruker™ D8 usando radiación de CuK α . El patrón de difracción de rayos X así determinado se muestra en la figura 3 y se representa en la tabla 3A a continuación mediante las líneas de reflexión e intensidades de las líneas más importantes.

TABLA 3A

Ángulo [2-Theta°]	Valor de d [Angstrom]	Intensidad[%]
3,6	24,76048	21
5,8	15,29105	18
7,1	12,41300	22
8,7	10,18755	18
9,3	9,51795	100
9,8	9,03500	17
12,8	6,88567	13
15,2	5,83606	13
16,4	5,38580	16
16,9	5,23665	26
17,4	5,08948	29
17,8	4,97591	39
18,6	4,75516	54
18,9	4,68256	42
19,4	4,56045	39
20,2	4,39926	44
20,5	4,32902	38
21,5	4,12556	39
22,1	4,02497	62
23,2	3,83538	36
23,7	3,74884	27
24,6	3,62295	45
25,0	3,56547	34

Análisis elemental de la sal de sodio del lote B

Los resultados del análisis elemental se facilitan en la tabla 3B a continuación. Contenido en agua (valoración de Karl-Fischer): 2,8% m/m

25

TABLA 3B

Elemento	W _{teórica} [% m/m]	W _{medida} [% m/m]
C	70,23	69,83
H	7,05	7,25

Elemento	W _{teórica} [% m/m]	W _{medida} [% m/m]
N	8,77	8,95
O	9,15	9,15
Na	4,80	4,65

Los datos experimentales se correspondían bien con las expectativas para la fórmula estequiométrica C₂₈H₃₂N₃O₂Na considerando un contenido en agua adicional del 2,8%.

Punto de fusión de la sal de sodio del lote B

Medido en un aparato de punto de fusión de Büchi: -272°C (determinación visual)

5 pH de una disolución/suspensión al 1% en agua: 9,16 (24,3°C)

Se trató una mezcla de 10 mg de sal y 1 ml de agua durante aproximadamente 5 min con ultrasonidos. Después de eso, se agitó la mezcla durante una hora a TA seguido por medición del pH.

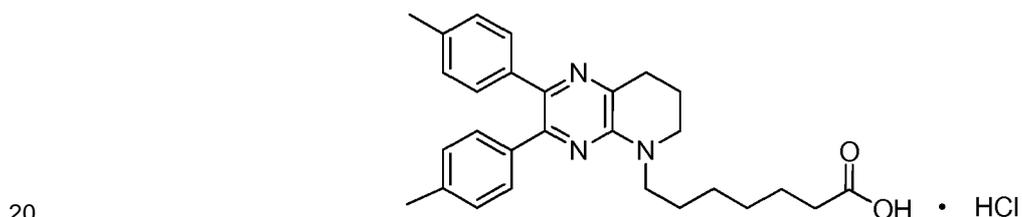
Datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC):

10 Se midieron los datos usando un instrumento de DSC Diamond de Perkin Elmer. Se realizó la preparación de la muestra en un crisol de aluminio con microorificios. Se aplicó una velocidad de calentamiento de 20 K/min y se calentó la muestra desde 30 hasta 290°C. La curva de DSC muestra algunos acontecimientos previos a la fusión que pueden atribuirse probablemente a un comportamiento polimórfico de la sal de sodio.

15 La primera endoterma con una temperatura de comienzo de 136,7°C corresponde a una fusión (parcial) de la muestra que se caracteriza por el XRPD facilitado en la figura 3. La siguiente exoterma posterior (temperatura de comienzo de 148,6°C) representa probablemente la recristalización de una forma cristalina más estable que se funde finalmente a 220,3°C (temperatura de comienzo de endoterma de fusión final).

Ejemplo 4

Preparación de la sal de cloruro de hidrógeno del ácido (7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Preparación de la sal de cloruro de hidrógeno - Lote A

25 Se disolvieron 56,00 mg de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico (0,126 mmol) y 11,82 mg de ácido clorhídrico (0,120 mmol, añadido como disolución al 37% en agua) en 1 ml de acetonitrilo caliente. Mientras se agitaba con 250 rpm, se enfrió la disolución hasta TA. Se evaporó la disolución transparente resultante a TA y se disolvió el residuo en 1 ml de diisopropil éter caliente. Mientras se agitaba con 250 rpm, se enfrió la disolución hasta TA y se observó precipitación. Se filtró la suspensión resultante y se secó la torta de filtro a TA durante la noche. Rendimiento: 44 mg de polvo amarillo.

Preparación de la sal de cloruro de hidrógeno - Lote B

30 Etapa 1: Se disolvieron 150,20 mg de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico (0,339 mmol) y 33,37 mg de ácido clorhídrico (0,339 mmol, añadido como disolución al 37% en agua) en 2-3 ml de metanol caliente. Se evaporó la disolución. Se añadieron 0,10 ml de acetona al residuo sólido y se calentó la mezcla hasta 55°C. Se obtuvo una disolución transparente y se enfrió hasta TA. Se sembró la disolución con material del lote A y se convirtió en una suspensión durante la agitación.

35 Etapa 2: Se suspendieron 800 mg (1,804 mmol) de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico en 8 ml de acetona en un matraz de cuatro bocas de 50 ml con agitador de paletas a TA y se calentaron a una TI de 45°C, TC de 60°C (pH 5) y se añadieron 180 mg (1,804 mmol) de HCl al 37% (pH 1,

- 5 disolución transparente de color amarillo intenso). Se enfrió la disolución transparente hasta TA a lo largo de 30 min y se llevó a cabo la siembra a una TI de 30°C con la suspensión obtenida en la etapa 1. Tuvo lugar cristalización rápidamente y se realizó agitación adicional de la mezcla a TA durante la noche (16 h) dando como resultado una suspensión amarilla. Se filtró la suspensión a TA usando un filtro de vidrio (filtración rápida, duración: < 0,5 min) y se lavó la torta de filtro con 3 x 1,0 ml de acetona pura. Se secó la torta de filtro húmeda hasta sequedad en un horno de secado a TA durante la noche (16 h). Rendimiento: 693 mg de polvo de color amarillo intenso.

Patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal de cloruro de hidrógeno del lote B

- 10 Se registró un patrón de difracción de polvo de rayos x en un difractorómetro Bruker™ D8 usando radiación de CuK α . El patrón de difracción de rayos X así determinado se muestra en la figura 4 y se representa en la tabla 4A a continuación mediante las líneas de reflexión e intensidades de las líneas más importantes.

TABLA 4A

Ángulo [2-Theta°]	Valor de d [Angstrom]	Intensidad [%]
7,7	11,40681	31
9,5	9,28896	20
15,9	5,57297	11
16,2	5,47587	13
17,2	5,15241	10
18,3	4,83356	14
18,8	4,71985	100
19,1	4,63678	60
19,8	4,48560	25
20,2	4,38747	14
22,6	3,93323	18
23,1	3,85245	90
23,5	3,77877	57
24,4	3,64399	17
24,6	3,61400	21
25,4	3,50649	15
25,7	3,45769	29
26,6	3,35463	30
27,5	3,23665	20
28,0	3,18357	16
30,6	2,92309	29
32,6	2,74797	24
37,7	2,38142	16
39,3	2,28914	16

Análisis elemental de la sal de cloruro de hidrógeno del lote B

Los resultados del análisis elemental se facilitan en la tabla 4B a continuación. Contenido en agua (valoración de Karl-Fischer): < 0,2% m/m

15

TABLA 4B

Elemento	W _{teórica} [% m/m]	W _{medida} [% m/m]
C	70,06	69,91
H	7,14	7,10
N	8,75	8,77
O	6,66	6,91
Cl	7,39	7,32

Los datos experimentales se correspondían bien con las expectativas para la fórmula estequiométrica C₂₈H₃₃N₃O₂ · HCl.

Punto de fusión de la sal de cloruro de hidrógeno del lote B

Medido en un aparato de punto de fusión de Büchi: -153°C (determinación visual)

pH de una disolución/suspensión al 1% en agua: 2,3 (25,2°C)

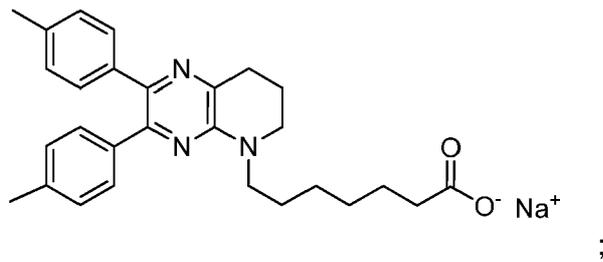
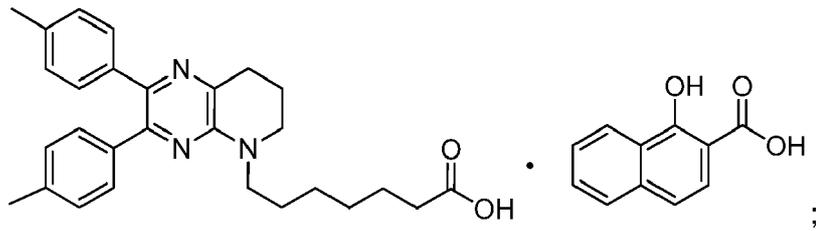
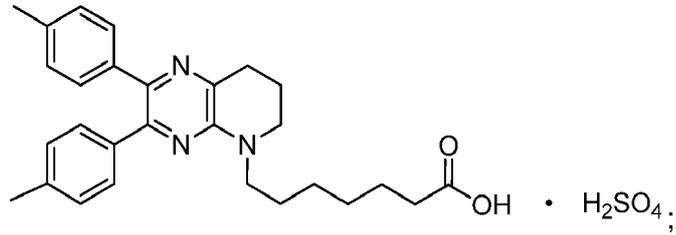
Se trató una mezcla de 10 mg de sal y 1 ml de agua durante aproximadamente 5 min con ultrasonidos. Después de eso, se agitó la mezcla durante una hora a TA seguido por medición del pH.

Datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC):

- 5 Se midieron los datos usando un instrumento de DSC Diamond de Perkin Elmer. Se realizó la preparación de la muestra en un crisol de aluminio con microorificios. Se aplicó una velocidad de calentamiento de 20 K/min y se calentó la muestra desde 30 hasta 175°C. La curva de DSC muestra una endoterma previa a la fusión (temperatura de comienzo de 94,8°C) que puede atribuirse probablemente a una transición de fases sólido-sólido polimórfica de la sal de HCl. La segunda endoterma (temperatura de comienzo de 147,3°C) está relacionada con la fusión de la muestra.
- 10

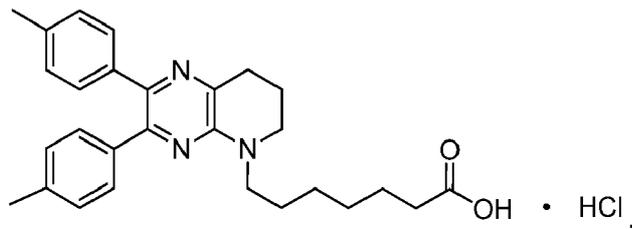
REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en



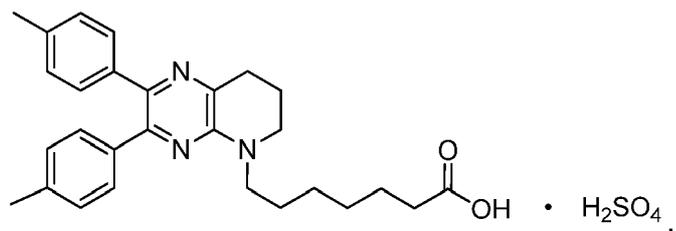
5

y



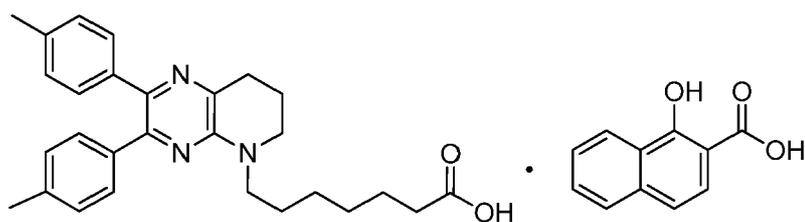
2. Compuesto según la reivindicación 1, que está en forma cristalina

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que es

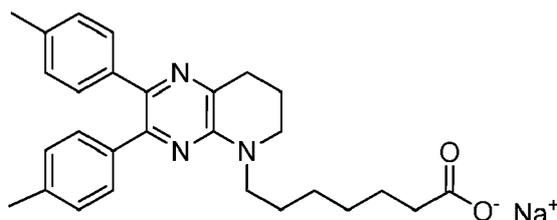


10

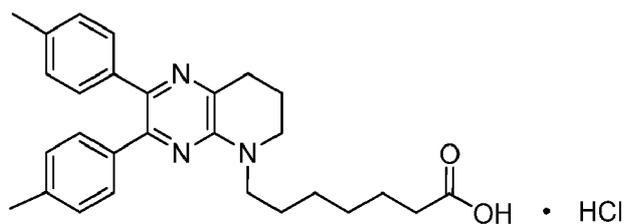
4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que es



5. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que es



6. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que es



5

7. Compuesto según la reivindicación 3, que está en forma cristalina y tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el patrón de difracción de rayos X del mismo: 6,8°, 9,4° y 22,1°.

8. Compuesto según la reivindicación 4, que está en forma cristalina y tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el patrón de difracción de rayos X del mismo: 11,1°, 16,9°, 18,0°, 21,9°, 22,3° y 26,2°.

10 9. Compuesto según la reivindicación 5, que está en forma cristalina y tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el patrón de difracción de rayos X del mismo: 9,3°, 18,6° y 22,1°.

10. Compuesto según la reivindicación 6, que está en forma cristalina y tiene las siguientes líneas de difracción características (2θ) en el patrón de difracción de rayos X del mismo: 18,8°, 19,1°, 23,1° y 23,5°.

15 11. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende además uno, dos o tres principio activos adicionales.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 ó 12, que está en forma inhalable.

20 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

15. Dispositivo de inhalación que contiene y está adaptado para administrar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 mediante administración pulmonar.

16. Dispositivo de inhalación que contiene y está adaptado para administrar una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 mediante administración pulmonar.

25

Fig. 1

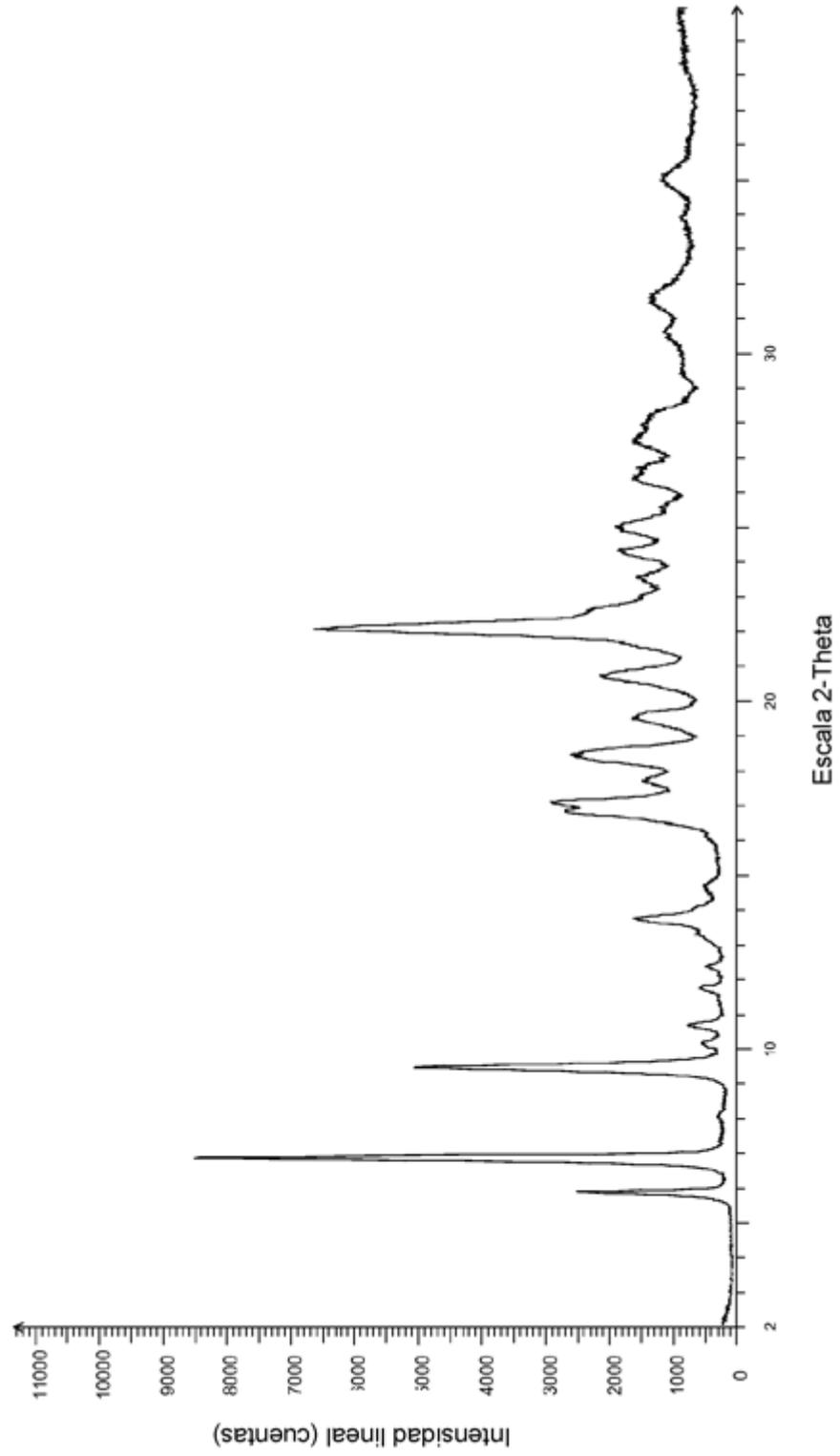


Fig. 2

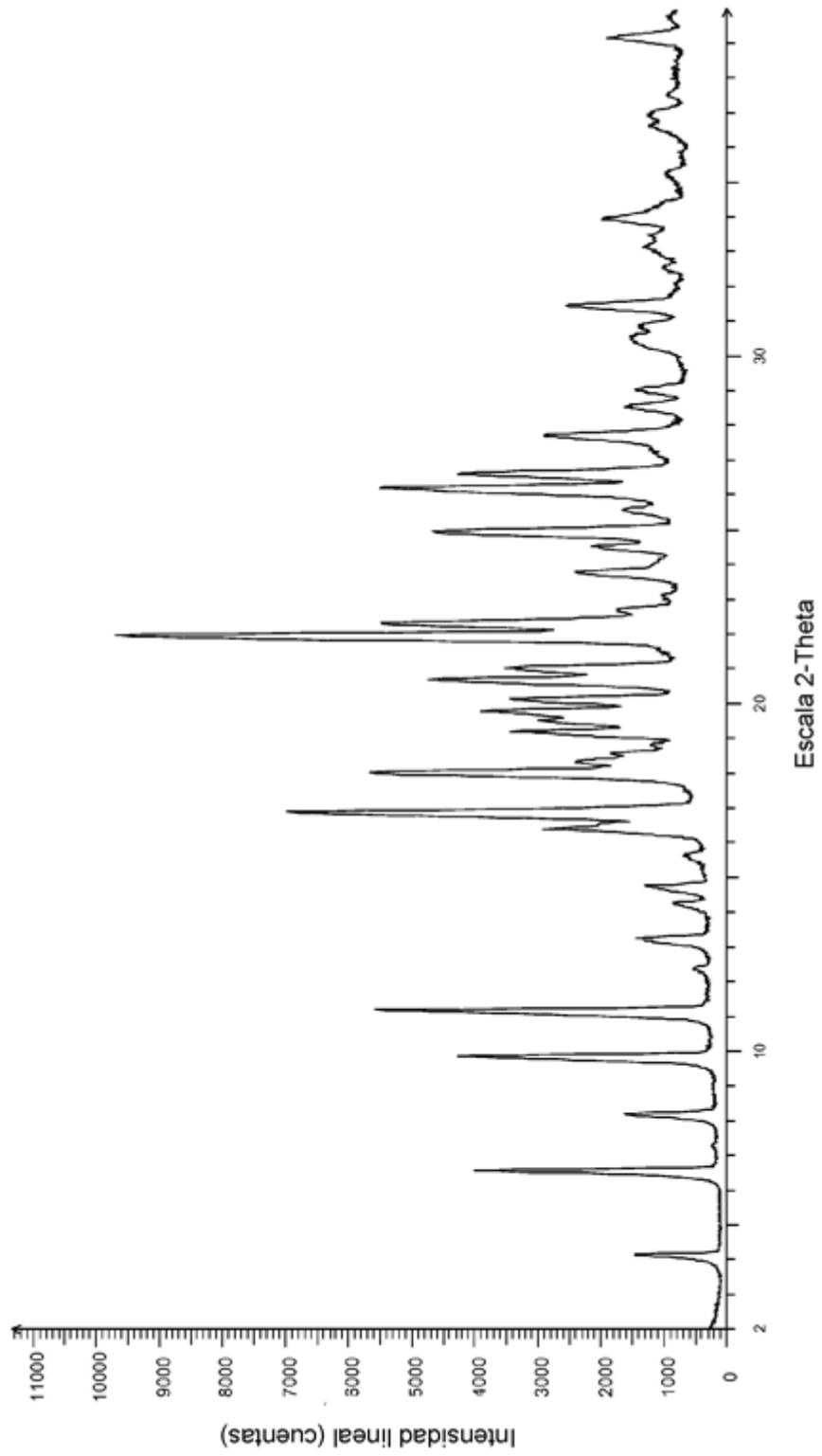


Fig. 3

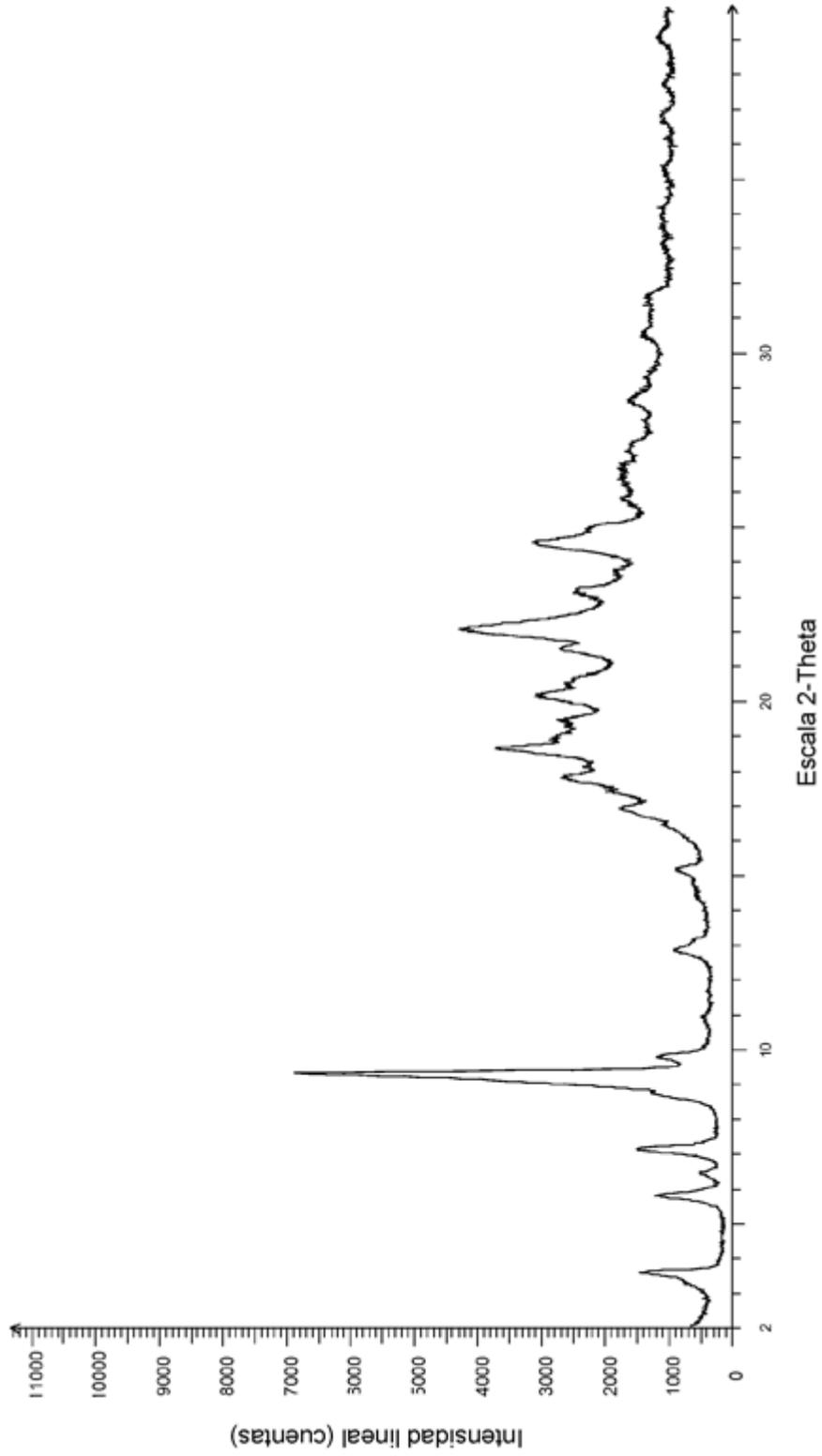


Fig. 4

