

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 826**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (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 13705578 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2802589**

54 Título: **Pirroles fusionados como agonistas del receptor IP para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (PAH) y trastornos relacionados**

30 Prioridad:

13.01.2012 US 201261586546 P

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

07.04.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEBLANC, CATHERINE y
ADCOCK, CLAIRE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 565 826 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

Pirroles fusionados como agonistas del receptor IP para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (PAH) y trastornos relacionados.

Antecedentes de la invención

- 5 La prostaciclina (o PGI₂) es un elemento de la familia de moléculas de lípidos conocidas como eicosanoides. Es un vasodilador potente, agente antiproliferativo, anti-trombótico que media sus efectos como un agonista del receptor IP. El receptor IP es un receptor acoplado a la proteína G que, luego de activación mediante prostaciclina, estimula la formación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). La prostaciclina contrareacciona con la actividad vasoconstrictora y protrombótica de endotelina.
- 10 La hipertensión arterial pulmonar (PAH) es una enfermedad que amenaza la vida caracterizada por una vasculopatía pulmonar progresiva que conduce a hipertrofia ventricular derecha. La administración exógena de un agonista del receptor IP se ha vuelto una estrategia importante en el tratamiento de PAH. (Véase, 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 El análogo de prostaciclina epoprostenol (flolan) es por lo menos tan efectivo como trasplante en términos de supervivencia. A pesar de esto, no se utiliza como terapia de primera línea debido a problemas de tolerabilidad significativa, conveniencia y costes. En lugar, los pacientes con PAH frecuentemente se tratan primero con antagonistas del receptor endotelina (por ejemplo bosentan) y/o inhibidores PDE5 (por ejemplo sildenafil), que son mejor tolerados pero tienen eficacia limitada. Se utilizan análogos de prostaciclina principalmente como tratamiento complementario cuando la severidad de la enfermedad avanza y la tolerabilidad y conveniencia se convierte en un problema menor.

25 Los dos problemas clave evitan que los análogos de prostaciclina actuales se utilicen como terapia de primera línea en PAH. En primer lugar, son muy inestables con una vida útil extremadamente corta, que significa que se pueden infundir constantemente por medio de un catéter intravenoso permanente (i.v.) que es inconveniente para el paciente y también asociado con un riesgo significativo de infección y sepsis. En segundo lugar, se asocian con efectos colaterales significativos que incluyen náusea, dolor de mandíbula, cefalea y otros efectos colaterales asociados con hipotensión sistémica.

30 Una solución para estos problemas es el iloprost, que está disponible como formulación nebulizada que tiene problemas reducidos de tolerabilidad, pero la vida útil corta resulta en un régimen de dosificación diario de 6-9 veces. Más recientemente, los investigadores hacen esfuerzos para generar agonistas del receptor IP oralmente disponibles, estables. Estos ligandos mejorarían la conveniencia y cumplimiento del paciente, pero se requieren altos niveles de fármaco sistémico para lograr efectos farmacodinámicos en el pulmón; de esta forma, generando posiblemente efectos colaterales similares a aquellos observados con flolan i.v.

35 La presente invención describe agonistas del receptor IP altamente selectivos, estables, que son adecuados para suministro oral e inhalado. La presente invención ofrece una mejora significativa sobre los análogos prostaciclina existentes y permite su uso en pacientes menos severos. En la adición, se ha mostrado la activación a largo plazo del receptor IP para revertir el remodelamiento asociado con PAH; por lo tanto, la intervención más temprana con la presente invención puede tener efectos significativos sobre evolución de la enfermedad y potencialmente pueden mostrar reversión.

45 Adicionalmente, la investigación farmacéutica tiene interés considerable en desarrollar agonistas del receptor IP para el tratamiento de fibrosis pulmonar. Se ha mostrado que ratones deficientes de IP son más susceptibles a fibrosis de pulmón inducida por bleomicina que los animales tipo natural (Lovgren AK et al. (2006) *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 291:L144-56), y el agonista del receptor IP iloprost aumenta la supervivencia en ratones tratados con bleomicina (Zhu et al (2010) *Respir Res.* 11(1):34).

50 Adicionalmente, se ha mostrado que la señalización del IP receptor ejerce efectos beneficiosos en condiciones fibróticas de diversos órganos en modelos de animal y en pacientes. Se muestran los beneficios del agonista de receptor IP para fibrosis del corazón, pulmón, piel, páncreas e hígado, y en esclerosis sistémica. (Gayraud M (2007) *Joint Bone Spine.* 74(1):e1-8; Hirata Y et al (2009) *Biomed Pharmacother.* 63(10):781-6; Kaneshige T et al (2007) *J Vet Med Sci.* 69(12):1271-6; Sahsivar MO et al (2009) *Shock* 32(5):498-502; Sato N et al (2010) *Diabetes* 59(4):1092-100; Shouval DS et al (2008) *Clin Exp Rheumatol.* 26 (Suppl 49):S105-7; Spargias K et al (2009) *Circulation.* 120(18):1793-9; Stratton R et al (2001) *J Clin Invest.* 108(2):241-50; Takenaka M et al (2009) *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 80(5-6):263-7; Watanabe M et al (2009) *Am J Nephrol.* 30(1):1-11; Yano T et al (2005) *Am J Pathol.* 166(5): 1333-42; Zardi EM et al (2007) *Expert Opin Biol Ther.* 7(6):785-90; Zardi EM et al

(2006) In Vivo 20(3):377-80; Rehberger P et al (2009) Acta Derm Venereol. 89(3):245-9). Pueden ocurrir condiciones fibróticas en la mayoría de órganos secundarios para indicaciones de inflamación crónica a través del cuerpo y probablemente comparten causas comunes. Por lo tanto, los agentes antifibróticos tales como agonistas del receptor de la presente invención son de beneficio potencial en todas las indicaciones que se asocian con remodelamiento de tejido fibrótico.

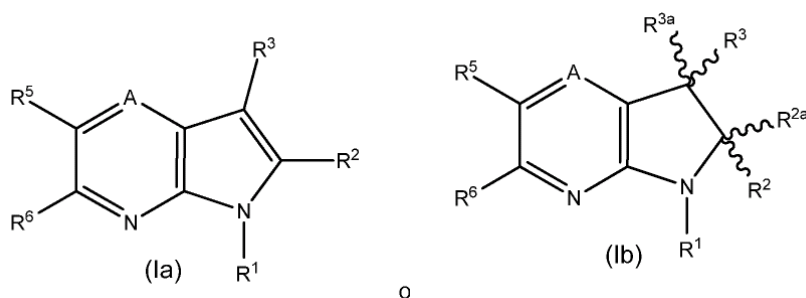
5

Se presenta interés considerable en desarrollar agonistas del receptor IP para uso en el tratamiento de otras enfermedades, tales como aterotrombosis, preeclampsia. Es altamente desarrollar agonistas inhalados, estables del receptor IP, que mejora la administración de PAH.

La invención pertenece a compuestos, métodos para utilizarlos, y el uso de los mismos como se describe aquí. Ejemplos de los compuestos de la invención incluyen los compuestos de acuerdo con cualquiera de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos de los ejemplos.

10

En un primer aspecto, se proporciona un compuesto representado por la fórmula



o

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

15 A es N o CR¹;

R¹ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R¹ se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; -(alquilo C₂-C₄)-NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇; o

R¹ es -X-Y; o

20 R¹ es -W-R⁷-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R² se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; alcoxi C₁-C₄; -(alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇; o

25 R² es -X-Y; o

R² es -W-R⁷-X-Y; o

R² es -S(O)₂-X-Y; o

R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

30 R^{2a} se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; y cicloalquilo C₃-C₇; o

R² y R^{2a} tomados juntos son oxo;

en donde uno de R^1 y R^2 es $-X-Y$, $-W-R^7-X-Y$, $-S(O)_2-X-Y$; o $-S(O)_2-W-R^7-X-Y$;

5 R^3 se selecciona independientemente de H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 o cicloalquilo C_3-C_7 ; -OH; OR'; $-(alquilo\ C_0-C_4)-NR^{19}R^{21}$; CN; halógeno; $-(alquilo\ C_0-C_4)-arilo\ C_6-C_{14}$; $-(alquilo\ C_0-C_4)-heteroarilo$ de 4 a 14 miembros; $-C(=O)H$; $-C(=O)OH$; $-C(=O)NR^{19}R^{21}$ y cicloalquilo C_3-C_7 , en donde el arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógenos y haloalquilo C_1-C_4 ;

R^{3a} se selecciona de H; alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 o cicloalquilo C_3-C_7 ; y cicloalquilo C_3-C_7 ; o

R^3 y R^{3a} tomados juntos son oxo;

10 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de $-(alquilo\ C_0-C_4)-arilo\ C_6-C_{14}$ y $-(alquilo\ C_0-C_4)-heteroarilo$ de 4 a 14 miembros, en donde el arilo y heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Z;

W es alquileo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

X es alquileo C_1-C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

15 Y es carboxi, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , tetrazolilo, $-C(=O)NR^{19}R^{21}$ o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es fenilo, bencilo o $-NR^{19}R^{21}$;

q es 0, 1 o 2;

R^7 es una unidad estructural divalente representada por $-O-$, $-S-$, $-NHC(O)-$, $-CH_2=CH_2-$, $-arilo\ C_6-C_{14}-D-$; $-heterociclilo$ de 3 a 14 miembros- D-, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O, S, NH o no está presente;

20 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2 , alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_4 , $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19} , OR^{19} , oxo, CN, NO_2 , halógeno
25 o a heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R^{18} es independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;

30 R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 ; cicloalquilo C_3-C_8 ; alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 ; $-(alquilo\ C_1-C_4)-carboxi$; $(alquilo\ C_0-C_4)-arilo$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno; $(alquilo\ C_0-C_4)-heterociclilo$ de 3 a 14 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C_1-C_6 y $C(O)alquilo\ C_1-C_6$; $(alquilo\ C_0-C_4)-O-arilo$ opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y halógeno; y $(alquilo\ C_0-C_4)-O-heterociclilo$ de 3 a 14 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido por
35 uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 o $C(O)alquilo\ C_1-C_6$; en donde los grupos alquilo se sustituyen opcionalmente por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C_1-C_4 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHalquilo\ C_1-C_6$ o $C(O)N(alquilo\ C_1-C_6)_2$; o

40 R^{19} y R^{21} juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, el heterociclilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; $S(O)_2-arilo$; $S(O)_2-alquilo\ C_1-C_6$; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C_1-C_4 ; y $C(O)Oalquilo\ C_1-C_6$, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo por sí mismos se sustituyen opcionalmente por alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 .

45 Diversas realizaciones de la invención se describen aquí. Se reconocerá que las características específicas en cada realización se pueden combinar con otras características específicas para proporcionar realizaciones adicionales.

Definiciones

Los términos utilizados en la especificación tienen los siguientes significados:

“Opcionalmente sustituidos” significa que el grupo mencionado se puede sustituir en una o más posiciones mediante uno cualquiera o cualquiera combinación de los radicales listados adelante.

5 “Opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z” denota que el grupo relevante puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de los grupos incluidos dentro de la definición de Z. Sin embargo, en donde se presentan dos o más sustituyentes del grupo Z, estos pueden ser iguales o diferentes.

“Halo” o “halógeno”, como se utiliza aquí, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

10 “Alquilo C₁-C₈”, como se utiliza aquí, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, luego la definición se tiene que modificar de acuerdo con lo anterior, tal como “Alquilo C₁-C₄” representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.

15 “Alcoxi C₁-C₈”, como se utiliza aquí, denota alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, luego la definición se tiene que modificar de acuerdo con lo anterior, tal como “Alcoxi C₁-C₄” representará metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.

20 “Haloalquilo C₁-C₄”, como se utiliza aquí, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono con por lo menos un hidrógeno sustituido con un halógeno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, luego la definición se tiene que modificar de acuerdo con lo anterior, tal como “Haloalquilo C₁-C₄” representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butil y tert-butil que tiene por lo menos un hidrógeno sustituido con halógeno, tal como en donde el halógeno es flúor: CF₃CF₂-, (CF₃)₂CH-, CH₃-CF₂-, CF₃CF₂-, CF₃, CF₂H-, CF₃CF₂CHCF₃ o CF₃CF₂CF₂CF₂-.

El término “alquileno” es un alquileno recto o ramificado (cadena alquilo divalente) que tiene 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, y octametileno.

25 “Cicloalquilo C₃-C₁₅”, como se utiliza aquí, denota un grupo carboxíclico que tiene 3- a 15-átomos de carbono del anillo que se satura o parcialmente se satura, tal como cicloalquilo C₃-C₈. Ejemplos de grupos carboxílicos C₃-C₁₅ incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptil o ciclooctil o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclonoilono que incluye indanilo y indenilo y biciclodecilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆, luego la definición se tiene que modificar de acuerdo con lo anterior.

30 “Ariilo” o “grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅”, como se utiliza aquí, denota un grupo aromático que tiene 6- a 15-átomos de carbono del anillo. Ejemplos de grupos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₅ incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, bencenotriilo, naftilo, naftileno, naftalenitriilo o antileno. Si un número diferente de átomos de carbono se especifica, tal como C₁₀, luego la definición se tiene que modificar de acuerdo con lo anterior.

35 “Heterociclilo de 4 a 8 miembros”, “heterociclilo de 5 a 6 miembros”, “heterociclilo de 3 a 10 miembros”, “heterociclilo de 3 a 14 miembros”, “heterociclilo de 4 a 14 miembros” y “heterociclilo de 5 a 14 miembros”, se refiere, respectivamente, anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, 5 a 6 miembros, 3 a 10 miembros, 3 a 14 miembros, 4 a 14 miembros y 5 a 14 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo de anillo seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser saturado, parcialmente saturado o insaturado (aromático). El heterociclilo incluye grupos de único anillo, grupos de anillo fusionado y grupos puenteados. Ejemplos de dicho heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, thiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolino, triazina, oxazina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirran, tetrahidropirran, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2,3-dihidrobencofurano o tiazol.

45 “Heteroarilo” es un subgrupo de heterociclilo, en donde es completamente insaturado (aromático). Ejemplos de dichos grupos son piridina y pirazina.

El término “hidroxi” o “hidroxil” incluye grupos con un -OH.

50 El término “heteroátomo” incluye átomos de cualquier elemento diferente a carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. En una realización, “heteroátomo” incluye nitrógeno, azufre y oxígeno.

El término "carboxi" se refiere a ácido carboxílico.

El término "alcoxicarboxi" se refiere a un éster.

El término "carbamoilo" es $-C(O)NH_2$. Los términos "monoalquilcarbamoilo" y "dialquilcarbamoilo" son carbamoilo, en donde el hidrógeno o hidrógenos en el nitrógeno se sustituyen con alquilo C_1-C_8 como se describió anteriormente.

5 En una realización (i) del primer aspecto,

en donde uno de R^1 y R^2 es $-X-Y$, $-W-R^7-X-Y$, $-S(O)_2-X-Y$; o $-S(O)_2-W-R^7-X-Y$;

W es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

X es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

10 Y es carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , tetrazolilo, $-C(=O)NR^{19}R^{21}$ o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es fenilo, bencilo o $-NR^{19}R^{21}$;

q es 2;

R^7 es una unidad estructural divalente representada por -arilo $C_6-C_{14}-D-$; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O; y

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 .

15 En una realización (ii) del primer aspecto,

en donde uno de R^1 y R^2 es $-X-Y$ o $-W-R^7-X-Y$;

W es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

X es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

20 Y es carboxi, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , tetrazolilo, $-C(=O)NR^{19}R^{21}$ o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es fenilo, bencilo o $-NR^{19}R^{21}$;

q es 2;

R^7 es una unidad estructural divalente representada por -arilo $C_6-C_{14}-D-$; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O; y

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 .

25 En una realización (iii) del primer aspecto,

uno de R^1 y R^2 es $-X-Y$ o $-W-R^7-X-Y$;

W es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

X es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

Y es $-C(O)OH$; y

30 R^7 es una unidad estructural divalente representada por -arilo $C_6-C_{14}-D-$; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O.

En una realización (iv) del primer aspecto,

uno de R^1 y R^2 es $-(CH_2)_m-C(O)OR$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR$;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

n es 0, 1, 2 o 3;

Rⁿ es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R⁷ es una unidad estructural divalente representada por -arilo C₆-C₁₄-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O.

5 En una realización (v) del primer aspecto,

uno de R¹ y R² es -(CH₂)_m-C(O)ORⁿ;

m es 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

Rⁿ es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

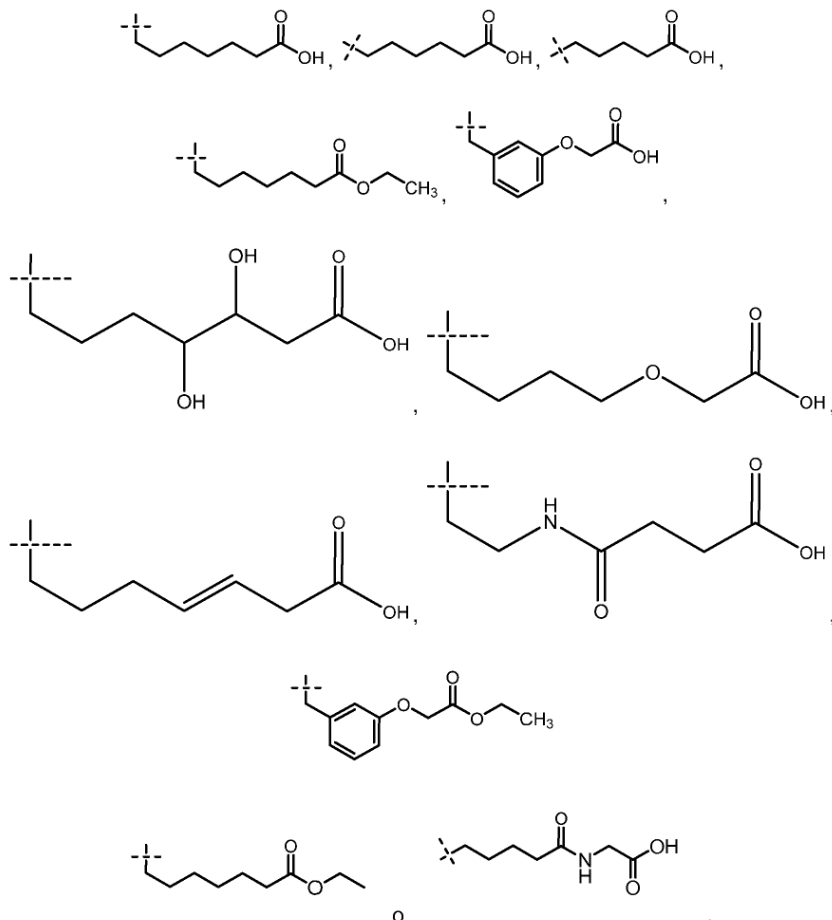
En una realización (vi) del primer aspecto,

10 uno de R¹ y R² es -(CH₂)_m-C(O)ORⁿ;

Rⁿ es H; y

m es 4, 5 o 6.

En una realización (vii) del primer aspecto, uno de R¹ y R² es



15 En una realización (viii) del primer aspecto,

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, OH, o ORⁿ; R^{2a} es H; o

R² y R^{2a} juntos son oxo;

R' es H, alquilo C₁-C₄.

En una realización (ix) del primer aspecto,

5 R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, OH, o OR'.

En una realización (x) del primer aspecto,

R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, o cicloalquilo C₃-C₇.

En una realización (xi) del primer aspecto,

R² es H.

10 En una realización (xii) del primer aspecto,

R³ y R^{3a} se seleccionan independientemente de H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o OH; -C(=O)H y OH; o

R³ y R^{3a} tomados juntos son oxo.

En una realización (xiii) del primer aspecto,

15 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el heteroarilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el arilo y heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Z.

En una realización (xiv) del primer aspecto,

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de fenil; 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo,

20 en donde el fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo cada uno se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Z.

En una realización (xv) del primer aspecto,

25 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH₂; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; NR¹⁹R²¹; C(O)OR¹⁹; C(O)R¹⁹; SR¹⁹; o19; CN; NO₂; y halógeno.

En una realización (xvi) del primer aspecto,

30 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de fenil opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH₂; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y halógeno.

En una realización (xvii) del primer aspecto,

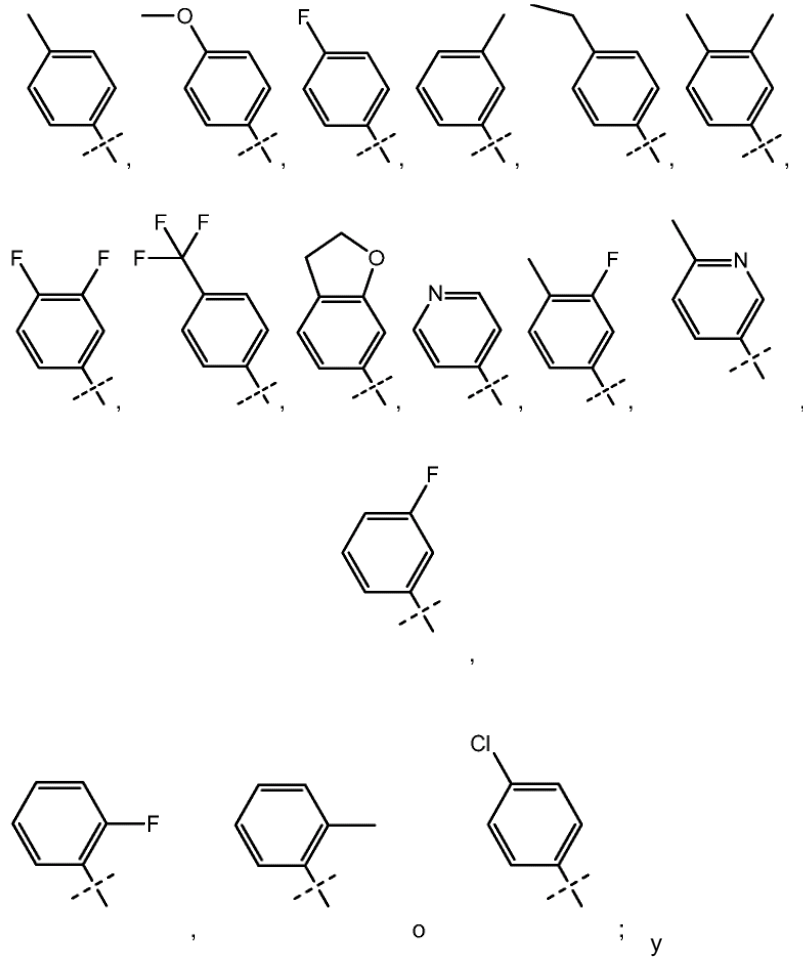
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de fenil opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₄ o halógeno, y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

En una realización (xviii) del primer aspecto,

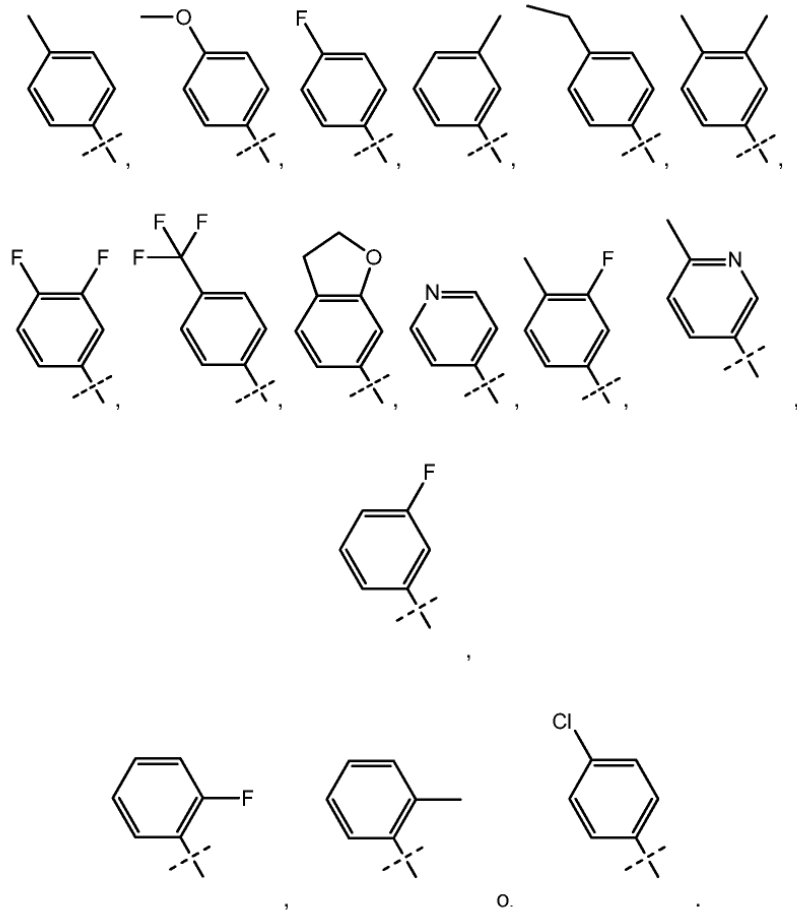
35 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de fenilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi o halógeno.

En una realización (ixx) del primer aspecto,

R⁵ es



R⁶ es

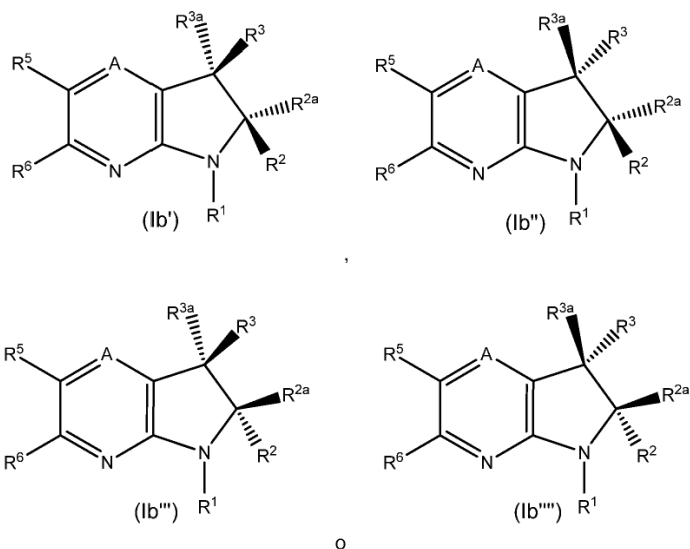


En una realización (xx) del primer aspecto, A es N.

En una realización (xxi) del primer aspecto, A es CR'.

En una realización (xxii) del primer aspecto, R' es H.

5 En una realización (xxiii) del primer aspecto, formula Ib tiene la siguiente estereoquímica:



- En una realización (xxiv) del primer aspecto, el compuesto se selecciona de
- ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- ácido 7-(6-isopropil-2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- 5 7-(6-iso propil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il) heptanoato de etilo;
- etil éster de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- ácido 7-(7-formil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(7-(hidroximetil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 10 7-(7-(hidroximetil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- 7-(7-((isopropilamino)metil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- ácido 7-(7-((isopropilamino)metil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-metoxi-2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- 7-(2,3-di-p-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- 15 ácido 5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-pentanoico;
- ácido 2-(5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)pentanamido)acético;
- ácido 7-(6-metil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-difenil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2-(4-metoxi-fenil)-3-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 20 ácido 7-(2,3-bis(4-clorofenil)-6-ciclopropil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-m-tolil-5H-pirrol [2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-3-(4-etilfenil)-2-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-3-(4-metoxifenil)-2-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 25 ácido 7-(6-ciclopropil-3-(m-tolil)-2-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2-(m-tolil)-3-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-(2-Hidroxietil)-2,3-dip-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico; ácido 5-(6-Ciclopropil-2,3-dip-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)pentanoico;
- ácido 6-(6-Ciclopropil-2,3-dip-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)hexanoico;
- 30 ácido 7-(7-(Metoximetil)-2,3-dip-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico; ácido 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(2,3-Dip-tolil-6-(trifluorometil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico; y

ácido 7-(6,7-Dietil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto como se define en el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define en cualquier parte aquí para uso como un medicamento.

Se ha mostrado que la activación del receptor IP tiene un efecto beneficioso o trata las siguientes enfermedades o trastornos:

PAH seleccionados de: PAH idiopático; PAH familiar; PAH asociada con enfermedad vascular por colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis, y dermatomiositis; PAH asociada con enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: defecto séptico auricular (ASD), defecto séptico ventricular (VSD) y conducto arterial persistente en un individuo; PAH asociado con hipertensión portal; PAH asociado con infección por VIH; PAH asociado con ingesta de un fármaco o toxina; PAH asociado con telangiectasia hemorrágica hereditaria; PAH asociado con esplenectomía; PAH asociado con afectación capilar o venosa significativa; PAH asociado con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD); y PAH asociado con hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH); fenómeno de Raynaud, que incluye enfermedad de Raynaud y síndrome de Raynaud; enfermedades fibróticas, que incluyen fibrosis pulmonar, esclerosis sistémica/escleroderma, fibrosis hepática/cirrosis, fibrosis renal; enfermedades trombóticas asociadas con agregación de plaqueta excesiva, enfermedad de arteria coronaria, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, isquemia-lesión por reperfusión, 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 ocular con presión intraocular anormal, hipertensión, preeclampsia, inflamación, profilaxis contra efectos colaterales indeseados de COX-1, COX-2 e inhibidores COX no selectivo, soriasis, artritis soriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerativa, isquemia-lesión por reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsia y trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD).

Por lo tanto, en un tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto como se define en el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente.

En una realización del tercer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto como se define en el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de PAH como se describió anteriormente.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto como se define en el primer aspecto y en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

Una realización del cuarto aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se define en el primer aspecto y en cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de PAH seleccionado de: PAH idiopático; PAH familiar; PAH asociado con enfermedad vascular por colágeno seleccionados de: escleroderma, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis, y dermatomiositis; PAH asociado con enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: defecto séptico auricular (ASD), defecto séptico ventricular (VSD) y conducto arterial persistente en un individuo; PAH asociado con hipertensión portal; PAH asociado con infección por VIH; PAH asociado con ingesta de un fármaco o toxina; PAH asociado con telangiectasia hemorrágica hereditaria; PAH asociado con esplenectomía; PAH asociado con afectación capilar o venosa significativa; PAH asociado con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD); y PAH asociado con hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

Otras afecciones o enfermedades mediadas por el receptor IP se seleccionan de agregación de plaquetas, enfermedad de arteria coronaria, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, isquemia-lesión por reperfusión, 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 ocular con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, soriasis, artritis soriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerativa, isquemia-lesión por reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsia y trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD).

A través de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra “comprenden”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, cabe que entender que implica la inclusión de un entero o etapa indicada o grupo de enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

5 Como se utiliza aquí, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la actividad biológica y propiedades de los compuestos de esta invención y, que son normalmente no biológicamente o de otra forma indeseables. En muchos casos, los compuestos como se definen en el primer aspecto son capaces de formar sales ácidas y/o base por virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

10 Se pueden formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, chorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hippurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogen fosfato/dihidrogen fosfato, poligalacturonato, propionato, stearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato trifluoroacetato y xinafoato.

15 Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

20 Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico y sulfosalicílico.

Las sales de adición bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases orgánicas o inorgánicas.

25 Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan de sales de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; particularmente las sales adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

30 Las bases orgánicas de los que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, las aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se presentan en forma natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto progenitor, una unidad estructural básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. De manera general, dichas sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como Na, Ca, Mg, o K hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares), o al hacer reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. De manera general, el uso del medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetona o acetoneitrilo es deseable, en donde es practicable. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y in “Handbook de Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Adicionalmente, los compuestos como se definen en el primer aspecto, que incluye sus sales, también se puede obtener en la forma de sus hidratos, o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización.

45 Los compuestos como se define en el primer aspecto que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o receptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocrystal adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de los compuestos como se define en el primer aspecto mediante procedimientos de formación de cocrystal conocidos. Dichos procedimientos incluyen molido, calentamiento, cosublimación, cofusión, o poner en contacto los compuestos de la solución como se define en el primer aspecto con el formador de cocrystal bajo condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de esta manera. Los formadores de cocrystal adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona adicionalmente cocristales que comprenden un compuesto de cómo se define en el primer aspecto.

Como se utiliza aquí, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereo isoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluyen isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que imágenes de espejo no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los “diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral se puede especificar por *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatorio) que puede hacer girar la luz polarizada plana en longitud de onda de la línea D de sodio. Determinados compuestos descritos aquí contienen uno o más ejes o centros asimétricos y de esta forma pueden surgir enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. La presente invención significa que incluye todos dichos isómeros posibles, que incluyen mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (*R*)- y (*S*)- ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis*- o *trans*-. Todas las formas tautoméricas pretenden ser incluidas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) del compuesto de la presente invención puede estar presente racémico o enantioméricamente enriquecido, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R*, *S*). En determinadas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene por lo menos 50 % de exceso enantiomérico, por lo menos 60 % de exceso enantiomérico, por lo menos 70 % de exceso enantiomérico, por lo menos 80 % de exceso enantiomérico, por lo menos 90 % de exceso enantiomérico, por lo menos 95 % de exceso enantiomérico, o por lo menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes de átomos con enlaces insaturados, si son posibles, pueden estar presentes en forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*).

De acuerdo con lo anterior, como se utiliza aquí un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los isómeros posibles, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómero ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar sobre la base de las diferencias fisiológicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos puros o sustancialmente puros o isómeros ópticos, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con una base o ácido ópticamente activo, y que libera el compuesto básico o ácido ópticamente activo. En particular, una unidad estructural básica de esta forma se puede emplear para resolver los compuestos como se define en el primer aspecto en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O*, *O'*-*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Debido a que los compuestos como se define en el primer aspecto se pretenden utilizar en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que cada uno se proporcionan preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo por lo menos 60% puro, más adecuadamente por lo menos 75% puro y preferiblemente por lo menos 85%, especialmente por lo menos 98% puro (% son en peso por base de peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener por lo menos 1 %, más adecuadamente por lo menos 5% y preferiblemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención.

Los compuestos como se define en el primer aspecto se obtienen en forma libre o como una sal de los mismos.

Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos como se define en el primer aspecto también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas dipolares.

Cualquier fórmula dada aquí pretende representar formas no marcadas así como también formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras descritas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos como se define en el primer aspecto incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tal como ²H,

^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos isotópicamente marcados como se define aquí, por ejemplo aquellos en los cuales están presentes isótopos radioactivos, tal como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Dichos compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de formación de imágenes o detección, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de un único fotón (SPECT) que incluye ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para los estudios PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y profármacos de los mismos de manera general se pueden preparar al llevar a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas adelante al sustituir un reactivo isotópicamente marcada fácilmente disponible para un reactivo no isotópicamente marcado.

Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumenta los requerimientos de dosificación reducida o vida útil in vivo o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto como se define en el primer aspecto. La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, se pueden definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza aquí significa la relación entre la abundancia isotrópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

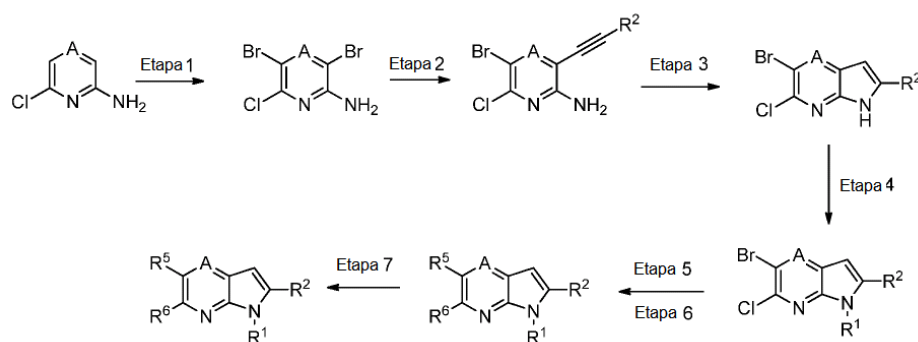
Los compuestos isotópicamente marcados como se define en el primer aspecto de manera general se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos que acompañan y Preparaciones utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Síntesis

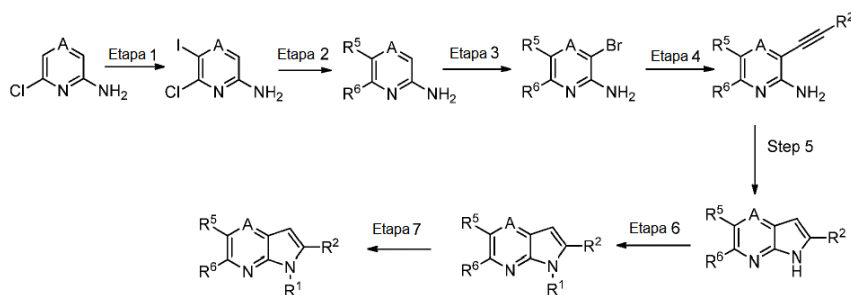
De manera general, los compuestos de acuerdo con Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden sintetizar mediante las rutas descritas en los Esquemas 1-5 y los Ejemplos.

Esquema 1



El esquema empieza con una Etapa 1 bromación. La etapa 2 es un acoplamiento Sonogashira. La Etapa 3 es una ciclización. La etapa 4 es una alquilación. Las etapas 5 y 6 son reacciones Suzuki posteriores. La Etapa 7 es una hidrólisis de éster si se requiere. A, R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se define en la realización 1 de las cláusulas consistorias.

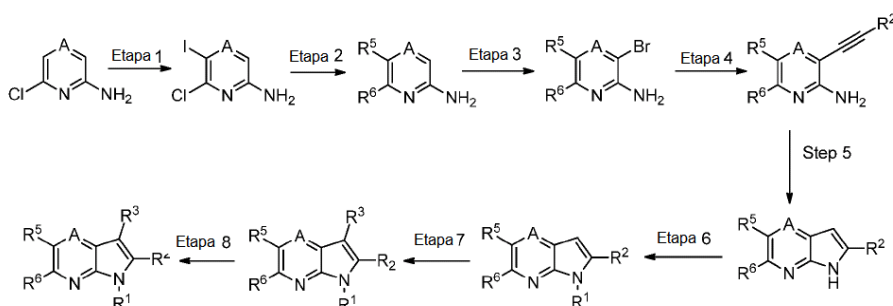
Esquema 2:



El esquema 2 empieza con una Etapa 1 yodación. La etapa 2 es un acoplamiento Suzuki. La etapa 3 es una bromación. La etapa 4 es un acoplamiento Sonogashira. La Etapa 5 es una ciclización. La etapa 6 es un alquilación. La etapa 7 es una hidrólisis de éster si se requiere. A, R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se define en realización 1 de las cláusulas consistorias.

5

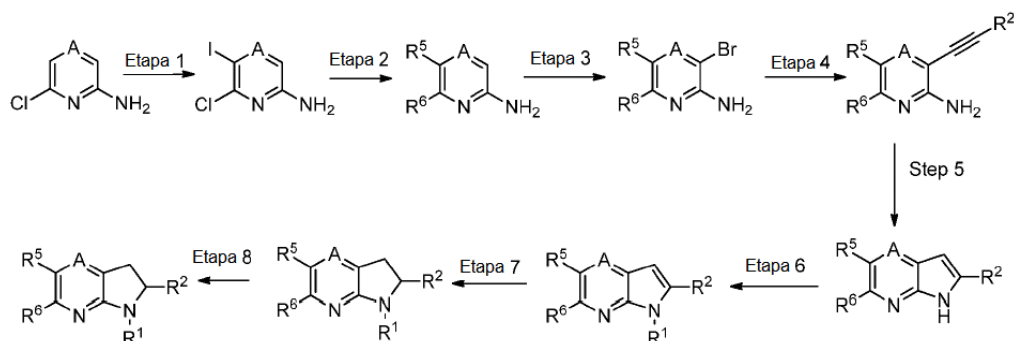
Esquema 3:



El esquema 3 empieza con una Etapa 1 yodación. La Etapa 2 es un acoplamiento Suzuki. La Etapa 3 es una bromación. La Etapa 4 es un acoplamiento Sonogashira. La Etapa 5 es una ciclización. La Etapa 6 es una alquilación. La Etapa 7 es una formilación Vilsmeier seguido por aminación reductiva; o oxidación y luego acoplamiento; o reducción seguido por una alquilación si se requiere; o bromación seguido por una alquilación, o acoplamiento suzuki o Grignard, la Etapa 8 es un éster de hidrólisis si se requiere. A, R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ son como se definió en realización 1 de las cláusulas consistorias.

10

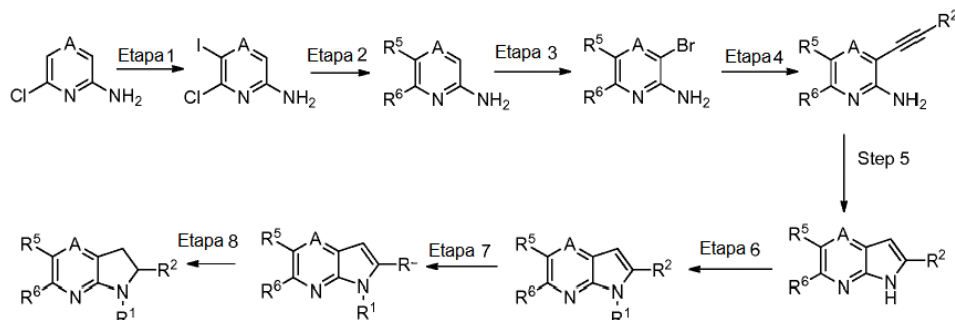
Esquema 4:



15

El esquema 4 empieza con una Etapa 1 yodación. La Etapa 2 es un acoplamiento Suzuki. La Etapa 3 es una bromación. La Etapa 4 es un acoplamiento Sonogashira. La Etapa 5 es una ciclización. La Etapa 6 es una alquilación. La Etapa 7 es una hidrogenación, la Etapa 8 es un éster de hidrólisis si se requiere.

Esquema 5:



El Esquema 5 empieza con una Etapa 1 yodación. La Etapa 2 es un acoplamiento Suzuki. La Etapa 3 es una bromación. La Etapa 4 es un acoplamiento Sonogashira. La Etapa 5 es una ciclización. La Etapa 6 es una alquilación. La Etapa 7 es un éster de hidrólisis si se requiere. La Etapa 8 es una bromación (NBS) seguido por hidrogenación.

El experto apreciará que las rutas sintéticas generales detalladas anteriormente muestran reacciones comunes para transformar los materiales de partida según se requiera. Las condiciones de reacción específicas no se proporcionan, pero estas se conocen bien por aquellos expertos en la técnica y condiciones apropiadas consideradas por estar dentro del conocimiento general común del experto.

Los materiales de partida son los compuestos comercialmente disponibles o los compuestos conocidos y se pueden preparar a partir de los procedimientos descritos en la técnica de química orgánica.

Los compuestos como se definen en el primer aspecto, en forma libre, se pueden convertir en forma de sal, y viceversa, en una forma convencional comprendida por aquellos expertos en la técnica. Los compuestos en forma de sal o libre se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para cristalización. Los compuestos como se define en el primer aspecto se pueden recuperar de las mezclas de reacción y se purifican en una forma convencional. Los isómeros, tal como estereoisómeros, se pueden obtener en una forma convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccional o síntesis asimétrica de materiales de partida asimétricamente sustituidos de forma correspondiente, por ejemplo, ópticamente activos.

Los compuestos como se define en el primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden preparar, por ejemplo, utilizando las reacciones y técnicas descritas adelante y en los Ejemplos. Las reacciones se pueden realizar en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se afectan. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que la síntesis orgánica de la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto algunas veces requerirá un juicio para modificar el orden de etapas sintéticas o seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro con el propósito de obtener el compuesto de la invención deseado.

Los diversos sustituyentes en los intermedios sintéticos y productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores adecuados donde se requiere como lo entiende el experto en la técnica, o en formas precursoras que se pueden elaborar finalmente en sus formas finales mediante métodos familiares para un experto en la técnica. Los sustituyentes también se pueden agregar a diversas etapas a través de la secuencia sintética o después de terminación de la secuencia sintética. En muchos casos, se pueden utilizar manipulaciones de grupo funcional utilizadas comúnmente para transformar un intermedio en otro intermedio, o un compuesto como se define en el primer aspecto en otro compuesto como se define en el primer aspecto. Ejemplos de dichas manipulaciones son conversión de un éster o una cetona a un alcohol; conversión de un éster a una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchos otros. Los sustituyentes también se pueden agregar utilizando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Dichas manipulaciones se conocen bien en la técnica, y muchos trabajos de referencia resumen los procedimientos y métodos para dichas manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan ejemplos y referencias a la literatura primaria de síntesis orgánica para muchas manipulaciones del grupo funcional, así como también otras transformaciones comúnmente utilizadas en la técnica de la síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración principal en la planeación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección razonable del grupo protector utilizado para protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se pueden seleccionar múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula de tal

manera que cada uno de estos grupos protectores se pueden retirar sin el retiro de otros grupos protectores en la misma molécula, o diversos grupos protectores se pueden retirar utilizando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una reseña autorizada que describe muchas alternativas para el practicante capacitado es Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 4ta Edición (2006).

5 Actividad Farmacológica

Los compuestos descritos aquí activan el receptor IP y son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, y en el alivio de los síntomas de los mismos. Sin limitación, estos incluyen los siguientes:

Hipertensión arterial pulmonar (PAH)

El PAH tiene una patobiología multifactorial. La vasoconstricción, remodelamiento de la pared del vaso pulmonar, y trombosis contribuyen a aumento de la resistencia vascular pulmonar en PAH (Humbert et al, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43:13S- 24S.). Los compuestos como se definen en el primer aspecto descrito aquí son útiles en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (PAH) y síntomas de los mismos. Se entenderá que el PAH abarca las siguientes formas de hipertensión arterial pulmonar descritas en la clasificación clínica de la Organización Mundial de la Salud en 2003 (WHO) de hipertensión arterial pulmonar: PAH idiopático (BPAH); PAH familiar (FPAH); PAH asociado con otras afecciones (APAH), tal como PAH asociado con enfermedad vascular por colágeno, PAH asociado con derivaciones sistémicas congénitas a pulmonares, PAH asociado con hipertensión portal, PAH asociado con infección HTV, PAH asociado con fármacos o toxinas, o PAH asociado con otros; y PAH asociado con afectación capilar o venosa significativa. PAH idiopático se refiere a PAH de causa indeterminada. PAH familiar se refiere a PAH para el que se sospecha o documenta transmisión hereditaria. PAH asociado con enfermedad vascular por colágeno se deberá entender que abarca el PAH asociado con escleroderma, PAH asociado con síndrome de CREST (calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilidad, y telangiectasias), PAH asociado con lupus eritematoso sistémico (SLE), PAH asociado con artritis reumatoide, PAH asociado con arteritis de Takayasu, PAH asociado con polimiositis, y PAH asociado con dermatomiositis. Se deberá entender que el PAH asociado con derivaciones sistémicas congénitas a pulmonares abarca el PAH asociado con defecto séptico auricular (ASD), PAH asociado con defecto séptico ventricular (VSD) y PAH asociado con conducto arterial persistente.

El PAH asociado con fármacos o toxinas se deberá entender que abarca el PAH asociado con ingesta de aminorex, PAH asociado con ingesta de un compuesto fenfluramina (por ejemplo, PAH asociado con ingesta de fenfluramina o PAH asociado con ingesta de dexfenfluramina), PAH asociado con ingesta de determinados aceites tóxicos (por ejemplo, PAH asociado con ingesta de aceite de semilla de colza), PAH asociado con ingesta de alcaloides pirrolizidina (por ejemplo, PAH asociado con ingesta de té de arbusto) y PAH asociado con ingesta de monocrotalina. PAH asociado con otros entenderá que abarca el PAH asociado con un trastorno de tiroides, PAH asociado con enfermedad de almacenamiento de glucógeno, PAH asociado con enfermedad de Gaucher, PAH asociado con telangiectasia hemorrágica hereditaria, PAH asociado con una hemoglobinopatía, PAH asociado con un trastorno mieloproliferativo, y PAH asociado con esplenectomía. PAH asociado con afectación capilar o venosa significativa se entenderá que abarca el PAH asociado con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD) y PAH asociado con hemangiomas capilar pulmonar (PCH). (Véase, 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.).

La evidencia para la asociación de PAH con escleroderma y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en PAH se da por Badesch et al (Badesch et al, *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132:425-434). La evidencia para la asociación de PAH con las enfermedades vasculares por colágeno mezclada con enfermedad de tejido conector (MCTD), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren y síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en PAH se da por Humbert et al. (*Eur. Respir. J.*, 1999, 13:1351-1356). La evidencia para la asociación de PAH con síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en PAH se da por Miwa et al. (*Int. Heart J.*, 2007, 48:417-422). La evidencia para la asociación de PAH con SLE y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en PAH se da por Robbins et al (*Chest*, 2000, 117:14-18). La evidencia para la asociación de PAH con infección por VIH y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en PAH se da por Aguilar et al. (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162:1846-1850). La evidencia para la asociación de PAH con defectos cardíacos congénitos (que incluye ASD, VSD y conducto arterial persistente) y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en PAH se da por Rosenzweig et al. (*Circulation*, 1999, 99:1858-1865).

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

Los síntomas de PAH incluyen disnea, angina, síncope y edema (McLaughlin et al., *Circulation*, 2006, 114:1417-1431). Los compuestos como se definen en el primer aspecto descrito aquí son útiles en el tratamiento de síntomas de PAH.

Terapias Antiplaqueta (Afecciones relacionadas con agregación de plaquetas)

- 5 Los agentes antiplaqueta (antiplaquetas) se prescriben para una variedad de afecciones. Por ejemplo, en enfermedad de arteria coronaria se utilizan para ayudar a evitar infarto del miocardio o apoplejía en pacientes que están en riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos obstructivos (por ejemplo, trombosis coronaria).

10 En un infarto del miocardio, el músculo cardíaco no recibe suficiente sangre enriquecida con oxígeno como resultado de un bloqueo en los vasos sanguíneos coronarios. Si se toma mientras que un ataque está en progreso o inmediatamente después de esto (preferiblemente dentro de 30 min), las antiplaquetas pueden reducir el daño al corazón.

15 Un ataque isquémico transitorio ("TIA" o "mini -apoplejía") es una breve interrupción de flujo de oxígeno al cerebro debido al flujo sanguíneo reducido a través de las arterias, usualmente debido a un coágulo sanguíneo que obstruye. Se ha encontrado que los fármacos antiplaqueta son efectivos en evitar los TIA. La angina es un dolor de pecho temporal y frecuentemente recurrente, presión o incomodidad provocada por flujo sanguíneo rico en oxígeno inadecuado (isquemia) a algunas partes del corazón. En pacientes con angina, la terapia antiplaquetaria puede reducir los efectos de angina y el riesgo de infarto del miocardio.

20 La apoplejía es un evento en el que el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, usualmente debido al bloqueo de un vaso sanguíneo cerebral por un coágulo de sangre. En pacientes en alto riesgo, tomando antiplaquetas regularmente se ha encontrado que evita la formación de coágulos sanguíneos que provocan la primera o segunda apoplejías. La angioplastia es una técnica con base en catéter utilizada para abrir las arterias obstruidas por un coágulo de sangre. Si se realiza o no la colocación de endoprótesis inmediatamente después que este procedimiento mantiene la arteria abierta, las antiplaquetas pueden reducir el riesgo de formar coágulos sanguíneos adicionales siguiendo el procedimiento.

25 La cirugía de derivación coronaria es un procedimiento quirúrgico en el que una arteria o vena se toma en cualquier parte en el cuerpo y se injerta a una arteria coronaria bloqueada, redirigiendo la sangre alrededor del bloqueo y a través del vaso nuevamente adherido. Después del procedimiento, las antiplaquetas pueden reducir el riesgo de coágulos sanguíneos secundarios.

30 La fibrilación auricular es el tipo más común de ritmo cardíaco irregular sostenido (arritmia). La fibrilación auricular afecta aproximadamente dos millones de americanos cada año. En fibrilación auricular, las aurículas (las cámaras superiores del corazón) rápidamente encienden señales eléctricas que provocan temblores a diferencia de contracción normal. El resultado es un ritmo cardíaco altamente irregular y anormalmente rápido. Cuando se da después de un episodio de fibrilación auricular, las antiplaquetas pueden reducir el riesgo de coágulos sanguíneos formados en el corazón y viajan el cerebro (embolismo).

35 Se presenta evidencia que un agonista del receptor IP inhibirá agregación de plaquetas y de esta forma es un tratamiento potencial como una terapia antiplaqueta (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 en la propensión hacia trombosis (Murata et al, *Nature*, 1997, 388:678-682).

40 Se pueden utilizar agonistas del receptor IP para tratar, por ejemplo, claudicación o enfermedad de arteria periférica así como también complicaciones cardiovasculares, trombosis arterial, aterosclerosis, vasoconstricción provocada por serotonina, isquemia-lesión por reperfusión, y reestenosis de arterias luego de angioplastia o colocación de endoprótesis. (Véase, 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.*, 2008, Mar 6.).

50 Los agonistas del receptor IP también se pueden utilizar solos o en combinación con terapia trombolítico, por ejemplo, activador de plasminógeno tipo tejido (t-PA), para proporcionar cardioprotección siguiendo MI o disfunción del miocardio postisquémica o protección de lesión isquémica durante intervención coronaria percutánea, y similares, que incluye complicaciones que resultan de este. Los agonistas del receptor IP también se pueden utilizar en terapias de antiplaqueta en combinación con, por ejemplo, alfatocoferol (vitamina E), equistatina (una desintegrina) o, en estados de hipercoagulabilidad, heparina. (Véase, 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 descritos aquí pueden proporcionar la mejora beneficiosa en microcirculación a pacientes en necesidad de terapia antiplaquetas al antagonizar los productos vasoconstrictores de agregación de plaquetas en, por ejemplo y no se limita a las indicaciones descritas anteriormente.

5 De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la agregación de plaquetas en un paciente en necesidad de la misma, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí. En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para tratar enfermedad de arteria coronaria, infarto del miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular, o un síntoma de cualquiera de los anteriores en un paciente en necesidad de tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí.

10 En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en una angioplastia o paciente con cirugía de derivación coronaria, o un paciente que sufre de fibrilación auricular, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí a un tiempo en donde existe dicho riesgo.

15 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, que incluye los Estados Unidos. La aterosclerosis, cuando el término se utiliza aquí, se entenderá que abarca trastornos de arterias de tamaño grande y medio que resulta en acumulación progresiva dentro de la íntima de células de músculo liso y lípidos.

20 Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede conferir protección de aterosclerosis, tal como de 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., 2008, Mar 6). Se ha mostrado que la señalización defectuosa del receptor IP parece acelerar la aterotrombosis en humanos, es decir que un agonista del receptor IP puede conferir resistencia de aterotrombosis en humanos (Arehart et al, Circ. Res., 2008, Mar 6).

30 Los compuestos como se define en el primer aspecto descrito aquí son útiles en el tratamiento de aterosclerosis, y el tratamiento de los síntomas de los mismos. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar aterosclerosis en un paciente en necesidad del tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí. En realizaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar un síntoma de aterosclerosis en un paciente en necesidad del tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí.

Asma

35 El asma es un trastorno de las vías respiratorias inflamatorias mediadas por linfocitos caracterizado por eosinofilia de las vías respiratorias, aumento de la producción de moco mediante células calciformes, y remodelamiento estructural de la pared de las vías respiratorias. La prevalencia de asma ha aumentado dramáticamente alrededor del mundo en décadas recientes. 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 solo el desarrollo de asma cuando se da durante la fase de sensibilización, pero también las características cardinales de asma experimental cuando se da 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), por lo menos en parte a través de la interferencia marcada con la función de células "dendnuc" que presentan 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 el inicio y mantenimiento de fases de asma alérgica, como agotamiento de las células dendríticas de las vías respiratorias durante exposición secundaria en ratones sensibilizados que suprimen todas las características de asma, un efecto que se puede restaurar completamente mediante transferencia adoptiva de células dendríticas 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 citoquina proinflamatoria mediante macrófagos alveolares humanos (Raychaudhuri et al., J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348). Los compuestos como se define en el primer aspecto descrito aquí son útiles en el tratamiento de asma, y el tratamiento de síntomas del mismo. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar asma en un paciente en necesidad del tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende agonista del receptor IP descrito aquí.

En realizaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar un síntoma de asma en un paciente en necesidad del tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende agonista del receptor IP descrito aquí.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

- 5 La activación del receptor IP también puede ser beneficioso en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Taprosteno, un agonista del receptor IP, suprime la generación de los quimioatrayentes de células T CD8+ CXCL9 y CXCL10 de células epiteliales humanas de las vías respiratorias 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, protege las ratas contra el desarrollo de enfisema inducido por humo de cigarrillo experimental, posiblemente por
10 medio de una acción inhibitoria concertada en la apoptosis celular epitelial alveolar, carga oxidativa, expresión de la matriz metaloproteinasas, y generación de citoquina proinflamatoria. (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 COPD en un paciente en necesidad del
15 tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende el agonista del receptor IP descrito aquí.

Hiperglucemia

- Aunque la hiperglucemia es la causa principal para la patogenia de complicaciones diabéticas tales como neuropatía periférica diabética (DPN), nefropatía diabética (DN) y retinopatía diabética (DR), vasoconstricción mejorada y la
20 agregación de plaquetas en pacientes diabéticos también ha estado implicada en cumplir una función en la evolución de la enfermedad (Cameron et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2003, 367:607-614). Los agonistas del receptor IP promueven la vasodilatación e inhiben la agregación de plaquetas. La mejora del flujo sanguíneo microvascular es capaz de beneficiar las complicaciones diabéticas (Cameron, *Diabetología*, 2001, 44:1973-1988).

- Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede evitar y reversar el motor y las anomalías de conducción
25 del nervio periférico sensorial en ratas diabéticas por estreptozotocina (Cotter et al., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1993, 347:534-540). La evidencia adicional para el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de neuropatía periférica diabética se da 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
30 Koike et al. (*FASEB J.*, 2003, 17:779-781).

- La evidencia para el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de nefropatía diabética se da
por Owada et al. (*Nephron*, 2002, 92:788-796) y Yamashita et al. (*Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2002, 57:149-161). La evidencia para el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de retinopatía diabética se da
35 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 el aumento de los niveles del factor de necrosis de tumor- α (TNF- α) en pacientes diabéticos, que implica que un agonista del receptor IP puede contribuir a la prevención de la evolución en complicaciones diabéticas (Fujiwara et al, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2004, 112:390-394).

- La evidencia que la administración tópica de un agonista del receptor IP puede resultar en una reducción en la
40 presión intraocular (IOP) en conejos y perros y por lo tanto tienen efecto beneficioso en el tratamiento de glaucoma se da por Hoyng et al (Hoyng et al, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1987, 28:470-476).

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

Anti-inflamación

- Los agentes de anti-inflamación se prescriben para una variedad de afecciones. Por ejemplo, en una enfermedad
50 inflamatoria se utilizan para interferir con y por lo tanto reducir un efecto nocivo subyacente.

Se presenta evidencia que un agonista del receptor IP puede inhibir la inflamación y de esta forma ser un
tratamiento potencial como una terapia anti-inflamación. Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede

inhibir la quimioquina y citoquina proinflamatoria (interleuquina-12 (IL-12), factor de necrosis de tumor -[alfa] (TNF-[alfa]), DL- I[alfa], EL-6, proteína inflamatoria de macrófago - 1 alfa (MIP- I [alfa]), producción de proteína 1 de quimioatrayente de monocito (MCP-I)) y 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 citoquina proinflamatoria (TNF-[alfa], IL- 1/3, EL-6, producción del factor de estimulación de macrófago de granulocito (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 citoquina anti-inflamatoria (DL-IO) mediante 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 la citoquina anti-inflamatoria (DL-10) mediante macrófagos (Shinomiya et al, Biochem. Pharmacol., 2001, 61: 1153-1160). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir una quimiotaxis inducida por quimioquina (CCL 17) de leucocitos (células T CD4<+> Th2) (Jaffar et al, J. Immunol., 2007, 179:6193-6203). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede conferir protección de aterosclerosis, tal como de 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., 2008, Mar 6). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede atenuar 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 reducir 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 isquemia-lesión por reperfusión (Xiao et al, Circulation, 2001, 104:2210-2215). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir reestenosis (Cheng et al, Science, 2002, 296:539-541). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede atenuar lesión vascular pulmonar y choque en un modelo de rata de choque séptico (Harada et al, Shock, 2008, Feb 21). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede reducir los niveles de suero de TNF-[alfa] in vivo en pacientes con artritis reumatoide, y esto se asocia con mejora en el curso clínico de la enfermedad (Gao et al, Rheumatol. Int., 2002, 22:45-51; Boehme et al, Rheumatol. Int., 2006, 26:340-347).

Los compuestos como se define en el primer aspecto descrito aquí proporcionan reducción beneficiosa de la inflamación. Los compuestos como se define en el primer aspecto descrito aquí proporcionan reducción beneficiosa de una respuesta inflamatoria perjudicial asociada con una enfermedad inflamatoria. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir inflamación en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la producción de IL-12, TNF-[alfa], IL-I[alfa], IL-IjS, BL-6, MIP-Ia o MCP-I en un paciente en necesidad de los mismos, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la producción de TNF-[alfa] en un paciente en necesidad de la misma, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para aumentar la producción de EL-IO en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir una respuesta inflamatoria perjudicial asociada con una enfermedad inflamatoria en un paciente en necesidad de los mismos, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de los mismos en un paciente en necesidad del tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente en necesidad del tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente en necesidad del tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito aquí, en donde la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste de soriasis, artritis sorriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerativa, isquemia-lesión por reperfusión, reestenosis, aterosclerosis, acné, diabetes (que incluye diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2), sepsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y asma.

Fibrosis

Se ha mostrado que la señalización PGI2 cumple una función beneficiosa en enfermedades fibróticas de diversos órganos, que incluyen riñón, corazón, pulmón, piel, páncreas y hígado, así como también en esclerosis sistémica y patologías asociadas. Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede aliviar la fibrosis cardiaca (Chan EC et

al (2010) *J Mol Cell Cardiol.* Apr 18; 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 contra 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 del factor de crecimiento de tejido conector, un mediador clave de fibrosis, en pacientes con escleroderma (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 ulceraciones 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 necrosis en la punta de los dedos en niños con fenómeno refractario de Renaud (Shouval DS et al (2008) *Clin Exp Rheumatol.* 26(3 Suppl 49):S105-7). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede reducir los 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 severidad, frecuencia, y duración de 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 las hemodinámicas portales 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 evolución de fibrosis pancreática en ratas obesas Zucker (Sato et al (2010) *Diabetes* 59(4):1092-100).

Los agonistas del receptor IP descrito aquí puede proporcionar efectos antifibróticos beneficiosos a pacientes que sufren de fibrosis del riñón, corazón, pulmón, piel, páncreas e hígado que pueden ser idiopáticos o secundarios a inflamación crónica y esclerosis sistémica, por ejemplo, y no se limitan a las indicaciones descritas anteriormente.

Adicionalmente, se presenta evidencia sustancial que un agonista del receptor IP puede mejorar la función renal en falla renal aguda y crónica. Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede restaurar la función renal en falla 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 renal isquemia/lesión por reperfusión (Sahsivar MO et al (2009) *Shock* 32(5):498-502). Se ha mostrado que un agonista del receptor IP puede evitar nefropatía inducida por el agente de contraste en pacientes con disfunción renal que experimentan 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 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 descritos aquí pueden proporcionar mejora beneficiosa de la función renal en pacientes con lesión renal aguda y crónica y nefropatías secundarias para agentes de contraste de tinte, isquemia-lesión por reperfusión, inflamación sistémica y diabetes por ejemplo, y no se limitan a las indicaciones descritas anteriormente.

Se presenta evidencia considerable para una función causal de deficiencia de Prostaciclina en el desarrollo de preeclampsia (Mills JL et al (1999) *JAMA* 282: 356-362; Walsh SW (2004) *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70: 223-232). Se ha mostrado que la administración de un agonista del receptor IP reduce la presión 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 descritos aquí pueden proporcionar mejora beneficiosa de las hemodinámicas en pacientes con preeclampsia.

El agonista del receptor IP descrito aquí puede proporcionar el tratamiento beneficioso de fibrosis quística.

Los agonistas del receptor IP descritos aquí pueden proporcionar quimioprevención. La quimioprevención es la práctica de utilizar fármacos, vitaminas, o complementos nutricionales para reducir el riesgo de desarrollar, o tener una recurrencia de cáncer. Iloprost oral (*Ventavis*), un análogo de prostaciclina, muestra promesa como un agente quimiopreventivo para cáncer de pulmón. Los datos que soportan la quimioprevención del agonista del receptor IP se presentan por Paul Bunn Jr. MD, quien es el Director ejecutivo de la Asociación Internacional para el Estudio de Cáncer de Pulmón de la Asociación Americana para Investigación del Cáncer, 102 Encuentro Anual que mejora significativamente la displasia endobronquial en exfumadores.

Los agonistas del receptor IP y otros agonistas PGI₂, que incluye los compuestos como se define en el primer aspecto, también son útiles como agentes coterapéuticos para uso en combinación con segundos agentes, tales como nitratos orgánicos y donantes NO, tal como nitroprusida de sodio, nitroglicerina, mononitrato isosorbida, dinitrato isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO de inhalación; los compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosa cíclica (cGMP) y/o monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), tal como inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil; independiente de NO, pero estimuladores dependientes de haem de ciclase guanilato, tal como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451; activadores independientes de NO y haem de ciclase guanilato, tal como en particular los compuestos descritos en el documento WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO

02/070510; los compuestos que inhiben elastasa neutrófila humana, tal como sivelestat o DX-890 (Reltran); los compuestos que inhiben la cascada de transducción de señal, tal como inhibidores de tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa, en particular imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib y sunitinib; los compuestos que influncian el metabolismo de energía del corazón, por ejemplo y preferiblemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina; agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende inhibidores de agregación de plaquetas, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas; sustancias activas para reducir la presión arterial, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores renina, inhibidores de sintasa aldosterona, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de quinasa Rho y diuréticos; y/o sustancias activas que modifican el metabolismo de los lípidos, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de síntesis de colesterol, por ejemplo y preferiblemente inhibidores de HMG-CoA-reductasa o inhibidores de síntesis de escualeno, inhibidores ACAT, inhibidores CETP, inhibidores MTP, PPAR-alfa, agonistas PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína, particularmente en el tratamiento de PAH o enfermedades y trastornos tales como aquellos mencionados aquí anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de actividad terapéutica de dichos fármacos o como medios para reducir la dosificación requerida o efectos colaterales potenciales de dichos fármacos.

En particular, una realización de esta invención es una combinación farmacéutica que comprende los compuestos como se define en el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un segundo agente en donde el segundo agente es un inhibidor PDEV o inhibidor de endopeptidasa neutra.

Los compuestos como se define en el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden mezclar con un segundo agente en una composición farmacéutica fija o se puede administrar en forma separada, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia de fármaco.

De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de la actividad de un receptor IP con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrano, manitol, Xilitol), bloqueadores ENaC, una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, anti-tusivaa, antibiótica y/o DNasa, en donde el agonista del receptor IP y la sustancia de fármaco adicional puede ser una composición farmacéutica igual o diferente.

Los antibióticos adecuados incluyen antibióticos macrolida, por ejemplo, tobramicina (TOBI™).

Las sustancias de fármaco DNasa adecuadas incluyen dornasa alfa (Pulmozyme™), una solución altamente purificada de deoxiribonucleasa I humana recombinante (rhDNasa), que divide selectivamente el ADN. Se utiliza dornasa alfa para tratar fibrosis quística.

Otras combinaciones útiles del agonista del receptor IP con fármacos anti-inflamatorios son aquellos con antagonistas de receptores de quimioquina, 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 CCR-5, tal como antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; antagonistas Takeda, tal como cloruro de N-[[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclohepten- 8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-amin-io (TAK-770); y antagonistas CCR-5 descritos en el documento USP 6,166,037 (particularmente reivindicaciones 18 y 19), documento WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), documento WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), documentos WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, por ejemplo corticosteroides. Los esteroides adecuados incluyen budesonida, beclametasona (por ejemplo dipropionato), butixocort (por ejemplo propionato), CHF5188, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, fluticasona (por ejemplo propionato o furoato), GSK-685698, GSK-870086, LAS40369, metil prednisolona, mometasona (por ejemplo furoato), prednisolona, rofleponida, y triamcinolona (por ejemplo acetona). En determinadas realizaciones preferidas el esteroide es corticosteroides de larga duración tal como budesonida, ciclesonida, fluticasona o mometasona.

Los segundos ingredientes activos adecuados incluyen agonistas β_2 . Los agonistas β_2 adecuados, incluyen arformoterol (por ejemplo tartrato), albuterol/salbutamol (por ejemplo racemato o enantiómero único tal como el enantiómero R, o al del mismo especialmente sulfato), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (por ejemplo mesilato), carmoterol, clenbuterol, etanterol, fenoterol (por ejemplo racemato o enantiómero único tal como el enantiómero R, o sal del mismo especialmente bromhidrato), flerbuterol, formoterol (por ejemplo racemato o diastereómero único tal como el diastereómero R,R, o sal del mismo especialmente fumarate o fumarate dihidrato), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (por ejemplo racemato o enantiómero único 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 único tal como el enantiómero R, o sal del mismo especialmente clorhidrato de), PF-610355, pirbuterol (por ejemplo acetato), procaterol, reproterol,

5 salmefamol, salmeterol (por ejemplo racemato o enantiómero único 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 los agonistas β_2 es agonistas β_2 de ultra larga duración tal como indacaterol, o potencialmente carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 o vilanterol. Una
10 realización preferida de uno de los segundos ingredientes 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. Este es un agonista adrenoceptor β_2 que tiene especialmente larga duración de acción (es decir durante 24 horas) y un corto inicio de acción (es decir aproximadamente 10 minutos). Este compuesto se prepara mediante los procesos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 2000/75114 y WO 2005/123684. Es capaz de formar sales de adición ácida,
15 particularmente sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Una sal preferida de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1 H-quinolin-2-ona como la sal de maleato. Otra sal preferida es (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1 H-quinolin-2-ona acetato. Otra sal preferida es (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1 H-quinolin-2-ona xinafoato.

15 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 único, 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), oxibutinín, PF-3715455, PF-3635659, pirenzepina, revatropato
20 (por ejemplo bromhidrato), solifenacin (por ejemplo succinato), SVT-40776, TD-4208, terodilina, tiotropio (por ejemplo bromuro), tolterodina (por ejemplo tartrato), y trospio (por ejemplo cloruro). En determinadas realizaciones preferidas los antagonistas muscarínicos es el antagonista muscarínico de larga acción tal como bromuro darotropio, glicopirrolato o bromuro tiotropio.

25 Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores duales adecuados incluyen agonista dual del adrenoceptor beta-2/ antagonistas muscarínicos tales como GSK-961081 (por ejemplo succinato), y aquellos descritos en los documentos USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

30 Las sustancias de fármaco antihistamina adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizine, acetaminofén, fumarato clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como también aquellos descritos en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación del agonista del receptor IP con agentes que inhiben la fosforilación de ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3.

De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación del agonista del receptor IP con segundos agentes que son inhibidores de quinasa Rho.

35 De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de agonista del receptor IP con segundos agentes que son inhibidores de hidrolasa triptofano 1 (TPH1).

40 De acuerdo con lo anterior, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación del agonista del receptor IP con segundo agentes que son inhibidores multiquinasa, tal como misilato imatinib, Gleevec. Imatinib funciona como un inhibidor específico de un número de enzimas de tirosina quinasa. Ocupa el sitio activo *TK*, que conduce a una reducción de la actividad. Las enzimas *TK* en el cuerpo incluyen el receptor de insulina. Imatinib es específico para el dominio *TK* en el protooncogen Abelson, equipo c y PDGF-R (receptor del factor de crecimiento derivado de plaqueta).

45 En una realización de esta invención, los agonistas del receptor IP de esta invención se dosifican en combinación con un segundo agente activo seleccionado de inhibidores fosfodiesterasa V, inhibidores de endopeptidasa 1 neutra, inhibidores THP1, inhibidores multiquinasa, antagonista de endotelina, diurético, bloqueador del receptor de aldosterona, y bloqueador del receptor de endotelina.

En una realización de esta invención, los agonistas del receptor IP de esta invención se dosificación en combinación con un segundo agente activo seleccionado de inhibidores de fosfodiesterasa V, inhibidores de endopeptidasa 1 neutra, inhibidores THP1, e inhibidores quinasa, tal como PDGFR o equipo c.

50 En otro aspecto la invención proporciona un compuesto como se define en el primer aspecto, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección responsable de la actividad del agonista del receptor IP, particularmente en PAH.

Los agentes de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo, en la forma de un comprimido o cápsula; parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel; o rectalmente. En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en el primer aspecto, en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable de la misma. La composición puede contener un agente coterapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, bronco-dilatador, antihistamínico o antitusivo como se describió aquí anteriormente. Dichas composiciones se pueden preparar utilizando excipientes y diluyentes convencionales y las técnicas conocidas en la técnica galénica. De esta manera las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propulsor de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más cosolventes conocidos en la técnica, tal como etanol (hasta 20% en peso), y/o uno o más surfactantes, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes volumétricos, tal como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto como se define en el primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseado y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto como se define en el primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos ya sea disuelta, o suspendida, en un vehículo que contiene agua, un co-solvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizador, que puede ser un surfactante.

Los aspectos adicionales de la invención incluyen:

- (a) un compuesto como se define en el primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en forma inhalable, por ejemplo, en un aerosol u otra composición atomizable o en particulado inhalable, por ejemplo, forma micronizada;
- (b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto como se define en el primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en forma inhalable;
- (c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto como se define en el primer aspecto en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y
- (d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto como se define en el primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en forma inhalable.

Las dosificaciones de los compuestos como se define en el primer aspecto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos empleados en la práctica de la presente invención por supuesto variarán dependiendo de, por ejemplo, la afección particular que se va a tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las formas de dosificación diaria adecuadas para administración mediante inhalación son del orden de 0.005-10 mg, mientras que las dosis diarias adecuadas para administración oral son del orden de 0.05-100 mg.

Ensayo y Uso Farmacéutico

Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, denominadas en lo sucesivo alternativamente como "agentes de la invención", son útiles como compuestos farmacéuticos. En particular, los compuestos son agonistas adecuados del receptor IP y se pueden probar en los siguientes ensayos.

Se evalúa la actividad de los compuestos en el receptor IP (receptor IP) al medir la acumulación cAMP en células CHO que expresan establemente el receptor IP (CHO-IP) utilizando el ensayo PerkinElmer AlfaScreen. Esta tecnología mide la producción endógena de cAMP, en un ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia no radioactivo. Ocurre una reacción biológica entre glóbulos donantes recubiertos con estreptavidina, cAMP biotinilado y glóbulos receptores anti-cAMP, que ponen los glóbulos donante y receptor suficientemente cerca de tal manera que luego de excitación se produce una señal de fluorescencia. En la producción del cAMP endógeno, la competición entre el cAMP biotinilado y el cAMP derivado celular provoca una reducción en la señal fluorescente. La reducción en la señal es proporcional a la cantidad de cAMP que se produce, de esta forma es posible cuantificar la cantidad de cAMP que se produce en el estímulo con el agonista.

ES 2 565 826 T3

5 Los compuestos de referencia y prueba se preparan a 100x [final] en 100 % de DMSO, y se diluyen 1:3 utilizando un Biomek Fx (Beckman Coulter). Esto es seguido por una dilución de intermedio para dar 5x [final] en regulador de ensayo (HBSS que contiene 5 mM HEPES, 0.1 % (p/v) de BSA). 5 μ L de los compuestos de prueba 5x [final], los compuestos de referencia y el control de regulador/DMSO luego se transfieren a un OptiPlato blanco de 384 pozos, que contiene 20 μ L de suspensión celular CHO-IP (15,000 células/pozo, preparada de congelamiento), y la placa se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se construye una curva estándar cAMP para cada experimento (rango de concentración de 10000 nM a 0.001 nM, en regulador de ensayo) y 25 μ L de cada concentración se agrega a las dos últimas columnas de la placa de ensayo. La incubación se termina por la adición de regulador de lisis (dH₂O; 0.3 % (v v⁻¹) Tween-20) que contiene 20 unidades mL⁻¹ de glóbulos donantes recubiertos con estreptavidina y cAMP biotinilado (preincubado durante 30 minutos) y 20 unidades mL⁻¹ de glóbulos receptores anti-cAMP, que se agregan al regulador de lisis justo antes de la adición a la placa de ensayo. La placa de ensayo luego se incuba a temperatura ambiente en la oscuridad, durante 60 minutos con agitación gentil, y se lee en el lector de placa Envision (Perkin Elmer).

15 Los datos brutos de los compuestos de referencia, los compuestos de prueba y controles se convierten en concentraciones cAMP, utilizando la curva estándar cAMP, en GraphPadPrism (GraphPad Software Inc). Se determinan el EC₅₀ así como también los valores máximos de las curvas agonistas utilizando una ecuación logística de 4 parámetros. El % de valores de respuesta máxima de todos los compuestos de prueba se determina utilizando la parte superior de la curva de respuesta-concentración de treprostínilo.

20 Los compuestos de los Ejemplos, aquí adelante, generalmente tienen valores EC₅₀ en los datos medidos descritos anteriormente adelante 5 μ M. La Tabla 1 proporciona una lista de los compuestos representativos con su valor EC₅₀.

Tabla 1.

Ejemplo	EC ₅₀ (μ M)
1	0.0017
1.1	0.0575
1.2	0.0018
1.3	0.283
1.4	0.0183
1.5	0.0069
2.1	0.0071
2.2	0.0174
3	0.325
4.1	0.415
4.2	0.0797
5	0.0007
6	0.0018
7	0.32
8	1.25
9	0.0003
10	0.0005

Ejemplo	EC ₅₀ (µM)
10.1	0.0024
10.2	0.0056
10.3	0.0068
10.4	0.0606
10.5	0.0044
10.6	0.0061
10.7	0.0371
10.8	0.0025
11	0.0016
12	0.66
13	0.0024
14	0.0042
15	0.0036
16	0.0030
17	0.0005

Preparación de los Compuestos Finales

Condiciones Generales:

5 Los espectros de masa se hacen correr en sistemas LCMS utilizando ionización de electrospray. Estos son combinaciones de Agilent 1100 HPLC/Espectrómetro de Masa de Plataforma de Micromasa o Waters Acquity UPLC con Espectrómetro de Masa SQD. $[M+H]^+$ se refiere a peso moleculares monoisotópicos.

10 Los espectros de RMN corren en espectrómetros de RMN Bruker AVANCE 400 de acceso abierto utilizando ICON-RMN. Los espectros se miden a 298K y se referencian utilizando un pico de solvente. Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no se constituyen como limitantes de estos. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

15 Abreviaturas:

AcOH ácido acético

br amplio

BuOH butanol

conc. concentrado

	d	doblete
	DCM	diclorometano
	DCE	1,2-dicloroetano
	DEAD	dietil azodicarboxilato
5	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Et ₂ O	éter de dietilo
	EtOAc	acetato de etilo
10	EtOH	etanol
	h	horas
	HATU	hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	KOtBu	tert-butóxido de potasio
15	LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masa
	MeOH	metanol
	MeCN	acetonitrilo
	MS	espectrometría de masa
	m	multiplete
20	min	minutos
	ml	mililitros
	m/z	relación de masa a carga
	NBS	N-bromosuccinimida
	RMN	resonancia magnética nuclear
25	PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂ -aducto	[1,1-bis(difenilfosfino) ferrocene]dicloropaladio (II) diclorometano
	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	dicloruro bis(trifenilfosfino)paladio(II)
	ppm	partes por millón
	PS	polímero soportad
	Rt	tiempo de retención
30	RT	temperatura ambiente
	s	singulete

sat. saturado

SCX-2 intercambio de cationes fuertes (por ejemplo columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)

t triplete

tBuOH tert-butanol

5 TBME metil-tert-butil éter

TEA trietilamina

THF tetrahidrofurano

Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizan utilizando los métodos descritos aquí, u otros métodos, que se conocen en la técnica.

10 Los diversos materiales de partida, intermedios, y los compuestos de las realizaciones preferidas se pueden aislar y purificar, según sea apropiado, utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación, y cromatografía. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se utilizan sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos mediante procedimientos formadores de sal conocidos.

15 Cabe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de esta especificación solo pueden representar una de las formas tautoméricas posibles, cabe entender que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

Si no se indica de otra forma, las condiciones LCMS analíticas son como sigue:

20 Método 2minLC_v003

Columna Waters BEH C18 50 x 2.1 mm, 1.7

Temperatura de Columna 50°C

Eluyentes A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos contienen 0.1 % de TFA

Índice de Flujo 0.8 ml/min

25 Gradiente 0.20 min 5% de B; 5% a 95% de B en 1.30 min, 0.25 min 95% de B

2minLowpH

Columna: Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 50mm

Temperatura: 50°C

Fase móvil: A: agua +0.1 % de Ácido Fórmico B: Acetonitrilo +0.1 % de Ácido Fórmico

30 Índice de flujo: 1.0mL/min

Gradiente: 0.0min 5% de B, 0.2-1.3min 5-98% de B, 1.3-1.55min 98% de B, 1.55-1.6min 98-5% de B

2minLowpHv01

Columna: Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 50mm

Temperatura: 50°C

35 Fase móvil: A: agua +0.1 % de Ácido Fórmico B: Acetonitrilo +0.1 % de Ácido Fórmico

Índice de flujo: 1.0mL/min

Gradiente: 0.0min 5% de B, 0.2-1.55min 5-98% de B, 1.55-1.75min 98% de B, 1.75-1.8min 98-5% de B

2minLowpH50v01

Columna

5 Temperatura 50°C

Fase móvil A: agua +0.1 % de Ácido fórmico B: Acetonitrilo +0.1 % de Ácido fórmico

Índice de flujo 1.0mL/min

Gradiente 0.0min 50%B, 0.2-1.55min 50-98%B, 1.55-1.75min 98%B, 1.75-1.8min 98-50%B

10minLowpH

10 Columna: Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 100mm

Temperatura: 50°C

Fase móvil: A: agua +0.1 % de Ácido Fórmico B: Acetonitrilo +0.1 % de Ácido Fórmico

Índice de flujo: 0.7mL/min

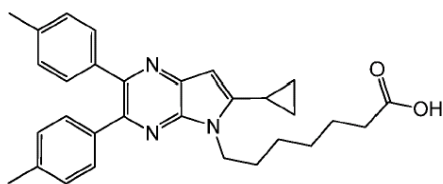
Gradiente: 0.0min 2% de B, 0.5-8.0min 2-98% de B, 8.0-9.0min 98% de B, 9.0-9.1 min 98-2% de B

15 Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen:

Preparación de Compuestos Finales

Ejemplo 1:

ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico



20 Etapa 1: 6-Cloro-5-yodopirazin-2-amina

Una solución de 6-cloropirazin-2-amina (10.0 g, 77 mmol) en DMSO (100 ml) se trata con 1-yodopirrolidina- 2,5-diona (20.84 g, 93 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días y luego se agrega a agua (800 ml). El pH se ajusta a pH 8-9 utilizando una solución de NaHCO₃ sat. y la suspensión resultante se filtra, se lava con agua (x3) y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja;

25 LC-MS temperatura ambiente = 0.83mins; [MeCN+H]⁺ 296.0, Método 2minLowpH.

Etapa 2: 5,6-Di-p -p-tolilpirazin-2-amina

Una solución de 6-cloro-5-yodopirazin-2-amina (etapa 1) (13.74 g, 53.8 mmol) en dioxano (300 ml) se desgasifica con N₂ y se tratan con ácido p-tolilborónico (17.55 g, 129 mmol), K₂CO₃ (22.30 g, 161 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4.39 g, 5.38 mmol). La suspensión naranja se agita a 110°C durante 2 días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda se absorbe en sílice y la purificación mediante cromatografía que eluye con 0 - 60% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título como un sólido color beige;

30

LC-MS temperatura ambiente = 1.09mins; [M+H]⁺ 277.3, Método 2minLowpH.

Etapa 3: 3-Bromo-5,6-di -p-tolilpirazin-2-amina

5 Una solución de 5,6-di -p-tolilpirazin-2-amina (etapa 2) (4.94 g, 17.94 mmol) en DMSO (40 ml) se trata con N-bromosuccinimida (3.19 g, 17.94 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas para dar una suspensión color beige. La suspensión se diluye con agua (700 ml) y el pH se ajusta a pH 8-9 utilizando una solución de NaHCO₃ sat. La suspensión se filtra, se lava con agua (x3) y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido color beige;

LC-MS temperatura ambiente = 1.39mins; [M+H]⁺ 356.3, Método 2minLowpH.

Etapa 4: 3-(Ciclopropiletinil)-5,6-di -p-tolilpirazin-2-amina

10 Una solución de 3-bromo-5,6-di -p-tolilpirazin-2-amina (etapa 3) (440 mg, 1.24 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasifica con N₂ y se trata con trietilamina (1.558 ml, 11.18 mmol), etinilciclopropano (0.210 ml, 2.484 mmol), yoduro de cobre (I) (71.0 mg, 0.373 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (101 mg, 0.124 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se carga seca en sílice utilizando DCM (10 ml). La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 20% de EtOAc en isohexano proporciona el compuesto del título como un sólido color beige;

LC-MS temperatura ambiente = 1.28 mins; [M+H]⁺ 340.5, Método 2minLowpH.

Etapa 5: 6-Ciclopropil-2,3-di -p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

20 Se trata 3-(Ciclopropiletinil)-5,6-di -p-tolilpirazin-2-amina (etapa 4)(279 mg, 0.822 mmol) en tert-BuOH (10 ml) con tert-butóxido de potasio (184 mg, 1.644 mmol) y se calienta hasta reflujo durante 6 horas. La mezcla se diluye con agua y se extrae con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se concentran bajo presión reducida y la purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 20% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título como un sólido color beige;

LC-MS temperatura ambiente = 1.20mins; [M+H]⁺ 340.5, Método 2minLowpH.

Etapa 6: 7-(6-ciclopropil-2,3-di -p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo

25 Se desgasifica 6-Ciclopropil-2,3-di -p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (etapa 5) (189 mg, 0.557 mmol) en DMF anhidro (3 ml) con N₂ que se trata con NaH (60% en aceite mineral) (24.50 mg, 0.612 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agrega 7-bromoheptanoato de etilo (0.119 ml, 0.612 mmol) y se continúa la agitación durante 2 horas. La mezcla se diluye con agua (50 ml) y el pH se ajusta a pH 1 utilizando 2M HCl. La mezcla resultante se extrae con DCM (x3) y los extractos orgánicos combinados se concentran bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 10% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título como un aceite amarillo; temperatura ambiente 1.47mins MS m/z 496.5 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

35 ¹H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 7.27 - 7.19 (4H, m), 7.12 - 7.06 (4H, m), 6.31 (1 H, s), 4.39 (2H, t), 4.02 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.21 (3H, m), 1.84 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.38 - 1.27 (4H, br m), 1.17 - 1.09 (5H, br m), 0.91 - 0.85 (2H, m).

Etapa 7: ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di -p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico

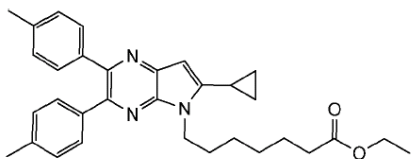
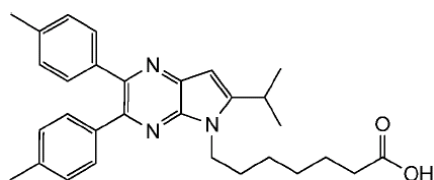
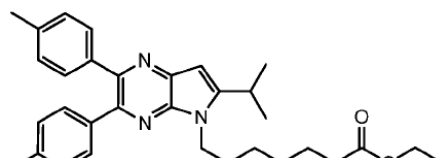
40 Se trata 7-(6-ciclopropil-2,3-di -p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo (Etapa 6) (230 mg, 0.464 mmol) en EtOH (4 ml) con 2M NaOH (0.696 ml, 1.392 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se agrega al agua (50 ml) y el pH se ajusta a pH 1 mediante la adición de 2M HCl. La suspensión resultante se filtra, se lava con agua (x3) y se seca bajo vacío. El residuo resultante se disuelve en EtOH (mínimo) y se agrega exceso de agua. El producto acuoso luego se extrae con DCM (x3), y el solvente orgánico se retira bajo presión reducida. El residuo resultante luego se toma en éter de dietilo, se somete a sonicación y el solvente se retira bajo presión reducida. Adicionalmente se agrega éter de dietilo, se somete a sonicación y el solvente se retira bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en EtOAc (mínimo) y se agrega exceso de iso-hexano. La suspensión resultante se filtra, la torta de filtro se lava con iso-hexano (x4) y se seca para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

LC-MS temperatura ambiente = 1.32 mins; [M+H]⁺ 468.6, Método 2minLowpH.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.97 (1 H, br s), 7.27 - 7.19 (4H, m), 7.14 - 7.06 (4H, m), 6.32 (1 H, s), 4.40 (2H, t), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.20 (1 H, m), 2.16 (2H, t), 1.85 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.38 - 1.29 (4H, br m), 1.14 (2H, m), 0.89 (2H, m)

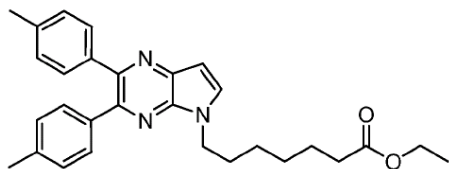
5 Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 1) se preparan mediante un método similar a aquel del Ejemplo 1 al reemplazar etilciclopropano (etapa 4) con los alquinos comercialmente disponibles apropiados. Los ácidos se preparan análogamente al Ejemplo 1 etapas 1-7 y los ésteres se preparan análogamente a las etapas 1-6

Tabla 1

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
1.1		7-(6- ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5Hpirrolo[2,3- b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo	LCMS: temperatura ambiente 1.47 mins MS m/z 496.5 [M+H] ⁺ ; Método 2minLowpH1H 1H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 7.27 - 7.19 (4H, m), 7.12 - 7.06 (4H, m), 6.31 (1H, s), 4.39 (2H, t), 4.02 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.21 (3H, m), 1.84 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.38 - 1.27 (4H, br m), 1.17 - 1.09 (5H, br m), 0.91 - 0.85 (2H, m).
1.2		Ácido 7-(6-Isopropil-2,3-di-p-tolilpirrolo[2,3- b]pirazin-5- il)-heptanoico	LC-MS temperatura ambiente 1.28mins MS m/z 470.5 [M+H] ⁺ ; Método 2minLC_v003 1H RMN (400MHz, d-DMSO) δ 11.94 (1H, br s), 7.24 (4H, m), 7.11 (4H, m), 6.51 (1H, s), 4.28 (2H, t), 3.27 (1H, br m), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.16 (2H, t), 1.79 (2H, br m), 1.47 (2H, br m), 1.37 (3H, d), 1.35 (3H, d), 1.32 (4H, br m)
1.3		7-(6-iso propil-2,3-di-ptolil- 5Hpirrolo[2,3- b]pirazin-5-il) heptanoato de etilo	LC-MS temperatura ambiente 1.46mins MS m/z 497.8/499.3 [M+H] ⁺ ; Método 2minLC_v003 1H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 7.24 (4H, m), 7.11 (4H, m), 6.51 (1H, s), 4.28 (2H, t), 4.02 (2H, q), 3.28 (1H, br m), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.22 (2H, t), 1.79 (2H, br m), 1.49 (2H, br m), 1.37 (3H, d), 1.36 (3H, s), 1.34-1.28 (4H, br m), 1.15 (3H, t).

Ejemplo 1.4:

etil éster de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrollo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico



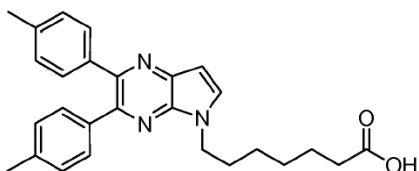
5 El compuesto del título se prepara a partir de 2,3- di-p-tolil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazina (Intermedio A) análogamente a 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolildi-p-tolil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo (Ejemplo 1 etapa 6);

LC-MS temperatura ambiente = 1.44 mins; [M+H]⁺ 456.4, Método 2minLC_v003.

¹H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 7.99 (1 H, m), 7.26 (4H, m), 7.12 (4H, m), 6.69 (1 H, d), 4.29 (2H, t), 4.01 (2H, q), 2.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.22 (2H, t), 1.85 (2H, br m), 1.49 (2H, br m), 1.36-1.22 (4H, br m), 1.15 (3H, t).

Ejemplo 1.5

10 ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrollo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico



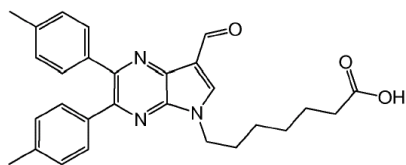
El compuesto del título se prepara a partir de etil éster de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrollo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico (Intermedio B) análogamente a ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolildi-p-tolil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico (Ejemplo 1 etapa 7);

15 LC-MS temperatura ambiente = 1.28 mins; [M+H]⁺ 429.4, Método 2minLC_v003.

¹H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 11.97 (1H, br s), 7.99 (1H, d), 7.30 - 7.22 (4H, m), 7.15 - 7.08 (4H, m), 6.69 (1H, d), 4.30 (2H, t), 2.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.16 (2H, t), 1.86 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.36 - 1.22 (4H, br m)

Ejemplo 2.1:

Ácido 7-(7-Formil-2,3di-p-tolil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico



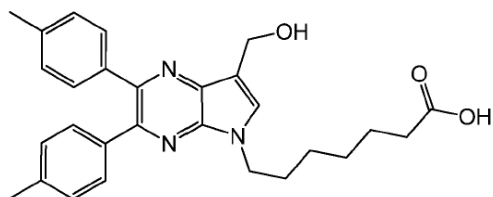
20 El compuesto del título se prepara a partir de 7-(7-formil-2,3di-p-tolil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo (Intermedio C) análogamente a ácido 7-(6-ciclopropil-2,3- di-p-tolil-5H-pirrollo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico (Ejemplo 1 etapa 7);

LC-MS temperatura ambiente = 1.22mins; [M+H]⁺ 456.5, Método 2minLowpH.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (1 H, s), 10.12 (1 H, s), 8.84 (1 H, s), 7.32 - 7.27 (4H, m), 7.17 - 7.13 (4H, m), 4.39 (2H, t), 2.32 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.17 (2H, t), 1.92 (2H,m), 1.48 (2H, m), 1.40 - 1.23 (4H, br m)

Ejemplo 2.2:

Ácido 7-(7-(Hidroximetil)-2,3-di- p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico

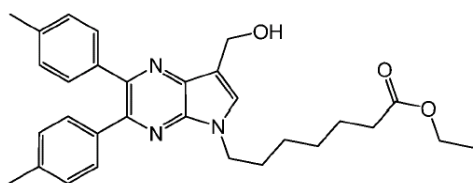


Se desgasifica ácido 7-(7-Formil-2,3-di- p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico (Ejemplo 2.1) (42 mg, 0.092 mmol) en EtOH (1 ml) con N₂ y se trata con borohidruro de sodio (5.23 mg, 0.138 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla se agrega a agua (30 ml) y el pH se ajusta a pH 1 utilizando 2M HCl. La porción acuosa se extrae con DCM (x3) y los extractos combinados se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se tritura con EtOAc/iso-hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja; LC-MS temperatura ambiente = 1.18mins; [M+H]⁺ 458.6, Método 2minLowpH.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (1 H, br s), 7.89 (1 H, s), 7.29 - 7.21 (4H, br m), 7.15 - 7.09 (4H, m), 4.97 (1H, br m), 4.73 (2H, m), 4.27 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.37 - 1.22 (4H, br m)

Ejemplo 3:

7-(7-(hidroximetil)-2,3-di -p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo



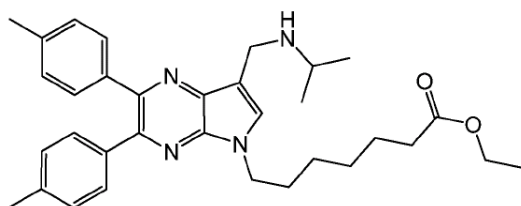
Se desgasifica 7-(7-Formil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo (Intermedio C)(47 mg, 0.097 mmol) en EtOH (2 ml) se agrega con N₂ que se trata con borohidruro de sodio (5.52 mg, 0.146 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se diluye con agua (30 ml) y el pH se ajusta a pH 1 utilizando 2M HCl. La porción acuosa se extrae con DCM (x3) y los extractos combinados se concentran bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 40% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título como un aceite naranja;

LC-MS temperatura ambiente = 1.32mins; [M+H]⁺ 486.6, Método 2minLowpH.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (1 H, s), 7.29 - 7.23 (4H, m), 7.14 - 7.09 (4H, m), 4.95 (1 H, t), 4.72 (2H, d), 4.27 (2H, t), 4.02 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.23 (2H, t), 1.84 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.37 - 1.22 (4H, br m), 1.51 (3H, t).

Ejemplo 4.1:

7-(7-((isopropilamino)metil)-2,3-di -p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo



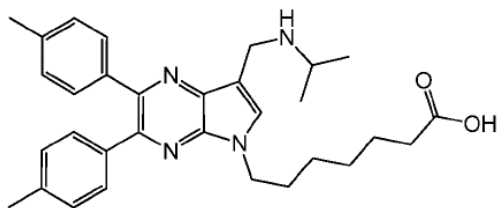
Se trata 7-(7-formil-2,3-di -p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo (Intermedio C) (50 mg, 0.103 mmol) en DCE (1 ml) con iso-propilamina (0.027 ml, 0.310 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (65.7 mg, 0.310 mmol) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se extrae con DCM (30 ml) y el extracto orgánico se lava con agua (x2) y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja;

LC-MS temperatura ambiente = 1.06mins; $[M+H]^+$ 527.7, Método 2minLowpH.

1H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.61 (1H, br m), 8.12 (1H, s), 7.30 - 7.25 (4H, m), 7.16 - 7.11 (4H, m), 4.35 - 4.28 (4H, m), 4.02 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.26 - 2.20 (3H, m), 1.86 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.36 - 1.23 (10H, br m), 1.15 (3H, t).

5 **Ejemplo 4.2:**

Ácido 7-(7-((Isopropilamino)metil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-5-il)heptanoico



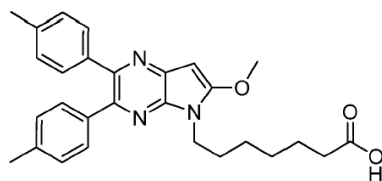
10 Se trata 7-(7-((isopropilamino)metil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-5-il)heptanoato de etilo (Ejemplo 4.1) (53 mg, 0.101 mmol) en EtOH (1 ml) con 2M NaOH (0.151 ml, 0.302 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se retira bajo presión reducida y el producto crudo se disuelve en agua y el pH se ajusta a pH 1 utilizando 2M HCl. La mezcla se extrae con DCM (x3) y los extractos orgánicos combinados se concentran bajo presión reducida para proporcionar un sólido naranja. El sólido se suspende en éter de dietilo, se somete a sonicación y luego se filtra, se enjuaga la torta de filtro con éter de dietilo (x3). El sólido resultante se seca bajo atmósfera para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja.

15 LC-MS temperatura ambiente = 0.95mins; $[M+H]^+$ 499.7, Método 2minLowpH.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.95 (1 H, br s), 8.77 (1H, br m), 8.16 (1H, s), 7.31 - 7.26 (4H, m), 7.17 - 7.12 (4H, m), 4.39 - 4.31 (4H, m), 3.39 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.17 (2H, t), 1.87 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.37 - 1.25 (10H, br m)

Ejemplo 5:

20 ácido 7-(6-metoxi-2,3-di-p-tolil-pirrol-2,3-b)pirazin-5-il)-heptanoico



25 Etapa 1: 7-(2,3-Di-p-tolil-pirrol-2,3-b)pirazin-5-il)-heptanoic etil éster de ácido 7-(7-bromo-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-5-il)heptanoato de etilo (Intermedio B) (135 mg, 0.296 mmol) en DCM (5 ml) se trata con N-bromosuccinimida (52.7 mg, 0.296 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluye con DCM (50 ml) y se lava con agua (x2), solución salina (x1) y el solvente orgánico se retira bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice utilizando un gradiente de 0 - 10% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título como un aceite naranja;

LC-MS temperatura ambiente = 1.62mins; $[M+H]^+$ 536.4, Método 2minLowpH.

Etapa 2: ácido 7-(6-metoxi-2,3-di-p-tolil-pirrol-2,3-b)pirazin-5-il)-heptanoico

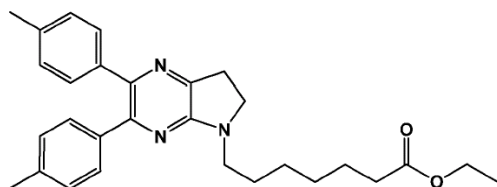
30 Una mezcla que comprende 7-(7-bromo-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol-2,3-b)pirazin-5-il)heptanoato de etilo (etapa 1)(50 mg, 0.094 mmol) en MeOH anhidro (1 ml) se desgasifica con N₂ y se trata con sodio (10.75 mg, 0.468 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se calienta a 120° C utilizando radiación de microondas durante 1 hora. La mezcla se diluye con agua (20 ml) y el pH se ajusta a pH 1 utilizando 2M HCl. La capa acuosa se extrae con DCM (x3) y los extractos orgánicos combinados se concentran bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 100% de EtOAc en iso-hexano
35 seguido por 10% MeOH en EtOAc proporciona el compuesto del título como un sólido naranja;

LC-MS temperatura ambiente = 1.29mins; [M+H]⁺ 458.4, Método 2minLC_v003

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (1 H, br s), 7.22 (4H, m), 7.09 (4H, m), 5.95 (1 H, s), 4.12 (2H, m), 4.10 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.15 (2H, t), 1.75 (2H, br m), 1.46 (2H, br m), 1.35 - 1.23 (4H, br m).

Ejemplo 6:

5 7-(2,3-di -p-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo



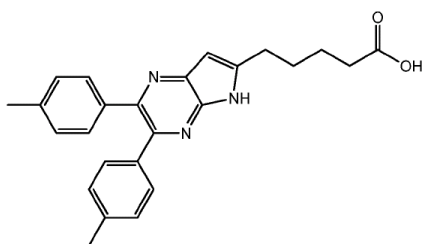
10 Se trata etil éster de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico (Intermedio B) (35 mg, 0.077 mmol) en EtOH seco (1ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente con formiato de amonio (24.22 mg, 0.384 mmol) seguido por Pd sobre carbono (8.18 mg, 7.68 mmol). La suspensión negra resultante se calienta hasta reflujo durante 16 horas, durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y luego se carga en una columna de Celite® (material de filtro). La columna se eluye con 1:1 MeOH/DCM y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en DCM (50 ml), se lava con agua (x2) y el solvente orgánico se retira bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 30% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título;

15 LC-MS temperatura ambiente 1.36mins MS m/z 458.4 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (2H, d), 7.1 - 7.05 (4H, m), 7.0 (2H, d), 4.05 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.1 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.6 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.35 - 1.2 (6H, m), 1.15 (3H, t).

Ejemplo 7:

ácido 5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)-pentanoico



20

Etapa 1: ácido 7-(3-Amino-5,6-di -p-tolilpirazin-2-il)hept-6-inoico

25 Se desgasifica 3-Bromo-5,6-di -p-tolilpirazin-2-amina (Ejemplo 1, etapa 3)(200 mg, 0.565 mmol) en dioxano anhidro (10 ml), con N₂ se trata con trietilamina (0.708 ml, 5.08 mmol), ácido hept-6-inoico (0.179 ml, 1.129 mmol), yoduro de cobre (I) (32.3 mg, 0.169 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (46.1 mg, 0.056 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se diluye con DCM (10 ml) y se carga seca en sílice. La purificación mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 100% de EtOAc en iso-hexano seguido por 20% de MeOH en EtOAc proporciona el compuesto del título;

LC-MS: temperatura ambiente 1. 25mins MS m/z 401.3 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

Etapa 2: ácido 5-(2,3-Di -p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)pentanoico

30 Se trata ácido 7-(3-Amino-5,6-di -p-tolilpirazin-2-il) hept-6-inoico (etapa 1) (137 mg, 0.343 mmol) en tert-BuOH (3 ml) con tert-butoxido de potasio (154 mg, 1.372 mmol) y se agita hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla se agrega a agua (50 ml) y se extrae con DCM (x3). El solvente orgánico se retira bajo presión reducida y el material crudo se disuelve en EtOH (mínimo) y se agrega exceso de agua. La suspensión resultante se somete a sonicación y se filtra,

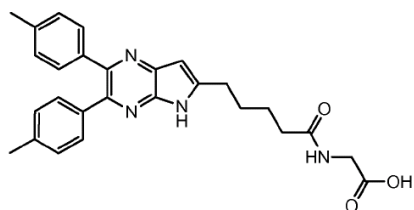
se enjuaga la torta de filtro con agua (x3). La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 1% de MeOH en DCM proporciona el compuesto del título;

LC-MS temperatura ambiente 1.10mins MS m/z 400.2 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

¹H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 12.03 (1 H, br s), 11.92 (1 H, br s), 7.23 (4H, m), 7.10 (4H, m), 6.41 (1 H, m), 2.84 (2H, t), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.28 (2H, m), 1.77 (2H, br m), 1.59 (2H, br m)

Ejemplo 8:

ácido 2-(5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrol-2-yl)pirazin-6-yl)pentanamidoacético



Etapa 1: 2-(5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrol-2-yl)pirazin-6-yl)pentanamidoacetato de metilo

10 Se trata ácido 5-(2,3-Di- p-tolil-5H-pirrol-2-yl)pirazin-6-yl)pentanoico (Ejemplo 7) (25 mg, 0.063 mmol) en DMF (1 ml) con DIPEA (0.055 ml, 0.313 mmol) y HATU (57.1 mg, 0.150 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, la mezcla se trata con clorhidrato de metil éster de glicina (9.43 mg, 0.075 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se diluye con agua y la suspensión resultante se somete a sonicación y se filtra, se enjuaga la torta de filtro con agua (x3). La purificación del producto crudo
15 mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 50% de EtOAc en iso-hexano seguido por 10% de MeOH en EtOAc proporciona el compuesto del título;

LC-MS temperatura ambiente 1.10mins MS m/z 471 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

Etapa 2: ácido 2-(5-(2,3-Di- p-tolil-5H-pirrol-2-yl)pirazin-6-yl)pentanamido) acético

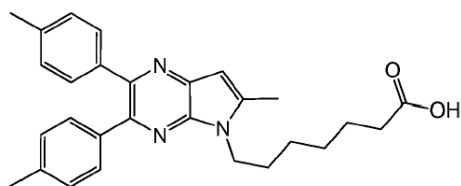
20 Se trata 2-(5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrol-2-yl)pirazin-6-yl)pentanamido)acetato de metilo (etapa 1) (17 mg, 0.036 mmol) en THF (1 ml) y agua (0.5 ml) con monohidrato LiOH (8.12 mg, 0.108 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se trata con agua (20 ml) y el pH se ajusta a pH 2 utilizando 2M HCl. La porción acuosa se extrae con DCM (x3) y los extractos orgánicos combinados se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18) que eluye con 0 - 30% de MeCN en agua (0.1 % TFA) proporciona el compuesto del título;

25 LC-MS temperatura ambiente 1.05mins MS m/z 457.4 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

¹H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 12.51 (1 H, br s), 11.92 (1 H, s), 8.16 (1 H, m), 7.24 (4H, m), 7.1 (4H, m), 6.41 (1 H, m), 3.73 (2H, d), 2.84 (2H, t), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.20 (2H, t), 1.76 (2H, br m), 1.59 (2H, br m)

Ejemplo 9

Ácido 7-(6-Metil-2,3-di -p-tolil-5H-pirrol-2-yl)pirazin-5-yl)heptanoico



30

Etapa 1: 3,5-Dibromo-6-cloropirazin-2-amina

5 Se enfría 6-Cloropirazin-2-amina (100 g, 772 mmol) en MeOH (2000 ml) utilizando un baño de agua se trata con N-bromosuccinimida (151.2g, 170mmol) en forma de porciones durante 30 mins, manteniendo la temperatura de reacción entre 15 - 20°C. Después de agitación durante 1.5 horas, la mezcla se vierte cuidadosamente en un recipiente agitado de agua enfriada con hielo (4 litros). La suspensión resultante se agita durante 2 horas en el baño de hielo, se recolecta mediante filtración, se enjuaga la torta de filtro con agua (800 ml) y se seca en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS temperatura ambiente 0.99mins; Método 2minLowpH

Etapa 2: 5-Bromo-6-cloro-3-(3-(trimetilsilil)prop-1-inil)pirazin-2-amina

10 Se desgasifica 3,5-Dibromo-6-cloropirazin-2-amina (etapa 1) (400 mg, 1.392 mmol) en THF seco (10 ml) con nitrógeno y se trata con trimetil(prop-2-inil)silano (0.218 ml, 1.462 mmol), TEA (0.582 ml, 4.18 mmol), CuI (26.5 mg, 0.139 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (98 mg, 0.139 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml) y solución salina y se extrae con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se concentran bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 20% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título;

15 LC-MS temperatura ambiente = 1.25 mins; [M+H]⁺ 318/320 Método 2minLowpH.

Etapa 3: 2-Bromo-3-cloro-6-metil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

20 Se trata 5-Bromo-6-cloro-3-(3-(trimetilsilil)prop-1-inil)pirazin-2-amina (etapa 2)(280 mg, 0.879 mmol) en tert-butanol (4 ml) a temperatura ambiente con KOtBu (217 mg, 1.933 mmol) y se calienta a 60° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y el pH se ajusta a pH 1 utilizando 2M HCl. La capa acuosa se extrae con DCM (x3) y el solvente orgánico se retira bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título:

LC-MS temperatura ambiente = 0.97 mins; [M+H]⁺ 246/248: Método 2minLowpH.

Etapa 4: 6-Metil-2,3-di -p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

25 Se desgasifica 2-Bromo-3-cloro-6-metil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (etapa 3)(183 mg, 0.742 mmol) en dioxano (5 ml) con N₂ y se trata con ácido p-tolilborónico (242 mg, 1.782 mmol), K₂CO₃ (308 mg, 2.227 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (60.6 mg, 0.074 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, adicionalmente se agregan porciones de ácido p-tolil borónico (242 mg, 1.782 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (60.6 mg, 0.074 mmol) y se continua el calentamiento hasta reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua (50 ml). La suspensión resultante se somete a sonicación y se filtra, se enjuaga la torta de filtro con agua (x3). La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 30% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título;

30

LC-MS temperatura ambiente = 1.15 mins; [M+H]⁺ 314/315 Método 2minLowpH.

Etapa 5: ácido 7-(6-Metil-2,3-di -p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico

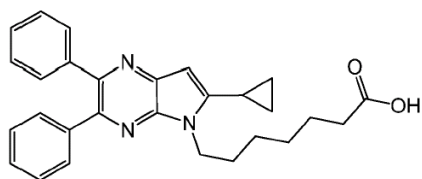
35 El compuesto del título se prepara a partir de 6-metil-2,3-di-p-tolildi-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (Ejemplo 9; Etapa 4) análogamente a ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di- p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico (Ejemplo 1 etapa 6 y etapa 7);

LC-MS: temperatura ambiente 1.28mins MS m/z 442.7/443.4 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

40 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.94 (1 H, br s), 7.28 - 7.21 (4H, m), 7.13 - 7.07 (4H, m), 6.47 (1 H, s), 4.25 (2H, t), 2.57 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.15 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.36 - 1.25 (4H, br m).

Ejemplo 10:

ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-difenil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico



Etapa 1: etil éster de ácido 7-(6-Ciclopropil-2,3-difenil-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico

Una mezcla que comprende etil éster de ácido 7-(2-bromo-3-cloro-6-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico (Intermedio D) (400 mg, 0.933 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se desgasifica con N₂ se trata con ácido fenilborónico (120 mg, 0.980 mmol), carbonato de potasio (284 mg, 2.052mmol) y aducto PdCl₂(dppf)- CH₂Cl₂ (76 mg, 0.093 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 12 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente y se desgasifica con N₂, se agregan ácido fenilborónico (171 mg, 1.399 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (76 mg, 0.093 mmol) y se continúa la agitación a 110°C durante 24 horas. La mezcla se trata con agua enfriada con hielo y la capa acuosa se extrae con éter de dietilo. La parte orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. La purificación del producto crudo en sílice que eluye con 5% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título:

HPLC temperatura ambiente 5.74mins: MS m/z 428.1

Etapa 2: ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-difenil-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico :

Se trata etil éster de ácido 7 -(6-Ciclopropil-2,3-difenil-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico (etapa 1) (250 mg, 0.535 mmol) en THF (6 ml) y agua (2 ml) con monohidrato LiOH (45 mg, 1.069 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 12 horas seguido por calentamiento a 60°C durante 10 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua y se lava con éter de dietilo (x1). La capa acuosa se acidifica utilizando ácido cítrico, y se extrae con EtOAc. El solvente orgánico se seca (Na₂SO₄) y el solvente se retira bajo presión reducida. La purificación del producto mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 1% de MeOH en DCM, seguido por purificación adicional utilizando HPLC preparativo de acuerdo con los siguientes condiciones para proporcionar el compuesto del título;

Columna: ZORBAX-150*21.2 MM

Fase móvil: A: 10 mmol acetato de amonio en agua; B:1:1 MeOH:acetonitrilo

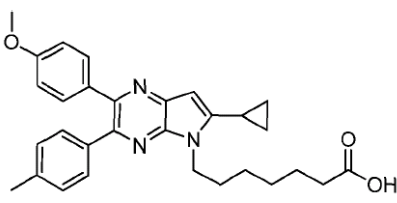
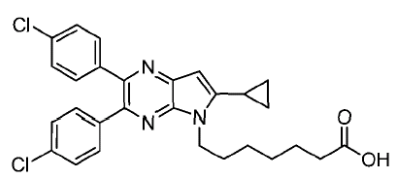
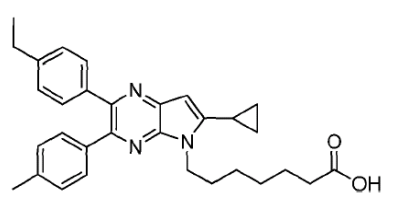
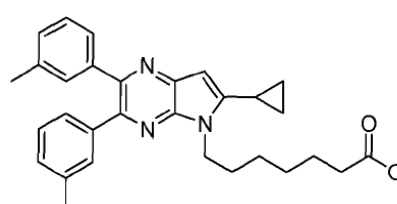
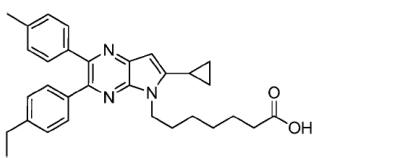
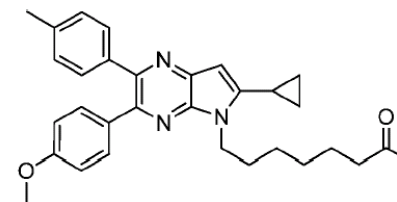
Índice de flujo: 30 ml/min.

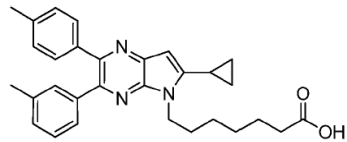
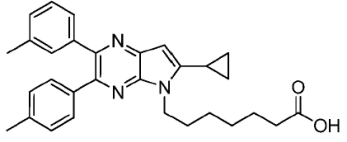
TIEMPO	% de B	Flujo (ml/min)
0.0	60.0	20.0
2.0	60.0	20.0
10.0	90.0	20.0

LCMS: temperatura ambiente 1.27mins MS m/z 440.0 [M+H]⁺: Método 2minLowpH

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 2) se preparan mediante un método similar a aquel de Ejemplo 10 al reemplazar ácido fenilborónico (etapas 1 y 2) con los ácidos borónicos comercialmente disponibles apropiados.

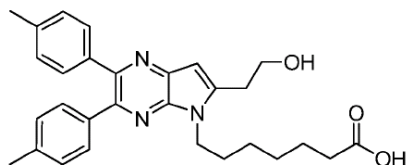
Tabla 2

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
10.1		Ácido de 7-(6-ciclopropil-2-(4-metoxi fenil)-3-(p-tolil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico	LCMS: temperatura ambiente 1.28mins MS m/z 485.4 [M+H] ⁺ : Método 2minLowpH
10.2		Ácido 7-(2,3-bis(4-clorofenil)-6-ciclopropil-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico	LCMS: temperatura ambiente 1.42mins MS m/z 508.3 [M+H] ⁺ : Método 2minLowpH
10.3		ácido 7-(6-ciclo propil-2-(4-etil fenil)-3-(p-tolil)-5Hpirrolo [2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico	LCMS: temperatura ambiente 1.39mins MS m/z 483.4 [M+H] ⁺ : Método 2minLowpH
10.4		Ácido 7-(6-ciclo propil-2,3-di-mtolil-5H-pirrolo [2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico	LCMS: temperatura ambiente 1.35mins MS m/z 469.3 [M+H] ⁺ : Método 2minLowpH
10.5		Ácido 7-(6-ciclopropil-3-(4-etilfenil)-2-(p-tolil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico	LCMS: temperatura ambiente 1.36 mins; MS m/z 482.6 [M+H] ⁺ : 2minLowpH
10.6		ácido 7-(6-ciclopropil-3-(4-metoxifenil)-2-(p-tolil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico	LCMS: temperatura ambiente 1.25 mins; MS m/z 484.6[M+H] ⁺ : 2minLowpH

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
10.7		ácido 7-(6-ciclopropil-3-(mtolil)-2-(p-tolil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico	LCMS: temperatura ambiente 1.31 mins; MS m/z 468.6 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH
10.8		ácido 7-(6-ciclopropil-2-(mtolil)-3-(p-tolil)-5Hpirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico	LCMS: temperatura ambiente 1.32 mins; MS m/z 468.6 [M+H] ⁺ ; 2minLowpH

Ejemplo 11:

ácido 7-(6-(2-Hidroxietil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico



5 Etapa 1: 4-(3-Amino-5,6-di-p-tolilpirazin-2-il)but-3-in-1-ol

El compuesto del título se prepara análogamente a ácido 7-(3-amino-5,6-di-p-tolilpirazin-2-il)heptanoico (Ej 7 etapa 1) al reemplazar ácido heptanoico con but-3-in-1-ol;

LCMS: temperatura ambiente 1.11 mins MS m/z 344 [M+H]⁺ Método 2minLowpH

Etapa 2: 2-(2,3-Di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)etanol

10 El compuesto del título se prepara a partir de 4-(3-amino-5,6-di-p-tolilpirazin-2-il)but-3-in-1-ol (etapa 1) análogamente a ácido 5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)pentanoico (Ej 7, etapa 2);

LCMS : temperatura ambiente 1.04mins MS m/z 344 [M+H]⁺: Método 2minLowpH

Etapa 3: 2-(2,3-Dip-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)acetato de etilo

15 Se trata 2-(2,3-Di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)etanol (etapa 2) (73 mg, 0.213 mmol) en THF seco (2 ml) a temperatura ambiente con DIPEA (0.082 ml, 0.468 mmol) y cloruro de acetilo (0.018 ml, 0.255 mmol). Después de agitación durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se agrega a agua (30 ml) y se extrae con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se pasan a través de una columna de separación de fase y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0-40% de EtOAc/iso-hexano para proporcionar el compuesto del título, 2-(2,3-dip-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)acetato de etilo;

20 LCMS: temperatura ambiente 1.15 mins MS m/z 386.6 [M+H]⁺ Método 2minLowpH

2-(5-Acetil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)acetato de etilo también se aísla como un subproducto.

Etapa 4: 7-(6-(2-acetoxietil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo

Se disuelve 2-(2,3-Dip-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il)acetato de etilo (etapa 3)(12 mg, 0.031 mmol) en DMF seco (1 ml) a temperatura ambiente y se trata con K_2CO_3 (12.91 mg, 0.093 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (0.012 ml, 0.062 mmol). La suspensión marrón resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla luego se calienta a 60° C durante 5 horas y después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agita durante la noche.

5 La mezcla se agrega a agua (30 ml) y se extrae con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se pasan a través de una columna de separación de fase y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: temperatura ambiente 1.40mins MS m/z 542.7 [M+H]⁺; Método 2minLowpH

Etapa 5: ácido 7-(6-(2-Hidroxi-etil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico

10 Se trata 7-(6-(2-acetoxietil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo (etapa 4) (17 mg, 0.031 mmol) en EtOH (1 ml) a temperatura ambiente con 2M NaOH (0.047 ml, 0.094 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Adicionalmente se agrega 2M NaOH (0.047 ml, 0.094 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas durante la noche. Adicionalmente se agrega 2M NaOH (0.047 ml, 0.094 mmol) y el RM naranja se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se agrega a agua

15 (30 ml) y el pH se ajusta a pH1 mediante la adición de 2M HCl. La capa acuosa se extrae con DCM (x4) y los extractos combinados se pasan a través de una columna de separación de fase y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite naranja. El aceite se disuelve en EtOAc y se agrega un exceso de iso-hexano. La suspensión resultante se somete a sonicación y se retira mediante filtración. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el producto crudo se disuelve en DCM (mínimo) y se carga en una placa de TLC preparativa Si 20mm x 20mm. Utilizando un sistema de solvente de 10% de MeOH en DCM (200ml) la placa TLC se eluye y la banda apropiada de Si en la placa se raspa de la placa. El Si se suspende en 10% de MeOH/DCM y se somete a sonicación. La suspensión se filtra, se enjuaga el sólido con 10% de MeOH/DCM. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

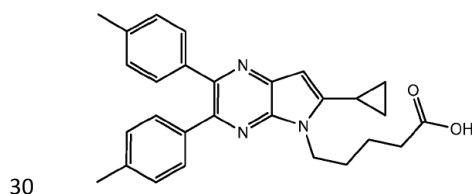
20

LCMS: temperatura ambiente 1.16mins MS m/z 472.1/473.4 [M+H]⁺ Método 2minLowpH

25 ¹H RMN (400MHz, d-DMSO) δ 11.96 (1 H, br s), 7.28-7.20 (4H, br m), 7.14-7.08 (4H, br m), 6.52 (1H, s), 4.91 (1H, br m), 4.29 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.16 (2H, m), 1.81-1.73 (2H, br m), 1.52-1.43 (2H, br m), 1.37-1.27 (4H, br m)

Ejemplo 12:

ácido 5-(6-Ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)pentanoico



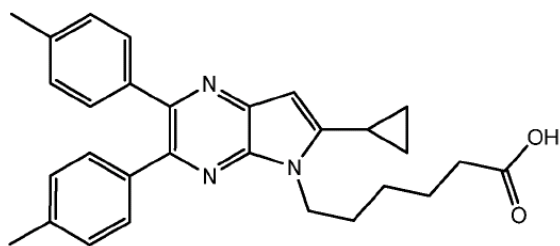
El compuesto del título se prepara análogamente al Ejemplo 1 al reemplazar 7-bromoheptanoato de etilo (etapa 6) con 5-bromopentanoato de etilo;

LCMS: temperatura ambiente 1.42mins MS m/z 441.5 [M+H]⁺;Método 2minLowpHv01

35 ¹H RMN (400MHz, d-DMSO) δ 12.01 (1 H, br s), 7.28-7.19 (4H, br m), 7.13-7.07 (4H, br m), 6.32 (1 H, s), 4.41 (2H, m), 2.34-2.27 (2H, br m), 2.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.23-2.16 (1 H, br m), 1.92-1.83 (2H, br m), 1.58-1.49 (2H, br m), 1.16-1.10 (2H, br m), 0.91-0.87 (2H, br m)

Ejemplo 13:

ácido 6-(6-Ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)hexanoico



El compuesto del título se prepara análogamente al Ejemplo 1 al reemplazar 7-bromoheptanoato de etilo (etapa 6) con 6-bromohexanoato de etilo;

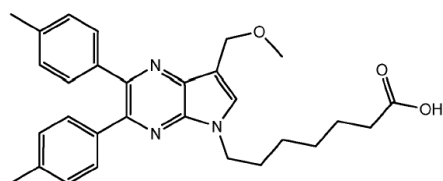
LCMS: temperatura ambiente 1.43mins MS m/z 454.2/455.5 [M+H]⁺: Método 2minLowpHv01.

- 5 ¹H RMN (400MHz, d-DMSO) δ 11.98 (1 H, br s), 7.28-7.19 (4H, br m), 7.13-7.07 (4H, br m), 6.32 (1 H, s), 4.40 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.23-2.17 (3H, br m), 1.90-1.82 (2H, br m), 1.62-1.54 (2H, br m), 1.38-1.29 (2H, br m), 1.16-1.11 (2H, br m), 0.91-0.87 (2H, br m).

Ejemplo 14:

ácido 7-(7-(Metoximetil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico

10



15

20

Se trata 7-(7-(hidroximetil)-2,3-di -p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo (Ejemplo 3)(50 mg, 0.103 mmol) en DMF seco (1ml) bajo nitrógeno con NaH (60% en aceite mineral) (4.53 mg, 0.113 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agrega yoduro de metilo (7.08 ml, 0.113 mmol) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se agrega a agua (30 ml) y el pH se ajusta a pH1 mediante la adición de 2M HCl. La capa acuosa se extrae con DCM (x3) y las porciones orgánicas combinadas se pasan a través de una columna de separación de fase y se concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0-50% de EtOAc/iso-hexano. La purificación adicional se lleva a cabo al disolver el producto en DCM (mínimo) y se carga en una placa TLC preparativa de 20cm x 20cm. La placa se hace funcionar utilizando un sistema de solvente de 67% de EtOAc en iso-hexano (300 ml) y la banda apropiada de sílice raspa la placa. El Si se suspende en 10% de MeOH/DCM y se somete a sonicación. La suspensión se filtra, se enjuaga el sólido con 10% de MeOH/DCM. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

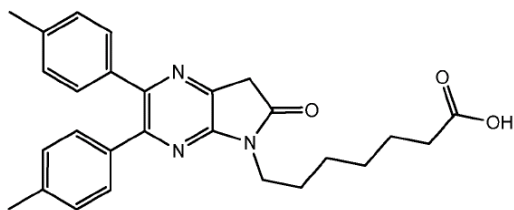
LCMS: temperatura ambiente 1.43mins MS m/z 473.8 [M+H]⁺: Método 2minLowpHv01

25

- ¹H RMN (400MHz, d-DMSO) δ 12.03 (1 H, br s), 8.01 (1 H, s), 7.29-7.22 (4H, br m), 7.14-7.10 (4H, br m), 4.62 (2H, s), 4.28 (2H, m), 3.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.14 (2H, m), 1.88-1.82 (2H, br m), 1.49 (2H, br m), 1.36-1.21 (4H, br m)

Ejemplo 15:

Ácido 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico



Etapa 1:

Ácido 7-(7,7-Dibromo-6-oxo-2,3-di-p-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico

5 Se trata ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico (Ejemplo 1.5)(90 mg, 0.211 mmol) en tert-butanol (3ml) y agua (0.5ml) con NBS (112 mg, 0.632 mmol) y la mezcla marrón resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluye con agua (50 ml) y el pH se ajusta a pH 1 utilizando 2M HCl. La capa acuosa se extrae con DCM (x3), pasa los productos orgánicos a través de una columna de separación de fase. El solvente orgánico se retira bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título as una mezcla con mono-bromo y compuestos bromados;

10 LCMS: temperatura ambiente 1.54mins MS m/z 602.1 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

Etapa 2: ácido 7-(6-oxo-2,3-di-p-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico 7-(7,7-Dibromo-6-oxo

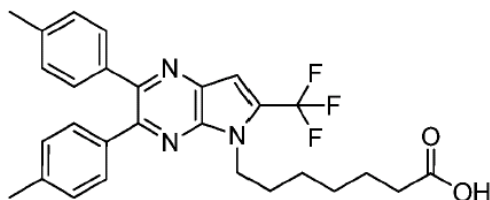
15 Se trata ácido 2,3-di-p-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico (mezcla de la etapa 1) (127 mg, 0.211 mmol) en THF seco (5ml) bajo nitrógeno con 10% de Pd(C) (22.48 mg, 0.021 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla resultante se filtra a través de Celita® y se lava a través con DCM. El filtrado se concentra bajo presión reducida y la purificación se lleva a cabo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0-100% de EtOAc en iso-hexano. La purificación adicional se lleva a cabo al disolver el producto en DCM (mínimo) y se carga en una placa TLC preparativa de 20cm x 20cm. La placa se hace funcionar utilizando un sistema de solvente de 75% de EtOAc en iso-hexano (300 ml) y la banda apropiada de Si se raspa la placa. El sílice se suspende en 10% de MeOH/DCM y se somete a sonicación. La suspensión se filtra, se enjuaga el sólido con 10% de MeOH/DCM. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

20 LCMS: temperatura ambiente 1.34mins MS m/z 444.5 [M+H]⁺ Método 2minLowpHv01

¹H RMN (400MHz, d-DMSO) δ 11.96 (1 H, br s), 7.25 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.16-7.09 (4H, br m), 3.83 (2H, m), 3.74 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.18 (2H, m), 1.73-1.64 (2H, br m), 1.52-1.44 (2H, br m), 1.36-1.28 (4H, br m)

25 **Ejemplo 16:**

ácido 7-(2,3-Dip-tolil-6-(trifluorometil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico



Etapa 1: 5,6-Dip-tolil-3-(3,3,3-trifluoroprop-1-inil)pirazin-2-amina

30 Una solución de 3-bromo-5,6-di-p-tolilpirazin-2-amina (Ej 1, etapa 3) (200 mg, 0.565 mmol) en dioxano (4ml) se burbujea con nitrógeno se trata con tributil(3,3,3-trifluoroprop-1-inil)estano (238 mg, 0.621 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (46.1 mg, 0.056 mmol). La mezcla resultante se calienta a 140°C durante 1 hora utilizando radiación de microondas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo crudo se disuelve en DCM y se carga en una columna de sílice de 25g. La purificación mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0-5% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título;

35 LCMS: temperatura ambiente 1.51 mins MS m/z 368.5 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

Etapa 2: 2,3-Di-p-tolil-6-(trifluorometil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

El compuesto del título se prepara a partir de 5,6-di-p-tolil-3-(3,3,3-trifluoroprop-1-inil)pirazin-2-amina (etapa 1) análogamente al Ej 1 etapa 5;

LCMS: temperatura ambiente 1.45 mins MS m/z 368.3 [M+H]⁺ Método 2minLowpHv01

5 Etapa 3: 7-(2,3-dip-tolil-6-(trifluorometil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo

El compuesto del título se prepara a partir de 2,3-di-p-tolil-6-(trifluorometil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (etapa 2) análogamente al Ej. 1 etapa 6;

LCMS: temperatura ambiente 1.73min MS m/z 524.4 [M+H]⁺: Método 2minLowpHv01

Etapa 4: ácido 7-(2,3-Di-p-tolil-6-(trifluorometil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico

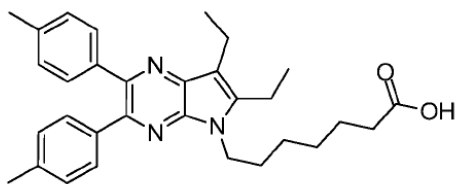
10 El compuesto del título se prepara a partir de 7-(2,3-di-p-tolil-6-(trifluorometil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5- il)heptanoato de etilo (etapa 3) análogamente al Ej 1 etapa 7;

LCMS: temperatura ambiente 1.57mins MS m/z 496.6 [M+H]⁺; Método 2minLowpHv01

Ejemplo 17:

ácido 7-(6,7-Dietil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico

15



Etapa 1: 6,7-Dietil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina

Referencia: J Org Chem., Vol. 63, No. 22, 1998, 7652

20 Una solución de 3-bromo-5,6-di -p-tolilpirazin-2-amina (Ej. 1, etapa 3) (20 mg, 0.056 mmol) en DMF (1 ml) se burbujea con nitrógeno se trata con hex-3-ina (0.013 ml, 0.113 mmol), paladio acetato (0.634 mg, 2.82 μmol), cloruro de litio (2.393 mg, 0.056 mmol) y K₂CO₃ (39.0 mg, 0.282 mmol). La mezcla resultante se calienta a 120° C durante 30 min utilizando radiación de microondas. En paralelo, una mezcla de reacción idéntica separada se prepara y se calienta térmicamente a 120°C durante 1 hora. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, las dos mezclas de reacción se combinan en agua (50 ml). La capa acuosa se extrae con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavan secuencialmente con agua (x1) y solución salina (x1), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0-10% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título;

LCMS: temperatura ambiente 1.50mins MS m/z 356.3 [M+H]⁺ Método 2minLowpHv01

Etapa 2: 7-(6,7-dietil-2,3-dip-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo

30 Una solución de 6,7-dietil-2,3-dip-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazina (etapa 1) (14 mg, 0.039 mmol) en DMF seco (1 ml) bajo nitrógeno se trata con NaH (1.733 mg, 0.043 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos y se trata con 7-bromoheptanoato de etilo (8.44 ml, 0.043 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se agrega a agua y el pH se ajusta a pH1 utilizando 2M HCl. La capa acuosa se extrae con EtOAc (x3) y los extractos orgánicos combinados se lavan secuencialmente con agua (x1) y solución salina (x1), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (con producto de ácido de hidrólisis traza);

LCMS: temperatura ambiente 1.57mins MS m/z 514.6 [M+H]⁺ Método 2minLowpH50v01

Etapa 3: ácido 7-(6,7-Dietil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico

El compuesto del título se prepara a partir de 7-(6,7-dietil-2,3-dip-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo (etapa 2) análogamente al Ej 1 etapa 7;

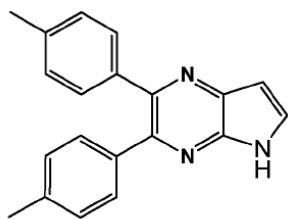
LCMS: temperatura ambiente 1.63mins MS m/z 484.6 [M+H]⁺ Método 2minLowpHv01

- 5 ¹H RMN (400MHz, d-DMSO) δ 11.98 (1 H, br s), 7.27-7.21 (4H, br m), 7.14-7.08 (4H, br m), 4.26-4.20 (2H, br m), 2.95-2.87 (2H, br m), 2.81-2.74 (2H, br m), 2.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.17-2.12 (2H, brm), 1.81-1.73 (2H, br m), 1.52-1.43 (2H, br m), 1.35-1.21 (10H, br m).

Preparación de Intermedios:

Intermedio A:

- 10 2,3-Di-p-tolil5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



Etapa 1: 6-Cloro-5-yodopirazin-2-amina

- 15 Una solución de 6-cloropirazin-2-amina (10.0 g, 77 mmol) en DMSO (100 ml) se trata con 1-yodopirrolidina-2,5-diona (20.84 g, 93 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días y luego se agrega a agua (800 ml). El pH se ajusta a pH 8-9 utilizando una solución de NaHCO₃ sat. y la suspensión resultante se filtra, se lava con agua (x3) y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja;

LC-MS temperatura ambiente = 0.83mins; [MeCN+H]⁺ 296.0, Método 2minLowpH.

Etapa 2: 5,6-Di-p-tolilpirazin-2-amina

- 20 Una solución de 6-cloro-5-yodopirazin-2-amina (etapa 1) (13.74 g, 53.8 mmol) en dioxano (300 ml) se desgasifica con N₂ y se trata con ácido p-tolilborónico (17.55 g, 129 mmol), K₂CO₃ (22.30 g, 161 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4.39 g, 5.38 mmol). La suspensión naranja se agita a 110°C durante 2 días. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda se absorbe en sílice y la purificación mediante cromatografía que eluye con 0 - 60% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título como un sólido color beige;

- 25 LC-MS temperatura ambiente = 1.09mins; [M+H]⁺ 277.3, Método 2minLowpH.

Etapa 3: 3-Bromo-5,6-di-p-tolilpirazin-2-amina

- 30 Una solución de 5,6-di-p-tolilpirazin-2-amina (etapa 2) (4.94 g, 17.94 mmol) en DMSO (40 ml), se trata con N-bromosuccinimida (3.19 g, 17.94 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas para dar una suspensión color beige. La suspensión se diluye con agua (700 ml) y el pH se ajusta a pH 8-9 utilizando una solución de NaHCO₃ sat. La suspensión se filtra, se lava con agua (x3) y se seca bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido color beige;

LC-MS temperatura ambiente = 1.39mins; [M+H]⁺ 356.3, Método 2minLowpH.

Etapa 4: 5,6-Di-p-tolil-3-((trimetilsilil)etilil)pirazin-2-amina

- 35 Una solución de 3-bromo-5,6-di-p-tolilpirazin-2-amina (etapa 3) en dioxano seco (10 ml) se desgasifica con N₂ y se trata con trietilamina (1.062 ml, 7.62 mmol), etiltrimetilsilano (0.239 ml, 1.694 mmol), yoduro de cobre (I) (48.4 mg, 0.254 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (69.2 mg, 0.085 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas, la mezcla de reacción se agrega a agua (50 ml) y se extrae con DCM (x3). Los extractos orgánicos

se pasan a través de una columna de separación de fase y se agrega solución salina para ayudar a la separación. El solvente se retira bajo presión reducida y la purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 5 % de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título;

LC-MS temperatura ambiente = 1.50 mins; [M+H]⁺ 372, Método 2minLC_v003.

5 Etapa 5: 2,3-Di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina

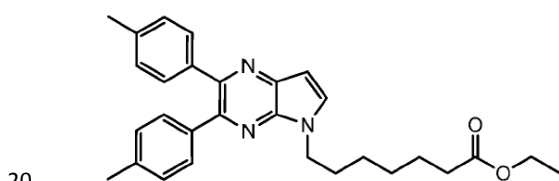
Se trata 5,6-Di-p-tolil-3-((trimetilsilil)etnil)pirazin-2-amina (etapa 4)(170 mg, 0.458 mmol) en tert-BuOH (5 ml) a temperatura ambiente con tert-butoxido de potasio (205 mg, 1.830 mmol) y se calienta hasta reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se agrega HCl conc. (0.5 ml, 16.46 mmol) y la mezcla se calienta hasta reflujo durante 3 horas y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se agrega a agua (100 ml) y el pH se ajusta a pH 10 utilizando 2M NaOH. La porción acuosa se extrae con DCM (x3) y los extractos orgánicos combinados se pasan a través de una columna de separación de fase. El solvente se retira bajo presión reducida y la purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice que eluye con 0 - 20% de EtOAc en iso-hexano proporciona el compuesto del título;

LC-MS temperatura ambiente = 1.17 mins; [M+H]⁺ 300, Método 2minLC_v003.

15 ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 1H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 12.06 (1 H, br s), 7.91 (1 H, m), 7.25 (4H, m), 7.11 (4H, m), 6.67 (1 H, d), 2.30 (3H, s), 2.30 (3H, s)

Intermedio B:

etil éster de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico



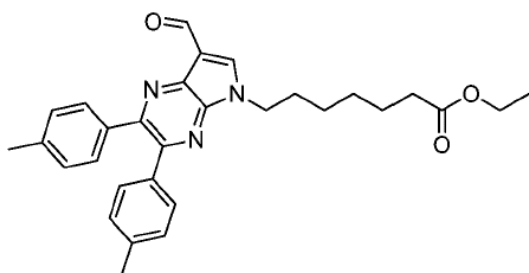
El compuesto del título se prepara a partir de 2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazina (Intermedio A) análogamente a 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo (Ejemplo 1 etapa 6);

LC-MS temperatura ambiente = 1.44 mins; [M+H]⁺ 456, Método 2minLC_v003.

25 ¹H RMN (400 MHz, d-DMSO) δ 7.99 (1 H, m), 7.26 (4H, m), 7.12 (4H, m), 6.69 (1 H, d), 4.29 (2H, t), 4.01 (2H, q), 2.31 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.22 (2H, t), 1.85 (2H, br m), 1.49 (2H, br m), 1.36-1.22 (4H, br m), 1.15 (3H, t).

Intermedio C

7-(7-Formil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo



Etapa 1: 7-(7-formil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo

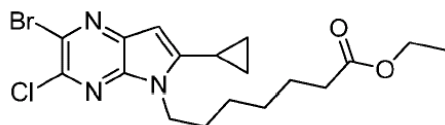
30 Una mezcla que comprende etil éster de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico (Intermedio B) (479 mg, 1.051 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se desgasifica con N₂ y se trata en forma de gotas con POCl₃ (0.147

5 ml, 1.577 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se trata con una parte adicional de POCl_3 (0.147 ml, 1.577 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla se somete a partición entre agua (100 ml) y EtOAc (20 ml) y el pH de la solución bifásica se ajusta a pH 8-9 utilizando solución de NaHCO_3 sat. La porción acuosa se extrae con EtOAc (x3) y el extracto orgánico combinado se lava con agua (x1), solución salina (x1), se seca sobre MgSO_4 y se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón;

LC-MS temperatura ambiente = 1.37mins; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484.6, Método 2minLowpH.

Intermedio D:

etil éster de ácido 7-(2-Bromo-3-cloro-6-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico



10

Etapa 1: 2-Bromo-3-cloro-6-ciclopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

El compuesto del título se prepara a partir de 6-cloropirazin-2-amina (comercial) análogamente a 2-bromo-3-cloro-6-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (Ejemplo 9 etapa 1 a etapa 3) al reemplazar trimetil(prop-2-inil)silano (etapa 2) con etinilciclopropano.

15 Etapa 2: etil éster de ácido 7-(2-Bromo-3-cloro-6-ciclopropil-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico

20 Se enfría 2-Bromo-3-cloro-6-ciclopropil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (etapa 1) (1.0 g, 3.696 mmol) en DMF (10 ml), a 0° C y se desgasifica con argón, se trata con carbonato de potasio (1.53 g, 10.88 mmol) y se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se trata con 7-bromoheptanoato de etilo (960 mg, 4.066 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agrega lentamente Solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0° C y la mezcla se extrae con éter de dietilo. La parte orgánica se seca (Na_2SO_4), y el solvente se retira bajo presión reducida. La purificación del producto crudo mediante cromatografía en alúmina neutra que eluye con 0 - 2% de EtOAc en isohexano proporciona el compuesto del título;

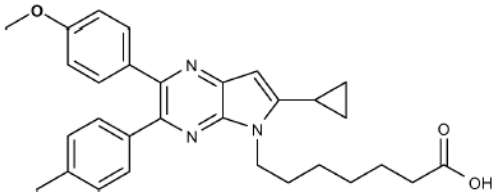
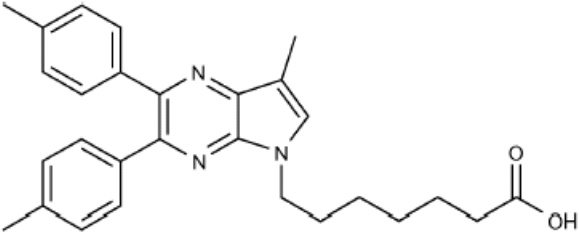
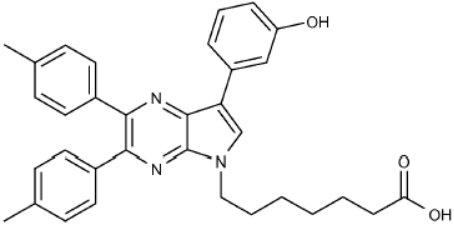
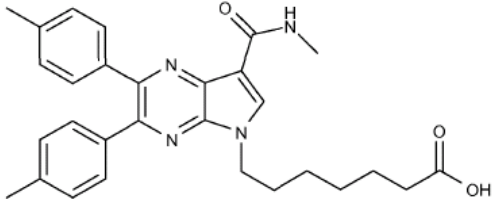
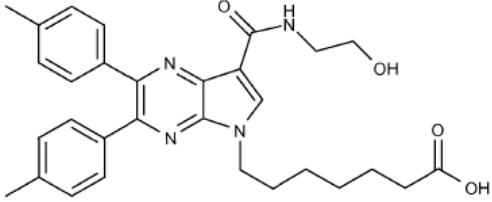
MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428

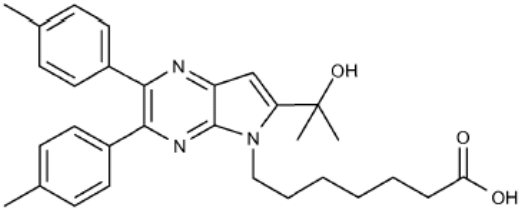
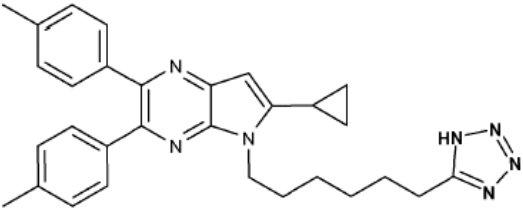
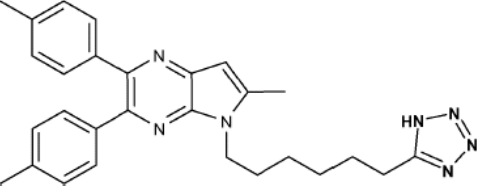
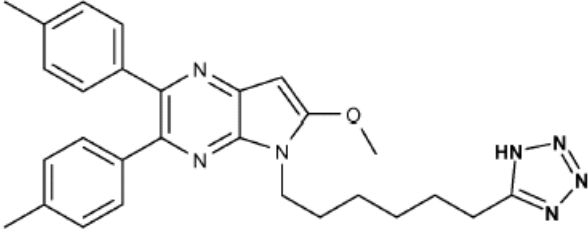
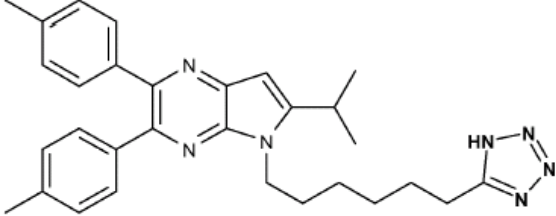
HPLC: temperatura ambiente 5.77mins

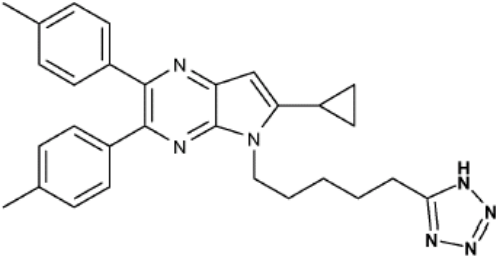
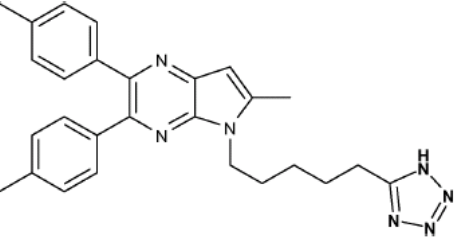
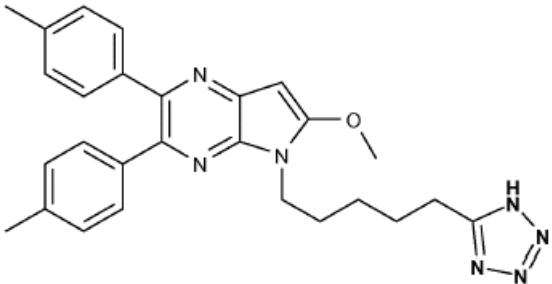
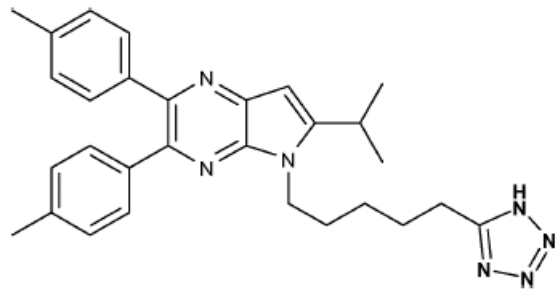
25 Compuestos Proféticos

Los siguientes compuestos se pueden preparar de acuerdo con métodos similares como se describe aquí.

Estructura	Nombre
	<p>ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-m-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico</p>

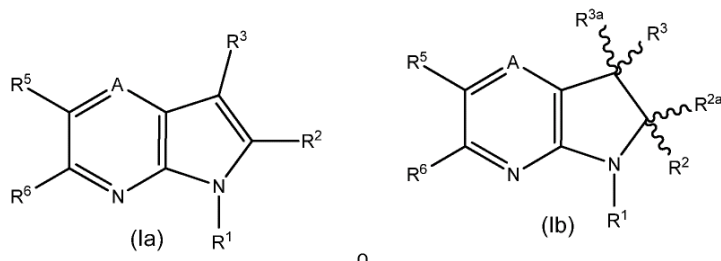
Estructura	Nombre
	<p>ácido 7-(6-ciclopropil-2-(4-metoxifenil)-3-(p-tolil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico</p>
	<p>ácido 7-(7-metil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico</p>
	<p>ácido 7-(7-(3-hidroxifenil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico</p>
	<p>ácido 7-(7-(metilcarbamoil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico</p>
	<p>ácido 7-(7-((2-hidroxietil)carbamoil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico</p>

Estructura	Nombre
	<p>ácido 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico</p>
	<p>6-Ciclopropil-5-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina</p>
	<p>6-Metil-5-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina</p>
	<p>6-Metoxi-5-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina</p>
	<p>6-Isopropil-5-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina</p>

Estructura	Nombre
	6-Ciclopropil-5-[5-(1H-tetrazol-5-il)-pentil]-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
	6-Metil-5-[5-(1H-tetrazol-5-il)-pentil]-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
	6-Metoxi-5-[5-(1H-tetrazol-5-il)-pentil]-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina
	6-Isopropil-5-[6-(1H-tetrazol-5-il)-pentil]-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina

Apartados Consistorios

Realización 1: Un compuesto representado por la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

5 A es N o CR';

R' es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R¹ se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; -(alquilo C₂-C₄)-NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇; o

R¹ es -X-Y; o

10 R¹ es -W-R⁷-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R² se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; alcoxi C₁-C₄; -(alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇; o

15 R² es -X-Y; o

R² es -W-R⁷-X-Y; o

R² es -S(O)₂-X-Y; o

R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

20 R^{2a} se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; y cicloalquilo C₃-C₇; o

R² y R^{2a} tomados juntos son oxo;

en donde uno de R¹ y R² es -X-Y, -W-R⁷-X-Y, -S(O)₂-X-Y; o -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

25 R³ se selecciona independientemente de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; -OH; OR'; -(alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros; -C(=O)H; -C(=O)OH; -C(=O)NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇, en donde el arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógenos y haloalquilo C₁-C₄;

R^{3a} se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; y cicloalquilo C₃-C₇; o

30 R³ y R^{3a} tomados juntos son oxo;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, en donde el arilo y heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Z;

W es alquileo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

X es alquileo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

5 Y es carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₄, tetrazolilo, -C(=O)NR¹⁹R²¹ o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es fenilo, bencilo o -NR¹⁹R²¹;

q es 0, 1 o 2;

10 R⁷ es una unidad estructural divalente representada por -O-, -S-, -NHC(O)-, -CH₂=CH₂-, -arilo C₆-C₁₄-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros- D-, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O, S, NH o no está presente;

15 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₄, NR¹⁸(SO₂)R²¹, (SO₂)NR¹⁹R²¹, (SO₂)R²¹, NR¹⁸C(O)R²¹, C(O)NR¹⁹R²¹, NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²¹, NR¹⁸C(O)OR¹⁹, NR¹⁹R²¹, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, SR¹⁹, OR¹⁹, oxo, CN, NO₂, halógeno o a heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R¹⁸ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

20 R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; -(alquilo C₁-C₄)-carboxi; (alquilo C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo se sustituyen opcionalmente por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)Nhalquilo C₁-C₆ o C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂; o

30 R¹⁹ y R²¹ juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, el heterociclilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)Oalquilo C₁-C₆, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo por sí mismos se sustituyen opcionalmente por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

Realización 2: El compuesto de acuerdo con realización 1, en donde

en donde uno de R¹ y R² es -X-Y, -W-R⁷-X-Y, -S(O)₂-X-Y; o -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

W es alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

X es alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

40 Y es carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₄, tetrazolilo, -C(=O)NR¹⁹R²¹ o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es fenilo, bencilo o -NR¹⁹R²¹;

q es 2;

R⁷ es una unidad estructural divalente representada por -arilo C₆-C₁₄-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O; y

45 R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈.

ES 2 565 826 T3

Realización 3: El compuesto de acuerdo con realización 1 o 2, en donde

uno de R^1 y R^2 es $-X-Y$; o $-W-R^7-X-Y$;

W es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

X es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

- 5 Y es carboxi, alcocarbonilo C_1-C_4 , tetrazolilo, $-C(=O)NR^{19}R^{21}$ o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es fenilo, bencilo o $-NR^{19}R^{21}$;

q es 2;

R^7 es una unidad estructural divalente representada por $-arilo C_6-C_{14}-D-$; $-heterociclilo$ de 3 a 14 miembros- $D-$, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N , O y S , en donde D es O ; y

- 10 R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H ; alquilo C_1-C_8 .

Realización 4: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde

uno de R^1 y R^2 es $-X-Y$; o $-W-R^7-X-Y$;

W es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

X es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ; Y es $-C(O)OH$; y

- 15 R^7 es una unidad estructural divalente representada por $-arilo C_6-C_{14}-D-$; $-heterociclilo$ de 3 a 14 miembros- $D-$, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N , O y S , en donde D es O .

Realización 5: El compuesto de acuerdo con realización 1, en donde

uno de R^1 y R^2 es $-(CH_2)_m-C(O)OR''$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR''$;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

- 20 n es 0, 1, 2 o 3;

R'' es H o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R^7 es una unidad estructural divalente representada por $-arilo C_6-C_{14}-D-$; $-heterociclilo$ de 3 a 14 miembros- $D-$, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N , O y S , en donde D es O .

Realización 6: El compuesto de acuerdo con las realizaciones 5, en donde

- 25 uno de R^1 y R^2 es $-(CH_2)_m-C(O)OR''$;

m es 3, 4, 5, 6, 7 o 8; y

R'' es H o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

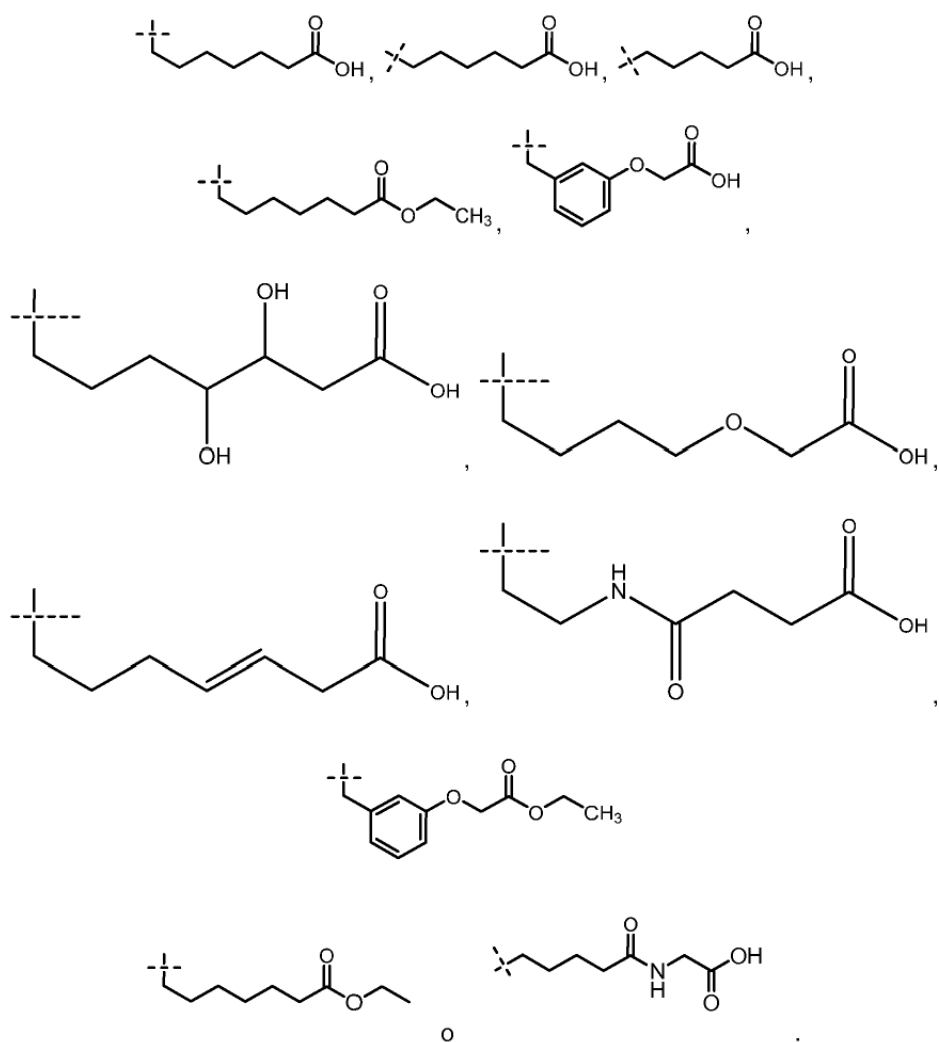
Realización 7: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 5 o 6, en donde

uno de R^1 y R^2 es $-(CH_2)_m-C(O)OR''$;

- 30 R'' es H ; y

m es 4, 5 o 6.

Realización 8: El compuesto de acuerdo con realización 1, en donde uno de R^1 y R^2 es



Realización 9: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇; si está presente R^{2a} es H; o

5 R² y R^{2a} juntos son oxo;

R' es H, alquilo C₁-C₄.

Realización 10: El compuesto de acuerdo con realización 9, en donde

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇.

Realización 11: El compuesto de acuerdo con realización 10, en donde

10 R² es H, ciclopropilo, isopropilo, metoxi o metilo.

Realización 12: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde

R³ y R^{3a} se seleccionan independientemente de H; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o OH; -C(=O)H; -(alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹ y OH; o

R³ y R^{3a} tomados juntos son oxo.

ES 2 565 826 T3

Realización 13: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde

R^3 y R^{3a} se seleccionan independientemente de H; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o OH;

-C(=O)H y OH; o

5 R^3 y R^{3a} tomados juntos son oxo.

Realización 14: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de arilo C_6-C_{14} y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el heteroarilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el arilo y heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Z.

10 Realización 15: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en donde

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de fenil; 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo, en donde el fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, y 4-piridilo cada uno se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Z.

Realización 16: El compuesto de acuerdo con any one de the realizaci3n 1 a 13, en donde

15 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2 ; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C_1-C_4 ; $NR^{19}R^{21}$; $C(O)OR^{19}$; $C(O)R^{19}$; SR^{19} ; o19; CN; NO_2 ; y halógeno.

Realización 17: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en donde

20 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de fenil opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2 ; alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C_1-C_4 ; y halógeno.

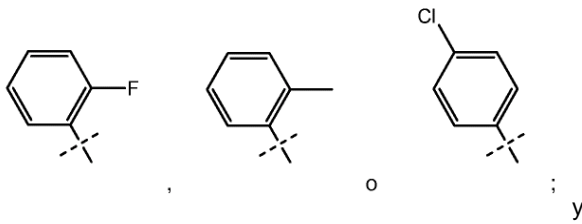
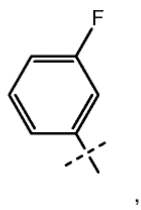
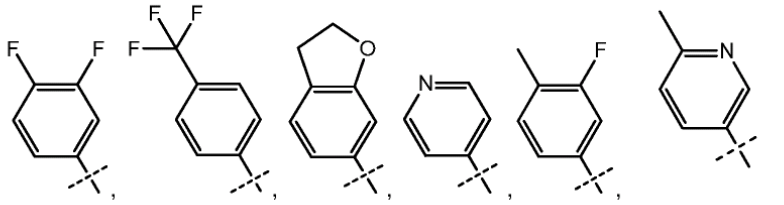
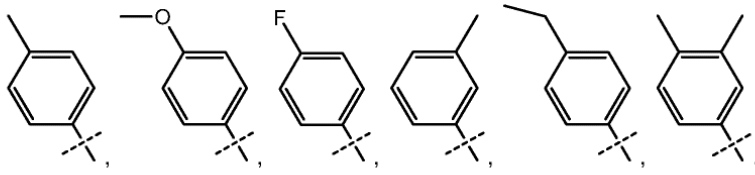
Realización 18: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en donde

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de fenil opcionalmente sustituido por alcoxi C_1-C_4 o halógeno, y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

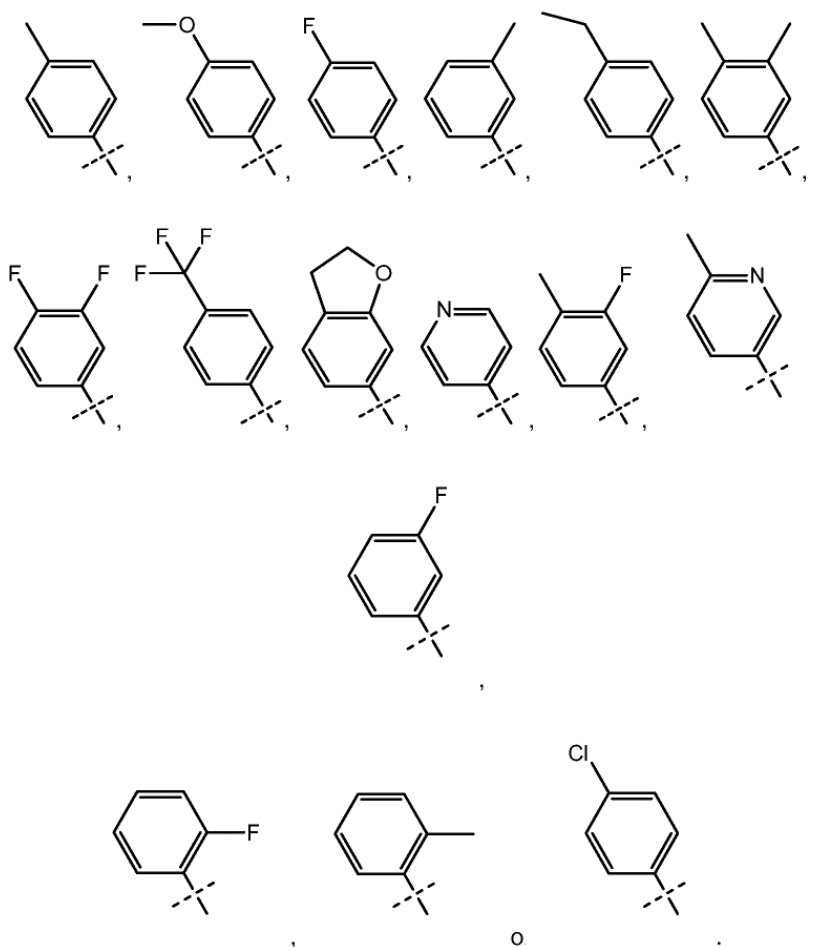
25 Realización 19: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en donde

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de fenilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi o halógeno.

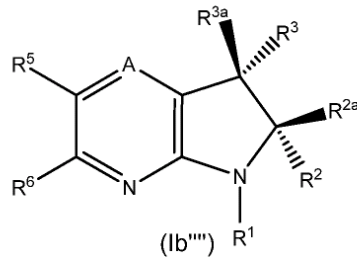
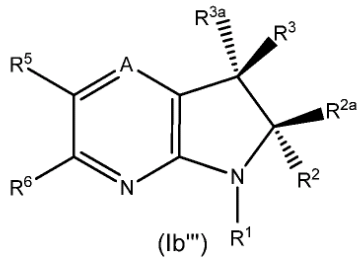
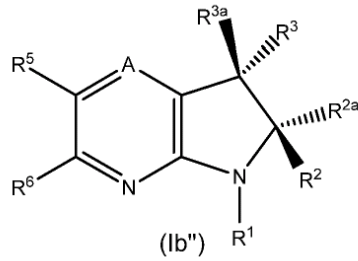
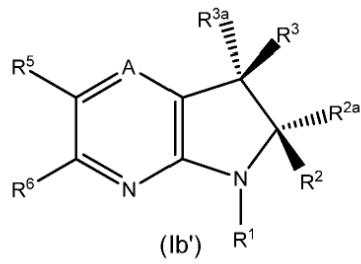
Realización 20: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en donde R^5 es



R⁶ es

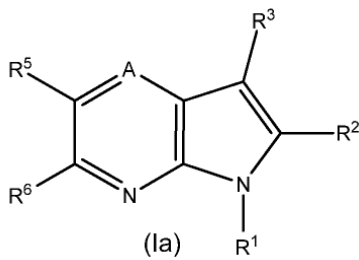


- Realización 21: El compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en donde A es N.
- Realización 22: El compuesto de acuerdo con realización 1 a 21, en donde A es CR'.
- Realización 23: El compuesto de acuerdo con realización 22, en donde R' es H.
- 5 Realización 24: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 23, en donde la fórmula Ib tiene la siguiente estereoquímica:



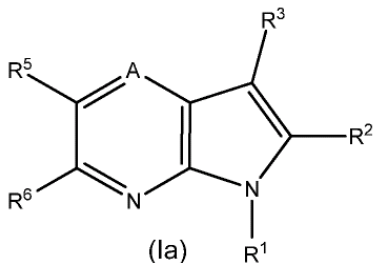
o

Realización 25: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 23, en donde el compuesto es representado por la fórmula (Ia)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realización 26: El compuesto de acuerdo con realización 1, en donde el compuesto es representado por la fórmula (Ia)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

10 A es N o CR';

R' es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R¹ es -X-Y; o

R¹ es -W-R⁷-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

5 R² se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; alcoxi C₁-C₄; -(alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇;

10 R³ se selecciona independientemente de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; -OH; OR'; -(alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros; -C(=O)H; -C(=O)OH; -C(=O)NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇, en donde el arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógenos y haloalquilo C₁-C₄;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, en donde el arilo y heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Z;

W es alquileo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

X es alquileo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

15 Y es carboxi, alcoxycarbonilo C₁-C₄, tetrazolilo, -C(=O)NR¹⁹R²¹ o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es fenilo, bencilo o -NR¹⁹R²¹;

q es 0, 1 o 2;

20 R⁷ es una unidad estructural divalente representada por -O-, -S-, -NHC(O)-, -CH₂=CH₂-, -arilo C₆-C₁₄-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros- D-, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O, S, NH o no está presente;

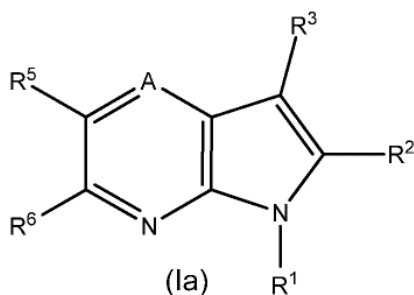
25 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₄, NR¹⁸(SO₂)R²¹, (SO₂)NR¹⁹R²¹, (SO₂)R²¹ NR¹⁸C(O)R²¹, C(O)NR¹⁹R²¹, NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²¹, NR¹⁸C(O)OR¹⁹, NR¹⁹R²¹, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, SR¹⁹, OR¹⁹, oxo, CN, NO₂, halógeno o a heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R¹⁸ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

30 R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; -(alquilo C₁-C₄)-carboxi; (alquilo C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo se sustituyen opcionalmente por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)NHalquilo C₁-C₆ o C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂; o

40 R¹⁹ y R²¹ juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, el heterociclilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)Oalquilo C₁-C₆, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo por sí mismos se sustituyen opcionalmente por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

45 Realización 27: El compuesto de acuerdo con realización 1, en donde el compuesto es representado por la fórmula (Ia)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

A es N;

R¹ es -X-Y; o

5 R¹ es -S(O)₂-X-Y;

R² se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH o alcoxi C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄; y cicloalquilo C₃-C₇;

10 R³ se selecciona independientemente de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilo C₃-C₇; -OH; -(alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros; -C(=O)H; -C(=O)OH; -C(=O)NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇, en donde el arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógenos y haloalquilo C₁-C₄;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄ y -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, en donde el arilo y heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Z;

15 X es alquileno C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

Y es carboxi o alcoxycarbonilo C₁-C₄;

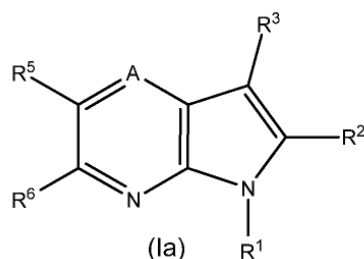
20 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₄, NR¹⁸(SO₂)R²¹, (SO₂)NR¹⁹R²¹, (SO₂)R²¹ NR¹⁸(O)R²¹, C(O)NR¹⁹R²¹, NR¹⁸(O)NR¹⁹R²¹, NR¹⁸(O)OR¹⁹, NR¹⁹R²¹, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, SR¹⁹, OR¹⁹, oxo, CN, NO₂, halógeno o a heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R¹⁸ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

25 R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; -(alquilo C₁-C₄)-carboxi; (alquilo C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)alquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo se sustituyen opcionalmente por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)NHalquilo C₁-C₆ o C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂; o

35 R¹⁹ y R²¹ juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, el heterociclilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)Oalquilo C₁-C₆, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo por sí mismos se sustituyen opcionalmente por alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

Realización 28: El compuesto de acuerdo con realización 1, en donde el compuesto es representado por la fórmula (Ia)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

5 A es N;

R¹ es -X-Y; o

R² se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH o alcoxi C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄; y cicloalquilo C₃-C₇;

10 R³ se selecciona independientemente de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilo C₃-C₇; -OH; -(alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹; CN; halógeno;

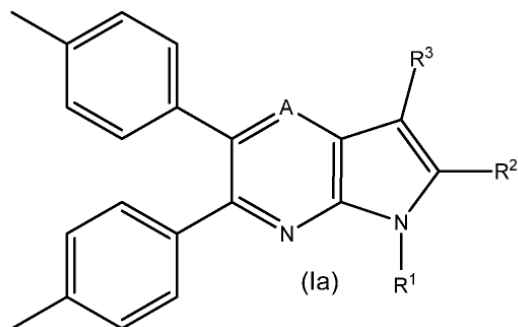
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de -(alquilo C₀-C₄)-fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes Z;

X es alquileo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

Y es carboxi o alcoxycarbonilo C₁-C₄;

15 Z es independientemente OH, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₄.

20 Realización 29: El compuesto de acuerdo con realización 1, en donde el compuesto es representado por la fórmula (Ia)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

A es N;

R¹ es -X-Y; o

25 R² se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH o alcoxi C₁-C₄; alcoxi C₁-C₄; y cicloalquilo C₃-C₇; R³ se selecciona independientemente de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente

sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; -OH; - (alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹; CN; halógeno;

X es alquileo C₄-C₇;

Y es carboxi o alcoxicarbonilo C₁-C₄.

- 5 Realización 30: El compuesto de acuerdo con realización 1, el compuesto se selecciona de
- ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- ácido 7-(6-isopropil-2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- 7-(6-iso propil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il) heptanoato de etilo;
- 10 etil éster de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- ácido 7-(7-formil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(7-(hidroximetil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 7-(7-(hidroximetil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- 15 7-(7-((isopropilamino)metil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- ácido 7-(7-((isopropilamino)metil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-metoxi-2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- 7-(2,3-di-p-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- ácido 5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-pentanoico;
- 20 ácido 2-(5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)pentanamido)acético;
- ácido 7-(6-metil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-difenil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2-(4-metoxi-fenil)-3-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(2,3-bis(4-clorofenil)-6-ciclopropil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 25 ácido 7-(6-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-m-tolil-5H-pirrol [2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-3-(4-etilfenil)-2-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-3-(4-metoxifenil)-2-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-3-(m-tolil)-2-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 30 ácido 7-(6-ciclopropil-2-(m-tolil)-3-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-(2-Hidroxietil)-2,3-dip-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

ácido 5-(6-Ciclopropil-2,3-dip-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)pentanoico;

ácido 6-(6-Ciclopropil-2,3-dip-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)hexanoico;

ácido 7-(7-(Metoximetil)-2,3-dip-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

ácido 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

5 ácido 7-(2,3-Dip-tolil-6-(trifluorometil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico; y

ácido 7-(6,7-Dietil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Realización 31: El compuesto de acuerdo con realización 1, el compuesto es

ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

10 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;

ácido 7-(6-isopropil-2,3-di-p-tolil-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;

7-(6-iso propil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il) heptanoato de etilo;

etil éster de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;

15 ácido 7-(7-formil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

ácido 7-(7-(hidroximetil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

7-(7-(hidroximetil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;

7-(7-((isopropilamino)metil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;

ácido 7-(7-((isopropilamino)metil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

20 ácido 7-(6-metoxi-2,3-di-p-tolil-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;

7-(2,3-di-p-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;

ácido 5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)-pentanoico;

ácido 2-(5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-6-il)pentanamido)acético;

ácido 7-(6-metil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

25 ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-difenil-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;

ácido 7-(6-ciclopropil-2-(4-metoxi-fenil)-3-(p-tolil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis(4-clorofenil)-6-ciclopropil-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

ácido 7-(6-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(p-tolil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-m-tolil-5H-pirrolol [2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

30 ácido 7-(6-ciclopropil-3-(4-etilfenil)-2-(p-tolil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

ácido 7-(6-ciclopropil-3-(4-metoxifenil)-2-(p-tolil)-5H-pirrolol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

ácido 7-(6-ciclopropil-3-(m-tolil)-2-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

ácido 7-(6-ciclopropil-2-(m-tolil)-3-(p-tolil)-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Realización 32: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso como un medicamento.

Realización 33: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por el receptor IP.

10 Realización 34: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de PAH, trastornos en necesidad de terapia antiplaquetas, aterosclerosis, asma, COPD, hiperglucemia, enfermedad inflamatoria y enfermedades fibróticas.

15 Realización 35: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de a trastorno o enfermedad seleccionados de PAH, aterosclerosis, asma, COPD, hiperglucemia y enfermedades fibróticas.

Realización 36: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de PAH, asma, COPD y fibrosis quística.

20 Realización 37: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de PAH o COPD.

Realización 38: El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de PAH.

Realización 39: Una composición farmacéutica, que comprende:

25 una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Realización 40: Una combinación farmacéutica, que comprende:

30 una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un segundo agente activo.

Realización 41: Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por el receptor IP.

35 Realización 42: Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de a trastorno o enfermedad seleccionados de PAH, aterosclerosis, asma, COPD, hiperglucemia y enfermedades fibróticas.

40 Realización 43: Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de PAH, asma, COPD y fibrosis quística.

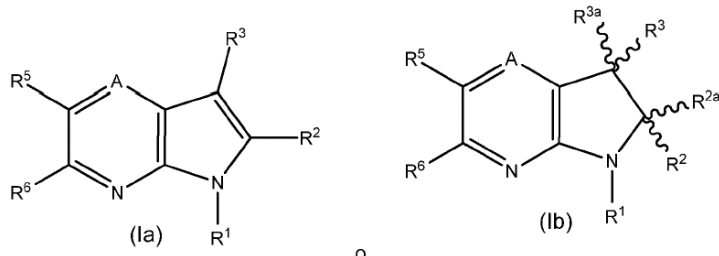
Realización 44: Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de PAH o COPD.

5 Realización 45: Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de PAH.

Realización 46: Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde

5 A es N o CR';

R' es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R¹ se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; -(alquilo C₂-C₄)-NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇; o

R¹ es -X-Y; o

10 R¹ es -W-R⁷-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R² se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; alcoxi C₁-C₄; -(alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇; o

15 R² es -X-Y; o

R² es -W-R⁷-X-Y; o

R² es -S(O)₂-X-Y; o

R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

20 R^{2a} se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; y cicloalquilo C₃-C₇; o

R² y R^{2a} tomados juntos son oxo;

en donde uno de R¹ y R² es -X-Y, -W-R⁷-X-Y, -S(O)₂-X-Y; o -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

25 R³ se selecciona independientemente de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; -OH; OR'; -(alquilo C₀-C₄)-NR¹⁹R²¹; CN; halógeno; -(alquilo C₀-C₄)-arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros; -C(=O)H; -C(=O)OH; -C(=O)NR¹⁹R²¹ y cicloalquilo C₃-C₇, en donde el arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógenos y haloalquilo C₁-C₄;

R^{3a} se selecciona de H; alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquiloxi C₃-C₇; y cicloalquilo C₃-C₇; o

30 R³ y R^{3a} tomados juntos son oxo;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de -(alquilo C_0 - C_4)-arilo C_6 - C_{14} y -(alquilo C_0 - C_4)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, en donde el arilo y heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Z;

W es alquileo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1 - C_4 ;

X es alquileo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1 - C_4 ;

5 Y es carboxi, alcoxycarbonilo C_1 - C_4 , tetrazolilo, $-C(=O)NR^{19}R^{21}$ o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es fenilo, bencilo o $-NR^{19}R^{21}$;

q es 0, 1 o 2;

10 R^7 es una unidad estructural divalente representada por $-O-$, $-S-$, $-NHC(O)-$, $-CH_2=CH_2-$, -arilo C_6 - C_{14} -D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros- D-, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O, S, NH o no está presente;

15 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2 , alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por alcoxi C_1 - C_4 , $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19} , OR^{19} , oxo, CN, NO_2 , halógeno o un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R^{18} es independientemente H o alquilo C_1 - C_6 ;

20 R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo C_1 - C_8 ; cicloalquilo C_3 - C_8 ; alcoxi C_1 - C_4 -alquilo C_1 - C_4 ; -(alquilo C_1 - C_4)-carboxi; (alquilo C_0 - C_4)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 y halógeno; (alquilo C_0 - C_4)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, oxo, alquilo C_1 - C_6 y $C(O)$ alquilo C_1 - C_6 ; (alquilo C_0 - C_4)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 y halógeno; y (alquilo C_0 - C_4)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1 - C_6 o $C(O)$ alquilo C_1 - C_6 ; en donde los grupos alquilo se sustituyen opcionalmente por uno o más átomos de halógeno, OH, alcoxi C_1 - C_4 , $C(O)NH_2$, $C(O)N$ alquilo C_1 - C_6 o $C(O)N$ (alquilo C_1 - C_6)₂; o

30 R^{19} y R^{21} juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, el heterociclilo incluye uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, el heterociclilo se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; $S(O)_2$ -arilo; $S(O)_2$ -alquilo C_1 - C_6 ; alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C_1 - C_4 ; y $C(O)$ alquilo C_1 - C_6 , en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo por sí mismos se sustituyen opcionalmente por alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 .

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

en donde uno de R^1 y R^2 es $-X-Y$, $-W-R^7-X-Y$, $-S(O)_2-X-Y$; o $-S(O)_2-W-R^7-X-Y$;

W es alquileo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1 - C_4 ;

X es alquileo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógenos o alquilo C_1 - C_4 ;

40 Y es carboxi, alcoxycarbonilo C_1 - C_4 , tetrazolilo, $-C(=O)NR^{19}R^{21}$ o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es fenilo, bencilo o $-NR^{19}R^{21}$;

q es 2;

R^7 es una unidad estructural divalente representada por -arilo C_6 - C_{14} -D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O; y

45 R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo C_1 - C_8 .

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde uno de R¹ y R² es -(CH₂)_m-C(O)OR'';
- m es 3, 4, 5, 6, 7 u 8; y
- R'' es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.
- 5 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, OH, o OR';
- si está presente R^{2a} es H; o
- R² y R^{2a} juntos son oxo;
- R' es H, alquilo C₁-C₈.
- 10 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el heteroarilo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el arilo y heteroarilo cada uno se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes Z.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde
- 15 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH₂; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; NR¹⁹R²¹; C(O)OR¹⁹; C(O)R¹⁹; SR¹⁹; OR¹⁹; CN; NO₂; y halógeno.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde A es N.
- 20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se selecciona de:
- ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- ácido 7-(6-isopropil-2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- 25 7-(6-iso propil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il) heptanoato de etilo; etil éster de ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- ácido 7-(2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- ácido 7-(7-formil-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(7-(hidroximetil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 30 7-(7-(hidroximetil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- 7-(7-((isopropilamino)metil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- ácido 7-(7-((isopropilamino)metil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-metoxi-2,3-di-p-tolil-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- 7-(2,3-di-p-tolil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoato de etilo;
- 35 ácido 5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirrol[2,3-b]pirazin-6-il)-pentanoico;

- ácido 2-(5-(2,3-di-p-tolil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-6-il)pentanamido)acético;
- ácido 7-(6-metil-2,3-di-p-tolil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-difenil-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)-heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2-(4-metoxi-fenil)-3-(p-tolil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 5 ácido 7-(2,3-bis(4-clorofenil)-6-ciclopropil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2-(4-etilfenil)-3-(p-tolil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-m-tolil-5H-pirroló [2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-3-(4-etilfenil)-2-(p-tolil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-3-(4-metoxifenil)-2-(p-tolil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- 10 ácido 7-(6-ciclopropil-3-(m-tolil)-2-(p-tolil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-ciclopropil-2-(m-tolil)-3-(p-tolil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-(2-Hidroxietil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 5-(6-Ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)pentanoico;
- ácido 6-(6-Ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)hexanoico;
- 15 ácido 7-(7-(Metoximetil)-2,3-di-p-tolil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(6-oxo-2,3-di-p-tolil-6,7-dihidro-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico;
- ácido 7-(2,3-Di p-tolil-6-(trifluorometil)-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico; y
- ácido 7-(6,7-Dietil-2,3-di-p-tolil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que es
- 20 ácido 7-(6-ciclopropil-2,3-di-p-tolil-5H-pirroló[2,3-b]pirazin-5-il)heptanoico.
10. Una composición farmacéutica, que comprende:
- una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y
- uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- 25 11. Una combinación farmacéutica, que comprende:
- una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y
- un segundo agente activo.
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente
- 30 aceptable de los mismos, para uso como un medicamento.
13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada de PAH, trastornos en necesidad de terapia antiplaquetas, aterosclerosis, asma, COPD, hiperglucemia, enfermedad inflamatoria y enfermedades fibróticas.