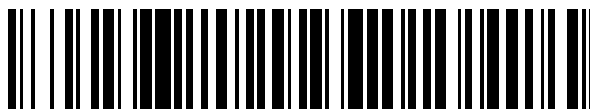


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 519**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2011** **PCT/EP2011/062028**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012** **WO12007539**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2011** **E 11732449 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017** **EP 2593452**

54 Título: **Componentes heterocíclicos agonistas del receptor IP**

30 Prioridad:

14.07.2010 US 364135 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHARLTON, STEVEN, JOHN;
LEBLANC, CATHERINE y
MCKEOWN, STEPHEN, CARL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 622 519 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

Componentes heterocíclicos agonistas del receptor IP

Antecedentes de la invención

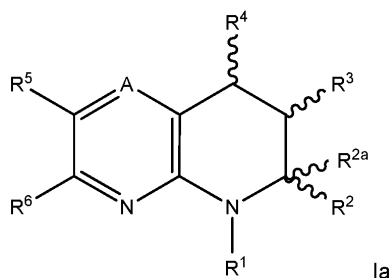
- 5 La prostaciclina (o PGI₂) es un miembro de la familia de moléculas lipídicas conocidas como eicosanoides. Es un vasodilatador potente, antiproliferativo, antitrombótico que media sus efectos como un agonista del receptor IP. El receptor IP es un receptor acoplado a la proteína G que, tras la activación por prostaciclina, estimula la formación del monofosfato de adenosina cíclica (MFAc). La prostaciclina contrarresta la actividad vasoconstrictora y protrombótica de la endotelina.
- 10 La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por una vasculopatía pulmonar progresiva que conduce a hipertrofia ventricular derecha. La administración exógena de un agonista del receptor IP se ha convertido en una estrategia importante en el tratamiento de la HAP (véase, por ejemplo, Tuder et al., Am. J. Respir. Crit. Care, Med., 1999, 159: 1925-1932, Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43S13S-24S, Rosenzweig, Expert Opinion Emerging Drugs, 2006, 11: 609-619, McLaughlin et al., Circulation, 2000, 114: 1417-1431, Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96: 527-541; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9: 65-81; WO 2007/088019).
- 15 El análogo de prostaciclina epoprostenol (flolan) es al menos tan eficaz como el trasplante en términos de supervivencia. A pesar de esto, no se utiliza como tratamiento de primera línea debido a problemas significativos de tolerabilidad, conveniencia y costo. En vez de eso, los pacientes con HAP se tratan a menudo primero ya sea con antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, bosentano) y/o inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil), los cuales son mejor tolerados, pero pueden tener una eficacia limitada. Los análogos de prostaciclina se usan principalmente como tratamiento complementario a medida que avanza la gravedad de la enfermedad y la tolerabilidad y conveniencia se vuelven menos problemáticas.
- 20 Dos cuestiones clave evitan que los análogos de prostaciclina actuales se utilicen como terapia de primera línea en HAP. En primer lugar, son muy inestables con una semivida extremadamente corta, lo que significa que deben ser infundidos constantemente a través de un catéter intravenoso permanente (i.v.) que es tanto inconveniente para el paciente como también asociado con un riesgo significativo de infección y sepsis. En segundo lugar, se asocian con efectos secundarios significativos incluyendo náuseas, dolor de mandíbula, dolor de cabeza y otros efectos secundarios asociados con hipotensión sistémica.
- 25 Una solución a estas cuestiones es iloprost, que está disponible como una formulación nebulizada que tiene problemas de tolerabilidad reducidos, pero la semivida corta da como resultado un régimen de dosificación de 6-9 veces al día. Más recientemente, los investigadores hicieron esfuerzos para generar agonistas estables del receptor IP, oralmente disponibles. Estos ligandos mejorarían la conveniencia y cumplimiento por parte del paciente, pero se requieren altos niveles de fármaco sistémico para conseguir efectos farmacodinámicos en el pulmón; por lo tanto, posiblemente generando efectos secundarios similares a los observados con flolan i.v.
- 30 La presente invención describe agonistas estables del receptor IP altamente selectivos que son adecuados para administración oral y por inhalación. La presente invención ofrece una mejora significativa con respecto a los análogos de prostaciclina existentes y permite su uso en pacientes menos graves. Además, la activación a largo plazo del receptor IP ha demostrado revertir la remodelación asociada con HAP; por lo tanto, la intervención anterior con la presente invención puede tener efectos significativos sobre la progresión de la enfermedad y potencialmente puede mostrar reversión.
- 35 Además, la investigación farmacéutica tiene un interés considerable en el desarrollo de agonistas del receptor IP para el tratamiento de fibrosis pulmonar. Se ha demostrado que los ratones deficientes en IP son más susceptibles a la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina que los animales de tipo silvestre (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).
- 40 Además, se ha demostrado que la señalización del receptor IP ejerce efectos beneficiosos en las condiciones fibróticas de diversos órganos en modelos animales y en pacientes. Los beneficios del agonista del receptor IP fueron demostrados para la 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(3 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). Las afecciones fibróticas pueden ocurrir en la mayoría de los órganos en forma secundaria a las indicaciones de inflamación crónica en todo el cuerpo y es probable que compartan causas comunes.
- 50
- 55

Por lo tanto, los agentes antifibróticos tales como los agonistas del receptor IP de la presente invención son de beneficio potencial en todas las indicaciones que están asociadas con la remodelación del tejido fibrótico.

Existe un interés considerable en el desarrollo de agonistas, del receptor IP para uso en el tratamiento de otras enfermedades, tales como la aterotrombosis, la preeclampsia. Es altamente deseable desarrollar un agonista estable inhalado del receptor IP, que puede conducir a un mejor manejo de la HAP.

La invención se refiere a los compuestos, métodos para su uso, y usos de los mismos como se describe en la presente memoria. Ejemplos de compuestos de la invención incluyen los compuestos según cualquiera de las Fórmulas I, Ia, II o IIa, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos de los ejemplos.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A es N o CR';

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

R¹ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; o

R¹ es -X-Y; o

R¹ es -W-R⁷-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; o

R² es -X-Y; o

R² es -W-R⁷-X-Y; o

R² es -S(O)₂-W-X-Y;

R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

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

R^{2a} es hidrógeno; o

R² y R^{2a} considerados juntos son oxo;

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁵ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros o -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

R⁶ es arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en donde el heteroarilo y heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

W es alquilenos C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

5 X es alquilenos C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

Y es carboxilo, alcocixarbonilo, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹;

q es 0, 1 o 2;

10 R⁷ es una fracción divalente representada por -O-, -NHC(O)-, -CH₂=CH₂-, arilo-C₆-C₁₄-D-; Heterociclilo-de 3 a 14-D-miembros, en donde el heterociclilo contiene al 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 con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con 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 un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre 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 C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)-alquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-O-heterociclilo 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁-C₆ o C(O)N (alquilo C₁-C₆)₂; o

30 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)O-alquilo C₁-C₆, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

Se describen aquí diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

40 En una realización de la invención tal como se describe en cualquier parte de la presente memoria, A es N.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier parte de la presente memoria, A es CR'.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier parte de la presente memoria, A es CR', en donde R' es H.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

45 R¹ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, o OR'; o R¹ es -X-Y; o R¹ es -W-R⁷-X-Y; o R¹ es -S(O)₂-X-Y o R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, o OR'; R² es -X-Y; o

R² es -W-R⁷-X-Y; o R² es -S(O)₂-X-Y; R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

50 en donde o bien R¹ o R² es -X-Y, -W-R⁷-X-Y, -S(O)₂-W-X-Y; o -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

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

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

Y es -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es -alquilo C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹; y

5 q es 2;

R' es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

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

10 En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R¹ es -X-Y; o -W-R⁷-X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH u OR';

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

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

15 Y es -C(O)OH, -C(O)O-R^x, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹; y

q es 2;

R' es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

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

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier parte de la presente memoria, en donde

R¹ es -X-Y; o -W-R⁷-X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

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

Y es -C(O)OH;

R⁷ es una fracción divalente representada por aril-C₆-C₁₄-D-; heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde D es O.

30 En una realización de la invención tal como se describe en cualquier parte de la presente memoria, en donde

R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, -(CH₂)_m-C(O)OR", o -(CH₂)_m-R⁷-(CH₂)_n-C(O)OR";

R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

35 n es 0, 1, 2 o 3;

R" es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

40 R¹ es -(CH₂)_m-C(O)OR", o -(CH₂)_m-R⁷-(CH₂)_n-C(O)OR";

R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 o 3;

R'' es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R¹ es -(CH₂)_m-C(O)OR'';

R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

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

R'' es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R¹ es -(CH₂)_m-C(O)OR'';

R² es H;

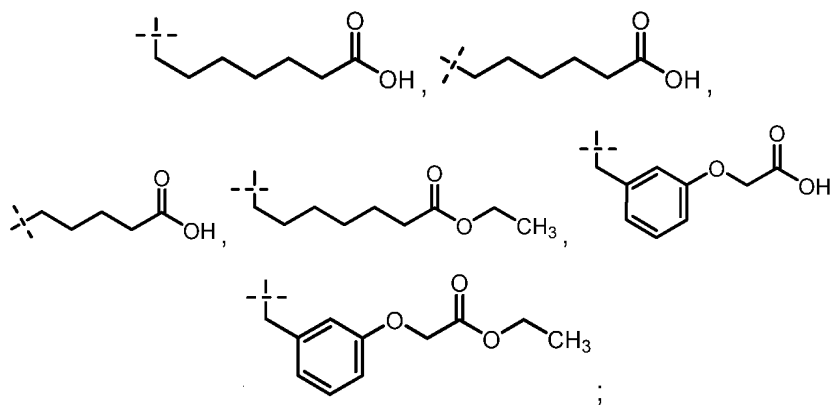
- 15 R'' es H;

m es 4, 5 o 6.

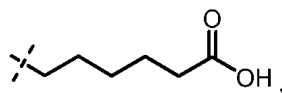
En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R¹ es

20

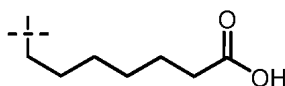


R² es H,



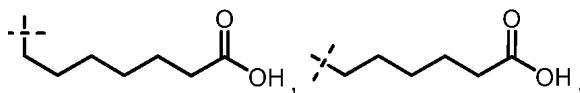
-CH₃, o

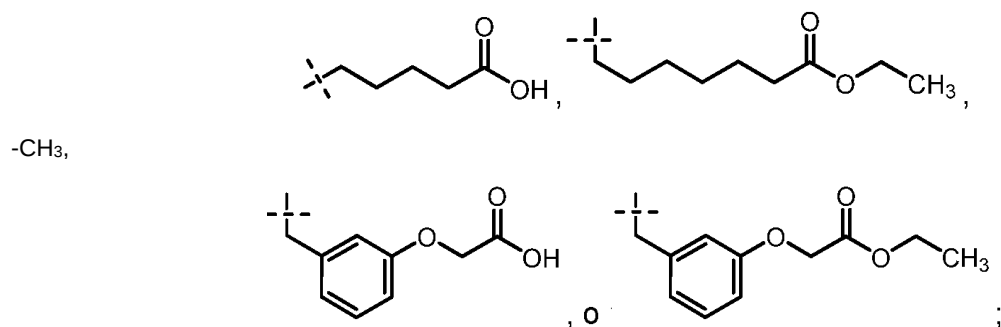
25



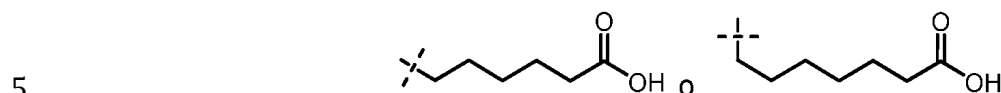
En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R¹ es H,





R² es



En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R³ es H, metoxi, OH, CN, halógeno, ciclopropilo o metilo;

R⁴ es H, metoxi, OH, CN, halógeno, ciclopropilo o metilo.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R³ es H, OH, ciclopropilo o metilo;

R⁴ es H, OH, ciclopropilo o metilo.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R³ es H, u OH;

R⁴ es H, u OH.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R⁵ es arilo C₆-C₁₄; -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, o -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el arilo heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z; y

R⁶ es arilo C₆-C₁₄; -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en donde el heteroarilo y heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

R⁵ es arilo C₆-C₁₄; heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; y

R⁶ es arilo C₆-C₁₄; heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

5 R⁵ es fenilo; 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, y

R⁶ es fenilo; 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo,

en donde el fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

10 R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄, NR¹⁹R²¹, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, SR¹⁹, OR¹⁹, CN, NO₂ o halógeno; y

15 R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄, NR¹⁹R²¹, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, SR¹⁹, OR¹⁹, CN, NO₂ o halógeno.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

20 R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄ o halógeno; y

R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄ o halógeno.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

25 R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ o halógeno; y

R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ o halógeno.

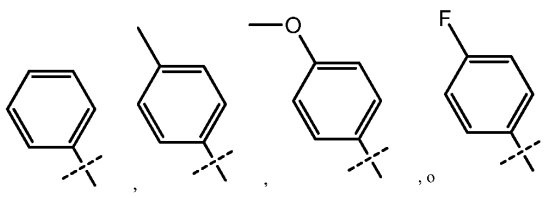
En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

30 R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ o halógeno; y

R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ o halógeno.

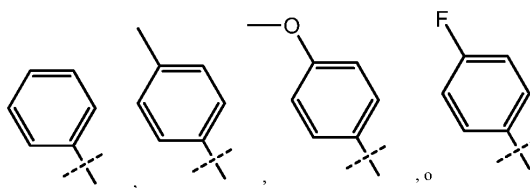
En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

35 R⁵ es

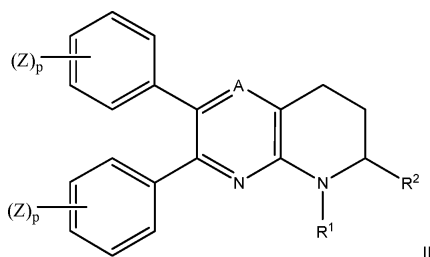


y

R⁶ es



Otra realización de la invención tal como se ha definido anteriormente proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula II, representados por



II

- 5 En una realización de la invención como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, A es N.
- En una realización de la invención como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, A es CR'.
- En una realización de la invención como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, A es CR', en donde R' es H.
- En una realización de la invención tal como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde
- 10 R¹ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH u OR'; o R¹ es -X-Y; o R¹ es -W-R⁷-X-Y; o R¹ es -S(O)₂-X-Y o R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;
- R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, o OR'; R² es -X-Y; o R² es -W-R⁷-X-Y; o R² es -S(O)₂-X-Y; R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y; Y;
- en donde o bien R¹ o R² es -X-Y, -W-R⁷-X-Y, -S(O)₂-W-X-Y; o -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;
- 15 W es alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;
- X es alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;
- Y es carboxilo, alcocarbonilo, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹; y
- q es 2;
- 20 R' es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- R⁷ es una fracción divalente representada por arilo-C₆-C₁₄-D-; heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O;
- R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈.
- En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde
- 25 R¹ es -X-Y; o -W-R⁷-X-Y;
- R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH u OR';
- W es alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;
- X es alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;
- 30 Y es -C(O)OH, -C(O)O-R^x, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹; y
- q es 2;
- p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R' es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

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

5 En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde

R¹ es -X-Y; o -W-R⁷-X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

W es alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

X es alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

10 Y es -C(O)OH;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

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

En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde

15 R¹ es -(CH₂)_m-C(O)OR", o -(CH₂)_m-R⁷-(CH₂)_n-C(O)OR";

R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

20 R" es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde

R¹ es -(CH₂)_m-C(O)OR", o -(CH₂)_m-R⁷-(CH₂)_n-C(O)OR";

25 R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R" es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde

R¹ es -(CH₂)_m-C(O)OR";

R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R" es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

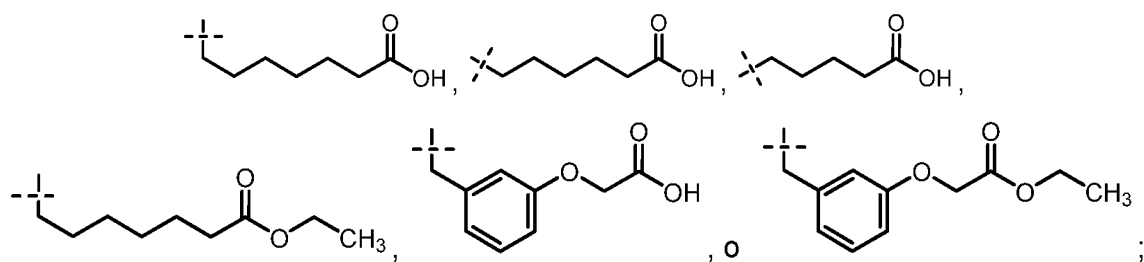
En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde

$$R^1 \text{ es } -(CH_2)_m-C(O)OR'';$$
 R^2 es H ; R'' es H ;

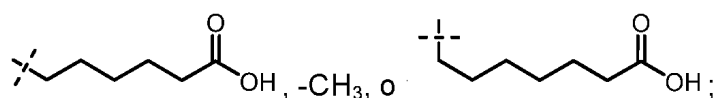
m es 4, 5 o 6;

5 p es 0.

En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde

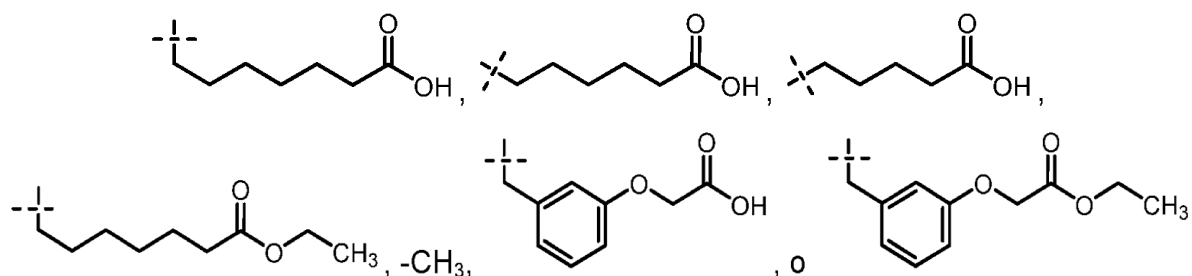
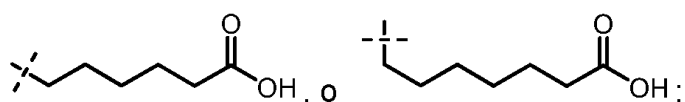
R¹ es

10 R^2 es H_1 .



p es 0 o 1.

En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde

 R^1 es H , R^2 es

p es 0 o 1.

20 En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde R^3 y R^4 son independientemente H, OH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , ciano o halógeno.

En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde

R³ y R⁴ son independientemente H, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o halógeno.

En una realización de la invención según como se describe en la Fórmula II en la presente memoria, en donde

25 R³ y R⁴ son independientemente H, OH, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, flúor, bromo o cloro.

En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde

- 5 Z es independientemente OH, arilo C₆, O-arilo C₆, bencilo, O-bencilo, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o más grupos OH o 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 un heterociclilo de 4 a 6 miembros, donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;
- R¹⁸ es H o alquilo C₁-C₄;
- 10 R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; (alquil C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y halógeno; (alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 4 a 6 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁-C₄ y C(O)-alquilo C₁-C₄; (alquil C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquil C₀-C₄)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁-C₆ o C(O)N (alquilo C₁-C₆)₂; o
- 15 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales de N, O y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; heterociclilo de 5 a 6 miembros que incluye uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)O-alquilo C₁-C₆, donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆; haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.
- 20 En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde
- 25 Z es independientemente OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄, NR¹⁹R²¹, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, SR¹⁹, OR¹⁹, CN, NO₂ o halógeno;
- R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; o alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, en donde todos los alquilos están opcionalmente sustituidos con halógenos.
- 30 En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde
- Z es independientemente OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, OR¹⁹, CN, o halógeno;
- 35 R¹⁹ es H; alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; o alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, en donde todos los alquilo están opcionalmente sustituidos con halógenos.
- En una realización de la invención tal como se describe en cualquier lugar de la presente memoria, en donde
- Z es independientemente, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ o halógeno.
- 40 Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse conjuntamente con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, cualquier elemento de una realización está destinado a ser combinado con todos y cada uno de los otros elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales. Los expertos en la técnica entenderán que las combinaciones de sustituyentes cuando no son posibles no son un aspecto de la presente invención.
- 45 Otra realización de la invención como se define anteriormente proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula I y la Fórmula II, representados por
- Ácido 7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- Ácido 7-(2,3-bis(4-fluorofenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- Ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- Ácido 7-(2,3-bis(4-metoxifenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 50 Ácido 6-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hexanoico;

Ácido 5-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il) pentanoico;

Ácido 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico;

7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo;

Ácido rac-6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoico;

5 Enantiómero 1 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico;

Enantiómero 2 del ácido 7-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-heptanoico;

Ácido 2-(3-((6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il) metil) fenoxi) acético;

2-(3-((6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il) metil) fenoxi) acetato de etilo;

Enantiómero 2 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico;

10 Enantiómero 1 y Enantiómero 2 del ácido 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoico;

Ácido 6-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)hexanoico; y

Enantiómero 1 del ácido 7-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)heptanoico.

Especialmente, los compuestos específicos preferidos de Fórmula I, Ia, II o Ila o sus sales farmacéuticas son aquellos descritos aquí más adelante en los Ejemplos.

15 Definiciones

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

"Opcionalmente sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido en una o más posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales listados a continuación.

20 "Opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z" indica que el grupo relevante puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de los grupos incluidos dentro de la definición de Z. Por lo tanto, cuando hay dos o más sustituyentes del grupo Z, estos pueden ser iguales o diferentes.

"Halo" o "halógeno", tal como se usa aquí, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

25 "Alquilo C₁-C₈", tal como se utiliza aquí, indica alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia, tal como "alquilo-C₁-C₄" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

30 "Alcoxi C₁-C₈", tal como se utiliza en la presente memoria, indica alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia, tal como "alcoxi C₁-C₄" representará metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

35 "Haloalquilo C₁-C₄", tal como se utiliza aquí, indica alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido con un halógeno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia, tal como "haloalquilo C₁-C₄" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo que tienen al menos un hidrógeno sustituido con halógeno, tal como donde el halógeno es flúor: CF₃CF₂-, (CF₃)₂CH-, CH₃-CF₂-, CF₃CF₂-, CF₃, CF₂H-, CF₃CF₂CHCF₃ o CF₃CF₂CF₂CF₂-.

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

40 "Cicloalquilo C₃-C₁₅", como se usa en el presente documento, indica un grupo carbocíclico que tiene un anillo de 3 a 15 átomos de carbono que está saturado o parcialmente saturado, tal como un cicloalquilo C₃-C₈. Los ejemplos de grupos carbocíclicos C₃-C₁₅ incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclonoilo incluyendo indanilo e indenilo y biciclododecilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia.

45 "Ariilo" o "Grupo carbocíclico aromático C₆-C₁₅", tal como se utiliza en la presente memoria, indica un grupo aromático que tiene un anillo de 6 a 15 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos carbocíclicos aromáticos C₆-C₁₅

incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, bencenotriilo, naftilo, naftileno, naftalenotriilo o antrileno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₁₀, entonces la definición debe ser modificada en consecuencia.

- 5 "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" "Heterociclilo" y "heterociclilo de 5 a 14 miembros", se refiere, respectivamente, a anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, 5 a 6 miembros, 3 a 10 miembros, 3 a 14 miembros, 4 a 14 y 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado (aromático). El heterociclilo incluye grupos de un solo anillo, grupos de anillo fusionados y grupos puenteados. Los
10 ejemplos de tal heterociclilo incluyen, pero sin limitación, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, 8-aza-biciclo [3.2.1]octano, 2,3-dihidrobenzofurano o tiazol.
- 15 "Heteroarilo" es un subconjunto de heterociclilo, en donde el grupo está completamente insaturado (aromático). Ejemplos de tales grupos son piridina y pirazina.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH.

- 20 El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento diferentes de 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 "alcoxicarboxilo" se refiere a un éster.

- 25 El término "carbamoilo" es -C(O)NH₂. Los términos "monoalquilcarbamoilo" y "dialquilcarbamoilo" son carbamoilo, en donde el hidrógeno o hidrógenos en el nitrógeno están sustituidos con alquilo C₁-C₈ como se describió anteriormente.

Un segundo aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas como se define en cualquier lugar de la presente memoria para uso como un compuesto farmacéutico.

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

- 30 HAP seleccionada de: HAP idiopática; HAP familiar; HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; HAP asociada con una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto séptico auricular (DSA), defecto séptico ventricular (DSV) y conducto arterial evidente en un individuo; HAP asociada con hipertensión portal; HAP asociada con infección por el VIH; HAP asociada con ingestión de un fármaco o toxina;
35 HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria; HAP asociada con esplenectomía; HAP asociada con una importante afectación venosa o capilar; HAP asociado con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP); y HAP asociada con hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP); fenómeno de Raynaud, incluyendo la enfermedad de Raynaud y el síndrome de Raynaud; enfermedades fibróticas, incluyendo fibrosis pulmonar, esclerosis/esclerodermia sistémica, fibrosis/cirrosis hepática, fibrosis renal; enfermedades trombóticas asociadas con agregación plaquetaria excesiva, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por reperfusión isquémica, restenosis, 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 de los ojos
40 con presión intraocular anormal, hipertensión, preeclampsia, inflamación, profilaxis contra efectos secundarios no deseados de COX-1, COX-2 e inhibidores no selectivos de COX, psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide,
45 enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por reperfusión isquémica, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- 50 Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas para uso en el tratamiento de HAP como se describió anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre las enfermedades y trastornos antes mencionados.

- 55 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa, como se define en cualquiera de las realizaciones antes mencionadas, en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Una realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa, como se define en cualquiera de las realizaciones antes mencionadas, en forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP seleccionada de: HAP seleccionada de: HAP idiopática; HAP familiar; HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; HAP asociada con una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto séptico auricular (DSA), defecto séptico ventricular (DSV) y conducto arterial evidente en un individuo; HAP asociada con hipertensión portal; HAP asociada con infección por el VIH; HAP asociada con ingestión de un fármaco o toxina; HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria; HAP asociada con esplenectomía; HAP asociada con una importante afectación venosa o capilar; HAP asociado con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP); y HAP asociada con hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

Una realización de la presente invención proporciona un método para la prevención o el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por un receptor IP que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto como se describe aquí a un sujeto que necesite dicho tratamiento. Tal condición o enfermedad mediada por el receptor IP se selecciona de HAP seleccionada de: HAP seleccionada de: HAP idiopática; HAP familiar; HAP asociada con una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; HAP asociada con una cardiopatía congénita seleccionada de: defecto séptico auricular (DSA), defecto séptico ventricular (DSV) y conducto arterial evidente en un individuo; HAP asociada con hipertensión portal; HAP asociada con infección por el VIH; HAP asociada con ingestión de un fármaco o toxina; HAP asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria; HAP asociada con esplenectomía; HAP asociada con una importante afectación venosa o capilar; HAP asociado con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP); y HAP asociada con hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

Otra condición o enfermedad mediada por el receptor IP se selecciona de agregación plaquetaria excesiva, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, lesión por reperfusión isquémica, restenosis, 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 de los ojos con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por reperfusión isquémica, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Una realización de la presente invención proporciona un método para la prevención o tratamiento de una condición o enfermedad mediada por un receptor IP que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto como se describe en la presente memoria a un sujeto que necesite dicho tratamiento. Tal condición o enfermedad mediada por el receptor IP es HAP.

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprende", o variaciones tales como "que comprende", debe entenderse que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y que típicamente no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/ o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromohidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, iodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinafoato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos de los que pueden derivarse 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 toluensulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico y ácido sulfosalicílico.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

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

5 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto original, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg o K, o mediante reacción de formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos.

15 Generalmente, es deseable, cuando sea posible, el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetona o acetonitrilo. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", vigésima edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985); y en el "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

20 Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de Fórmula I, Ia, II o IIa que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores adecuados de cocristales. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula I, Ia, II o IIa mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, cosublimación, cofusión o puesta en contacto en solución de los compuestos de Fórmula I, Ia, II o IIa con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización y el aislamiento de cocristales formados de este modo. Los formadores adecuados de cocristales incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a una cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido en 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 son imágenes especulares 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. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) que giran la luz polarizada en un plano a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R) y (S) pueden prepararse usando tintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

50 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R), (S) o (R, S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden estar, si es posible, presentes en la forma cis (Z) o trans (E).

En consecuencia, tal como se usa en la presente memoria, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquiera de los racematos resultantes de productos finales o productos intermedios pueden resolverse en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activa, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear por lo tanto una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-O, O'-p-toluil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Dado que los compuestos de la invención están destinados a ser utilizados en composiciones farmacéuticas, se comprenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos un 60% pura, más convenientemente al menos un 75% pura y preferiblemente al menos 85%, especialmente al menos 98% pura (los % son con base en el peso). Se pueden usar preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos 1%, más adecuadamente al menos 5% y preferiblemente 10 a 59% de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la presente invención se obtienen ya sea en forma libre, como una sal del mismo, o como sus derivados de profármaco.

Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

La presente descripción también proporciona profármacos de los compuestos de la presente invención que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de una acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas implicadas en la elaboración y el uso de profármacos son bien conocidas por los expertos en la técnica. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto farmacéutico activo correspondiente que contiene uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa mediante el metabolismo o solvólisis. Tanto la forma farmacéutica activa como cualquiera de los productos metabólicos liberados deben tener toxicidad aceptablemente baja.

Los profármacos portadores son compuestos farmacéuticos que contienen una fracción de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y/o la administración localizada en un sitio o sitios de acción. Deseablemente para dicho profármaco portador, el enlace entre la fracción farmacéutica y la fracción transportadora es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacéutico, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los profármacos en los que la fracción de transporte está destinado a mejorar la absorción, normalmente la liberación de la fracción transportadora debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden utilizarse, por ejemplo, para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumento de la lipofilicidad, aumento de la duración de los efectos farmacológicos, aumento de la especificidad del sitio, menor toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación farmacéutica (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilicidad puede aumentarse por esterificación de (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos una fracción lipofílica), o (b) grupos ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tiene al menos una fracción lipofílica, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Ejemplos de profármacos son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo de tioles y derivados O-acilo de alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene un significado como se definió en la presente memoria. Los profármacos adecuados son a menudo derivados de ésteres farmacéuticamente aceptables convertibles mediante solvólisis en condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres alquílicos inferiores, ésteres cicloalquílicos, ésteres alquenílicos inferiores, ésteres bencílicos, ésteres alquílicos inferiores mono o disustituidos tales como los ésteres de alquilo inferiores de ω -(amino, mono o dialquilamino inferior, carboxilo, alcoxi carbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferiores α -(alcanoiilo inferior, alcoxicarbonilo inferior o di-alkilaminocarbonilo inferior), tal como el éster de pivaloiloximetilo y similares convencionalmente utilizado en la técnica. Además, las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo, que son escindidos por esterazas que liberan *in vivo* el fármaco libre y el formaldehído

(Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tales como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxí han sido enmascarados como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little) describe profármacos de ácido hidroxámico de una base de Mannich, su preparación y uso.

Cualquier fórmula dada en la presente invención también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales 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 varios compuestos marcados isotópicamente como se definen aquí, por ejemplo aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (por ejemplo, con ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones únicos (SPECT), incluyendo ensayos de distribución en el tejido de fármacos o de sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un ^{18}F o compuesto marcado para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y sus profármacos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas dando como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida in vivo o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la Fórmula I, Ia, II o IIa. La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza en la presente memoria, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3.500 (incorporación de deuterio del 52,5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4.000 (incorporación de deuterio del 60%), al menos 4.500 (incorporación de deuterio del 67,5%), al menos 5.000 (incorporación de deuterio del 75%), al menos 5.500 (incorporación de deuterio del 82,5%), al menos 6.000 (incorporación de deuterio del 90%), al menos 6.333,3 (incorporación de deuterio del 95%), al menos 6.466,7 (incorporación de deuterio del 97%), al menos 6.600 (incorporación de deuterio del 99%), o al menos 6.633,3 (incorporación de deuterio del 99,5%).

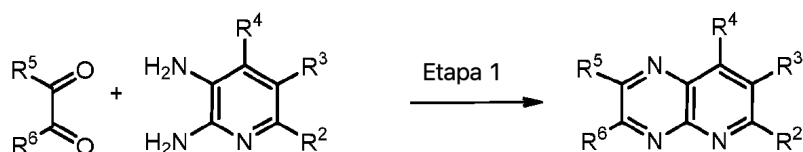
Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I, Ia, II o IIa pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y preparaciones adjuntos usando reactivos apropiados marcados isotópicamente, en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

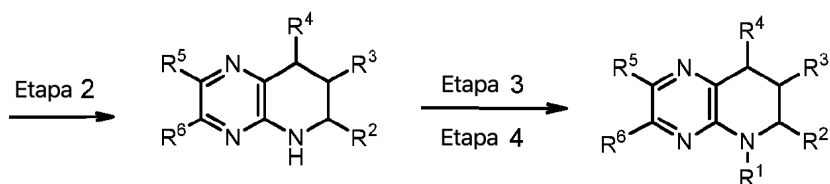
Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Síntesis

Generalmente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas pueden sintetizarse por las rutas descritas en los Esquemas A-M y los Ejemplos.

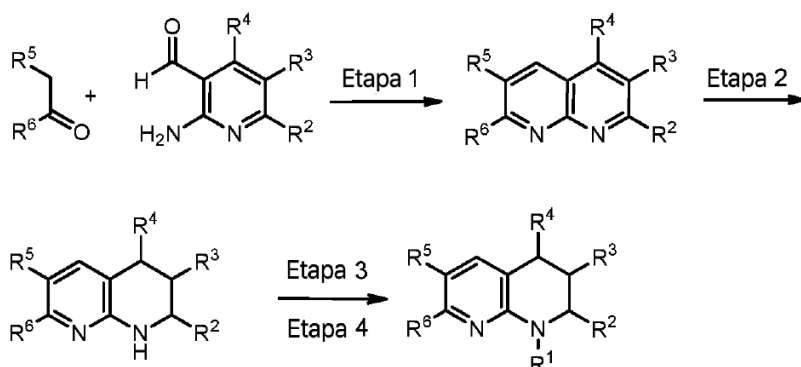
Esquema A





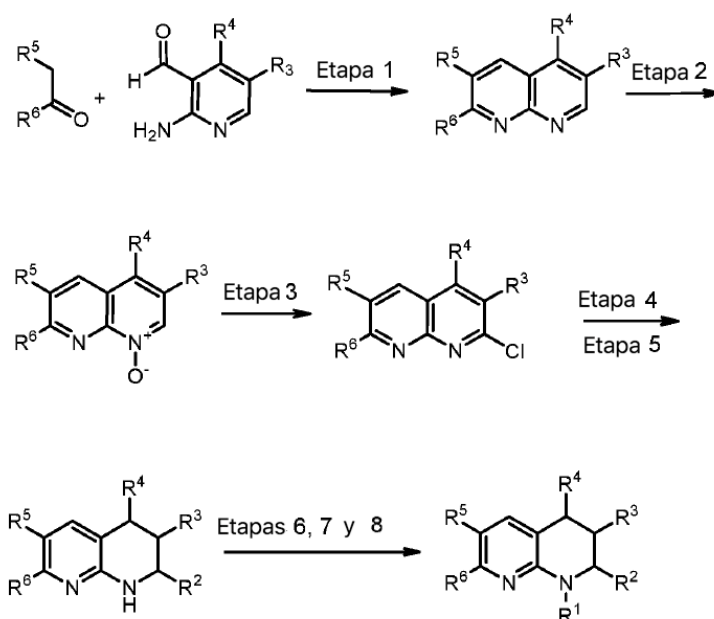
El Esquema A comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma el material de partida comercialmente disponible o material de partida que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una hidrogenación. La Etapa 3 es o una alquilación o aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 4 del Esquema A es una hidrólisis para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

Esquema B



El Esquema B comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma el material de partida comercialmente disponible o material de partida que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una hidrogenación. La Etapa 3 es una alquilación o aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 4 del Esquema B es una hidrólisis para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

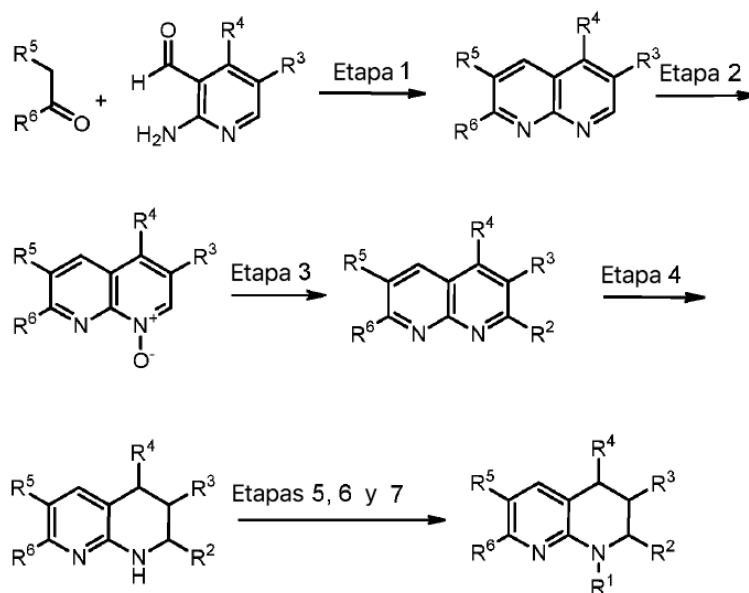
Esquema C



El Esquema C comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma material de partida disponible comercialmente o material de partida que un experto en la técnica puede sintetizar y condensando el material como se muestra. La Etapa 2 es la formación de un N-óxido. La Etapa 3 inserta selectivamente un cloro. La Etapa 4 es un acoplamiento cruzado de Negishi en el cloro del anillo. La Etapa 5 es una hidrogenación. La Etapa 6 es una alquilación o una

aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 7 es una separación quiral de la mezcla de compuestos usando cromatografía de fluidos supercríticos para proporcionar los enantiómeros individuales. La Etapa 8 del Esquema C es una hidrólisis para formar un ácido libre si está presente un éster. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

Esquema D

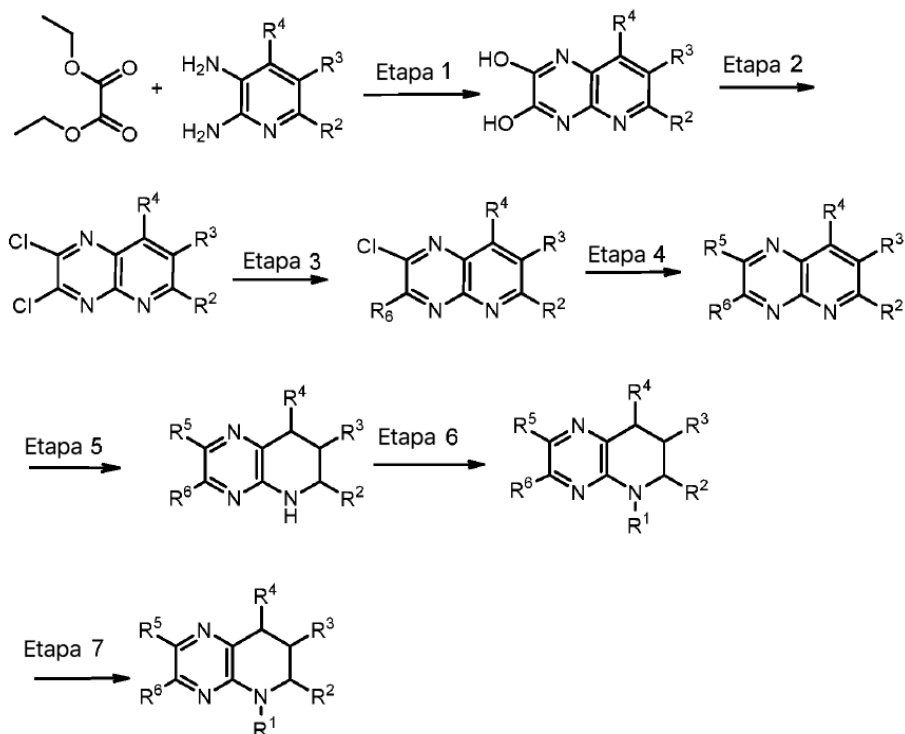


5

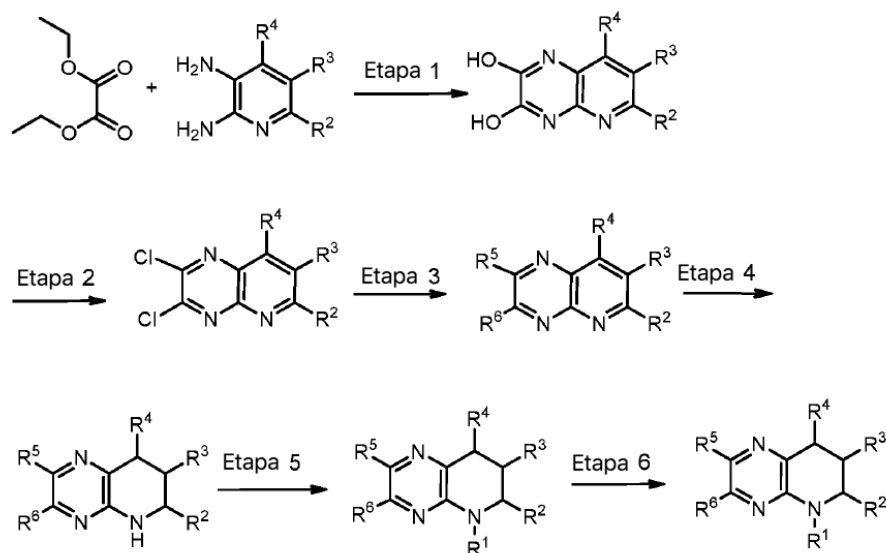
El Esquema D comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma material de partida o material de partida comercialmente disponible que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es la formación de un N-óxido. La Etapa 3 es una adición quimioselectiva de reactivos de Grignard a un derivado de N-óxido. La Etapa 4 es una hidrogenación. La Etapa 5 es una alquilación o una aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 6 es una separación quiral de la mezcla de compuestos usando cromatografía de fluidos supercríticos para proporcionar los enantiómeros individuales. La Etapa 7 del Esquema D es una hidrólisis para formar un ácido libre si está presente un éster. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

10

Esquema E

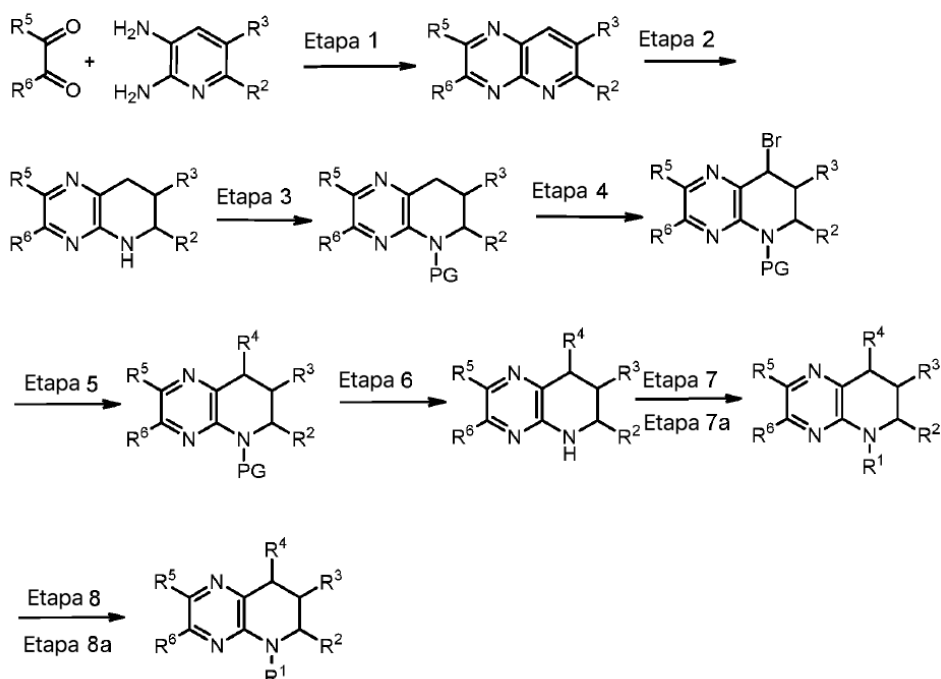


El Esquema E comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma material de partida o material de partida comercialmente disponible que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una cloración. Las Etapas 3 y 4 son reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. La Etapa 5 es una hidrogenación. La Etapa 6 es una alquilación o aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 7 del Esquema E es una hidrólisis para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

Esquema F ($R^5 = R^6$)

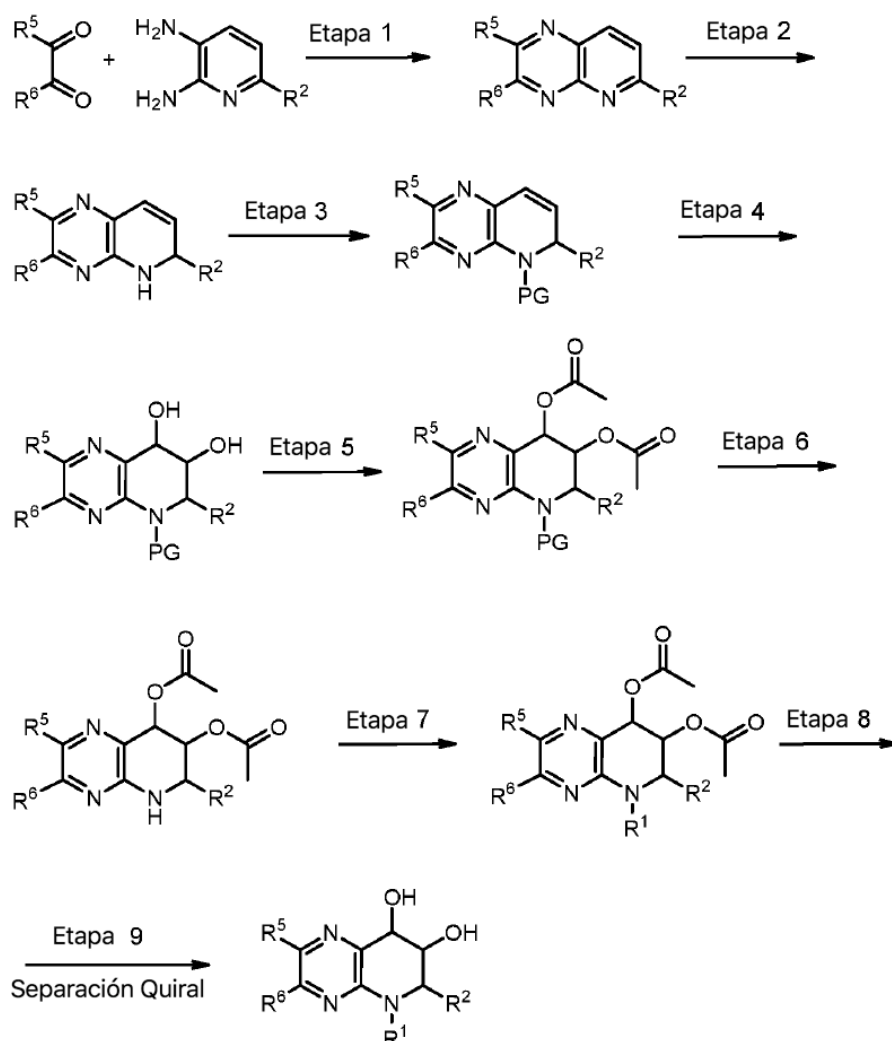
El Esquema F comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma material de partida o material de partida comercialmente disponible que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una cloración. La Etapa 3 es una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki. La Etapa 4 es una hidrogenación. La Etapa 5 es una alquilación o aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 6 del Esquema F es una hidrólisis para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

Esquema G



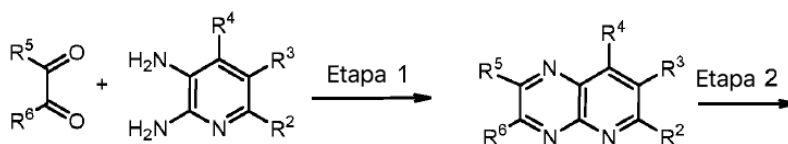
El Esquema G comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma material de partida o material de partida comercialmente disponible que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una hidrogenación. La Etapa 3 es la introducción de un grupo protector (GP). La Etapa 4 es una bromación. La Etapa 5 es o bien una reacción organometálica o una sustitución nucleofílica de un derivado de haluro dependiendo del producto deseado. La Etapa 6 es una eliminación opcional de un grupo protector. La Etapa 7 es una alquilación o aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 8 del Esquema G es una etapa de desprotección opcional y una hidrólisis para formar un ácido libre, si está presente un éster. La separación quiral puede realizarse como en la Etapa 7a o Etapa 8a. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

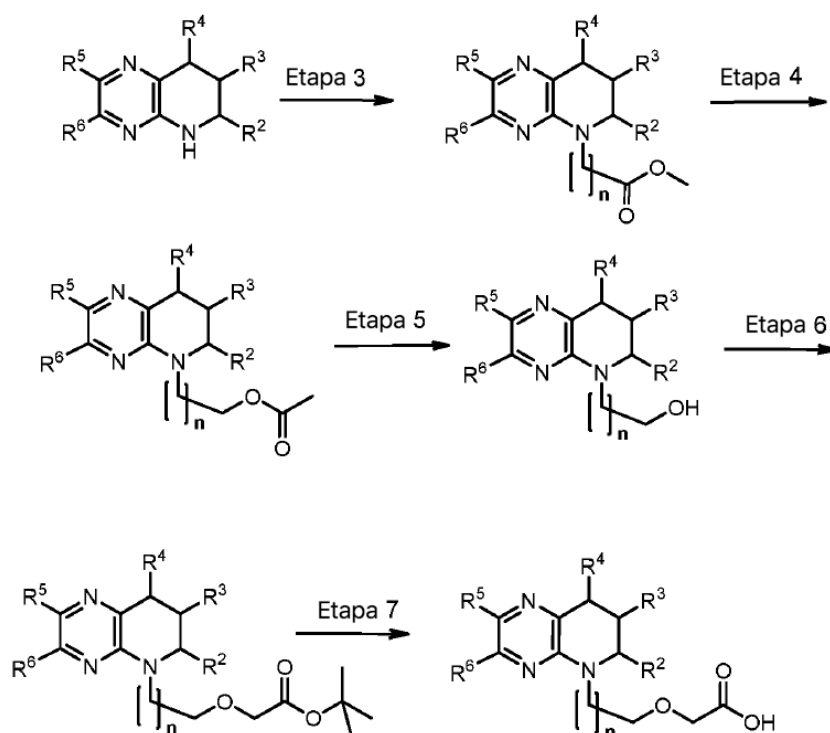
Esquema H



El Esquema H comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma material de partida o material de partida comercialmente disponible que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una reducción. La Etapa 3 es la introducción de un grupo protector (GP). La Etapa 4 es una hidroxilación de alqueno. La Etapa 5 es la introducción del grupo protector de hidroxilo. La Etapa 6 es una eliminación selectiva de un grupo protector. La Etapa 7 es una alquilación o aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 8 es una etapa de desprotección y una hidrólisis para formar un ácido libre, si está presente un éster. La Etapa 9 del Esquema H es una separación quiral de la mezcla de compuestos usando cromatografía de fluidos supercríticos para proporcionar los enantiómeros individuales. R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

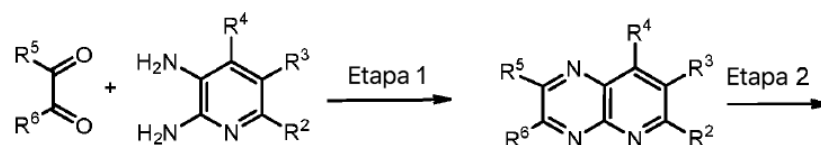
Esquema I

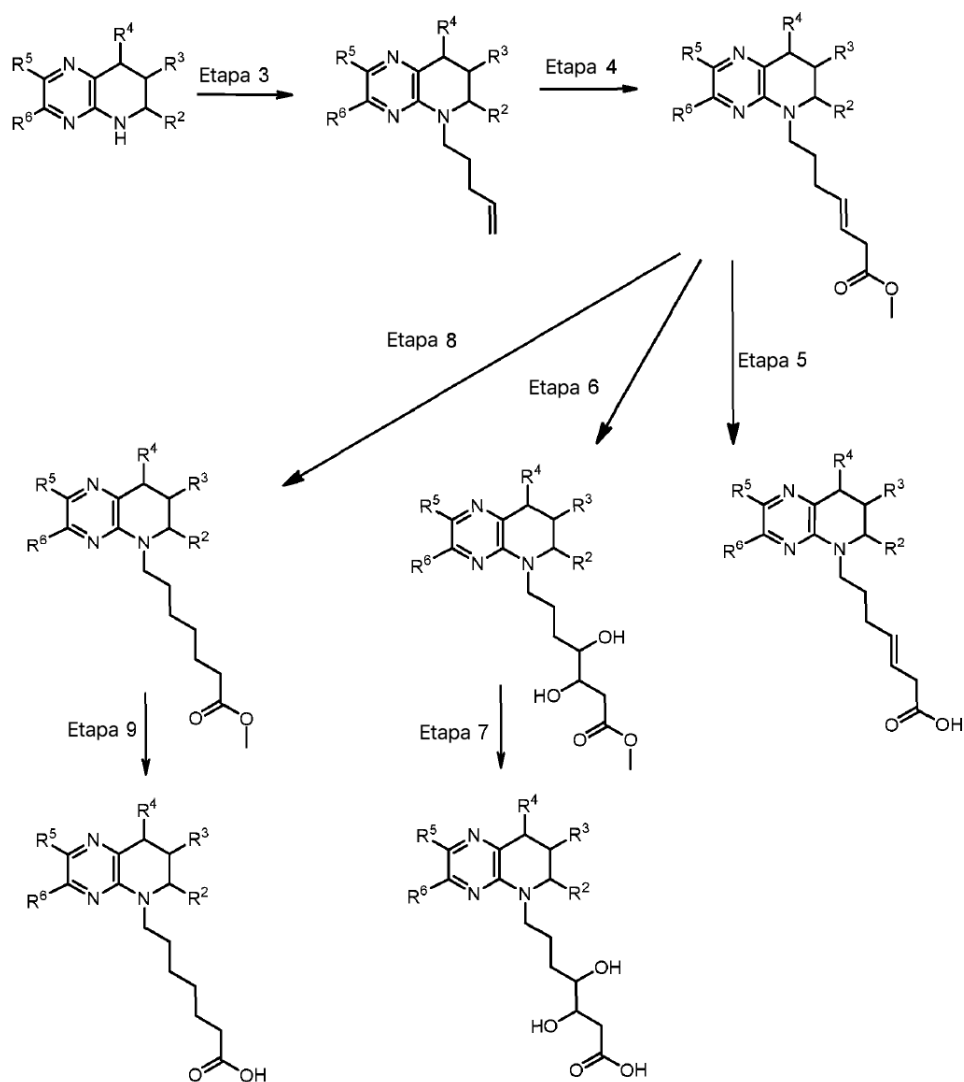




El Esquema I comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma el material de partida comercialmente disponible o material de partida que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una hidrogenación. La Etapa 3 es una alquilación o aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 4 es una reducción. La Etapa 5 es una hidrólisis opcional. La Etapa 6 es una alquilación. La Etapa 7 del Esquema I es una hidrólisis para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria. n es 0 a 5.

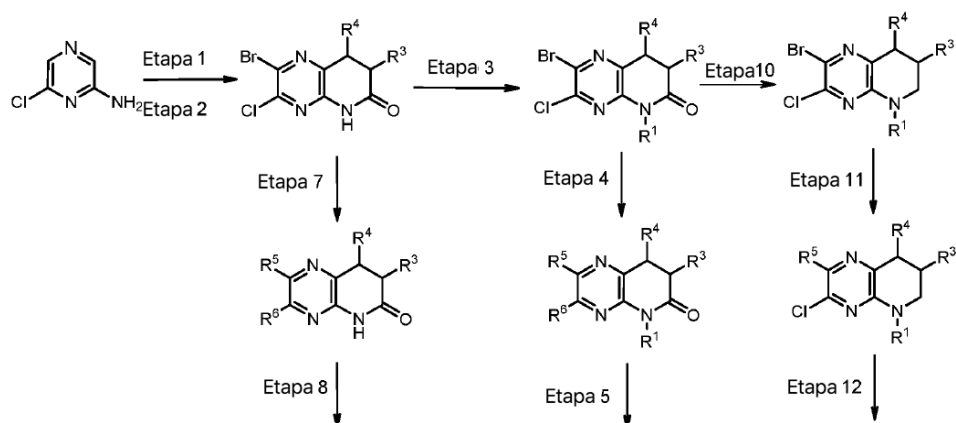
Esquema J

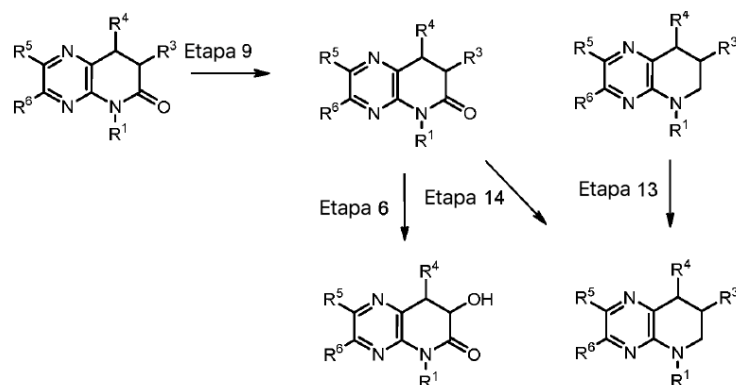




El Esquema J comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma material de partida comercialmente disponible o material de partida que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una hidrogenación. La Etapa 3 es una alquilación o aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 4 es una reacción de metátesis de olefina. La Etapa 6 es una hidroxilación de un alqueno. La Etapa 8 es una hidrogenación. Las Etapas 5, 7 y 9 del Esquema J son una hidrólisis para formar un ácido libre si está presente un éster. R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria.

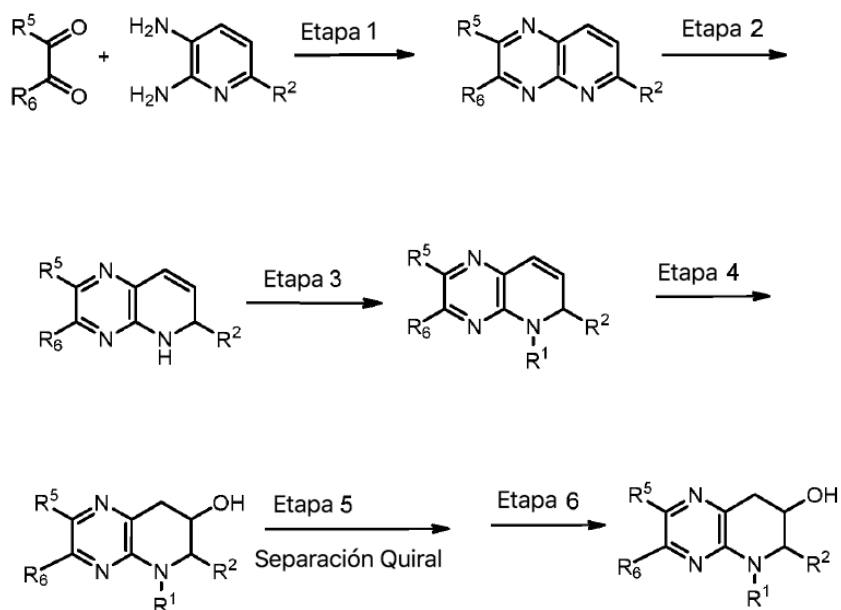
Esquema K





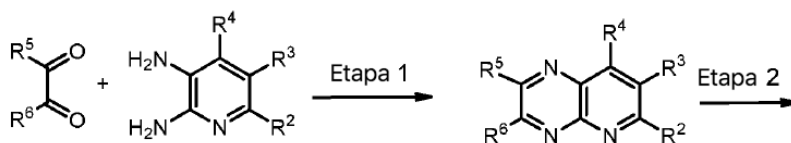
El Esquema K comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma el material de partida comercialmente disponible o el material de partida que un experto en la técnica puede sintetizar y dibromar el material. La Etapa 2 es una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi concomitante con una ciclación intramolecular. Las Etapas 3, 8 son una alquilación. Las Etapas 4, 7, 11 y 12 son reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. Las Etapas 5, 9 y 13 son una hidrólisis para formar un ácido libre. Las Etapas 10 y 14 son una reducción. La Etapa 6 del Esquema K es una hidroxilación. R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la presente memoria.

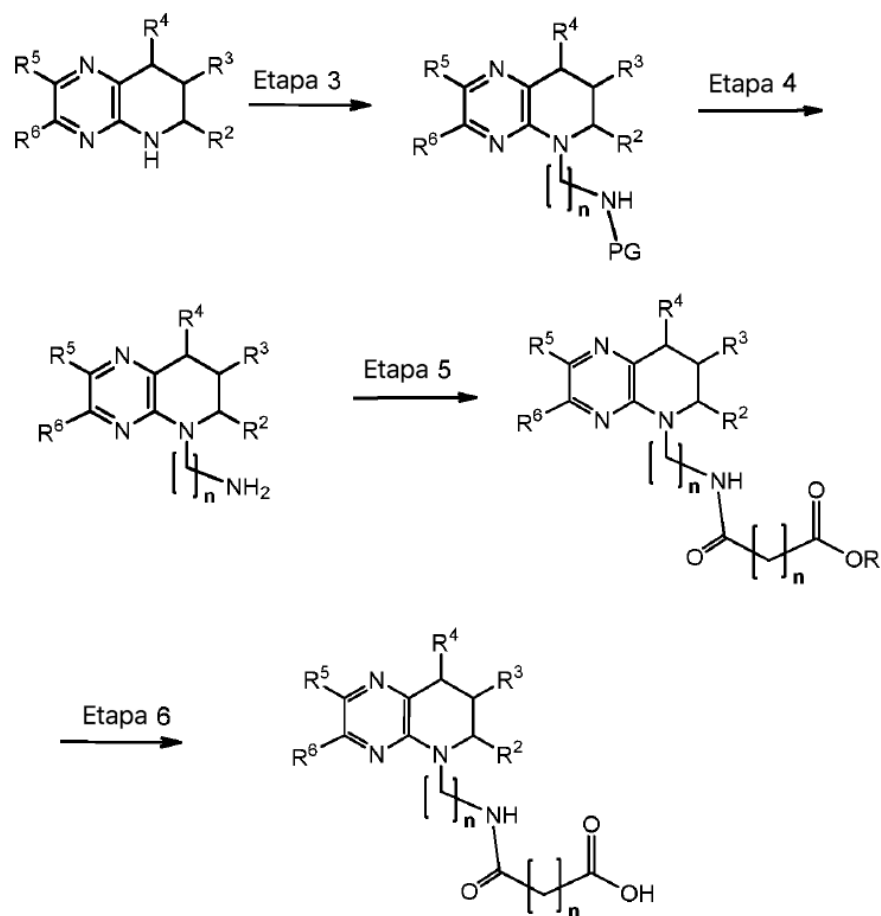
Esquema L



El Esquema L comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma material de partida o material de partida comercialmente disponible que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una reducción. La Etapa 3 es una alquilación o aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 4 es una hidrobromación de alqueno. La Etapa 5 es una separación quiral de la mezcla de compuestos usando cromatografía de fluidos supercríticos para proporcionar los enantiómeros individuales. La Etapa 6 del Esquema L es una hidrólisis para formar un ácido libre si está presente un éster. R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se definen en la presente memoria.

Esquema M





El Esquema M comienza con una reacción de la Etapa 1 que toma material de partida o material de partida comercialmente disponible que un experto en la técnica puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una hidrogenación. La Etapa 3 es una alquilación o aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 4 es una eliminación opcional de un grupo protector. La Etapa 5 es una formación de enlace amida. La Etapa 6 del Esquema M es una hidrólisis para formar un ácido libre si está presente un éster. R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la presente memoria. n es 1 a 5. GP es un grupo protector adecuado.

El experto en la técnica apreciará que las rutas sintéticas generales detalladas anteriormente muestran reacciones comunes para transformar los materiales de partida según se requiera. No se proporcionan las condiciones de reacción específicas, pero éstas son bien conocidas por los expertos en la técnica y las condiciones apropiadas se consideran estar dentro del conocimiento general común de la persona experta.

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

Los compuestos de Fórmula I, Ia, II o IIa, en forma libre, pueden convertirse en forma de sal, y viceversa, de una manera convencional entendida por los expertos en la técnica. Los compuestos en forma libre o en forma de sal pueden obtenerse en forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente usado para la cristalización. Los compuestos de Fórmula I, Ia, II o IIa pueden recuperarse a partir de mezclas de reacción y purificarse de una manera convencional. Se pueden obtener isómeros, tales como estereoisómeros, de una manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir, por ejemplo, de los correspondientes materiales de partida ópticamente activos sustituidos en forma asimétrica.

Los compuestos de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas pueden prepararse, por ejemplo, usando las reacciones y técnicas descritas a continuación y en los Ejemplos. Las reacciones pueden realizarse en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

Los diversos sustituyentes sobre los productos intermedios sintéticos y los productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores adecuados cuando sea necesario tal como se entiende por un experto en la técnica, o en formas precursoras que pueden ser posteriormente elaboradas en sus formas finales por métodos conocidos por un experto en la técnica. Los sustituyentes también se pueden añadir en diversas etapas a lo largo de la secuencia sintética o después de completar la secuencia sintética. En muchos casos, las manipulaciones de grupos funcionales comúnmente usadas pueden utilizarse para transformar un compuesto intermedio en otro compuesto intermedio, o un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa en otro compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa. Ejemplos de tales manipulaciones son la conversión de un éster o una cetona en un alcohol; conversión de un éster en una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonylación de alcoholes y aminas; y muchos otros. También se pueden añadir sustituyentes usando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Tales manipulaciones son bien conocidas en la técnica, y muchos trabajos de referencia resumen procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan ejemplos y referencias a la bibliografía primaria de síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones utilizadas comúnmente en la técnica de la síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5ª Edición, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (Editores de series), Pergamon (1995); y Comprehensive Organic Synthesis, Trost y Fleming (Editores de serie), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Pueden elegirse múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula de manera que cada uno de estos grupos protectores puede ser eliminado sin eliminación de otros grupos protectores en la misma molécula, o pueden eliminarse varios grupos protectores usando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una descripción autorizada que describe muchas alternativas al practicante entrenado es Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons, 4ta edición (2006).

Actividad Farmacológica

Los compuestos descritos en la presente memoria activan el receptor IP y son útiles en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos, y en la mejora de sus síntomas. Sin limitación, éstas incluyen las siguientes:

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

HAP tiene una patobiología multifactorial. La vasoconstricción, la remodelación de la pared del vaso pulmonar y la trombosis contribuyen al aumento de la resistencia vascular pulmonar en HAP (Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 13S-24S). Los compuestos de la presente invención descritos aquí son útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y sus síntomas. Se entenderá que la HAP abarca las siguientes formas de hipertensión arterial pulmonar descritas en la clasificación clínica de hipertensión arterial pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2003: HAP idiopática (HAPI); HAP familiar (HAPF); HAP asociada a otras afecciones (HAPA), tal como HAP asociada con enfermedad vascular del colágeno, HAP asociada con derivaciones congénitas sistémico-pulmonares, HAP asociada con hipertensión portal, HAP asociada con infección por VIH, HAP asociada con fármacos o toxinas o HAP Asociado con otras; y HAP asociada a una importante afectación venosa o capilar. HAP idiopática se refiere a HAP de causa indeterminada. HAP familiar se refiere a HAP para la cual se sospecha o documenta la transmisión hereditaria. HAP asociado con enfermedad vascular del colágeno debe entenderse que abarca HAP asociada con escleroderma, HAP asociada con síndrome de CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasia), HAP asociada con lupus eritematoso sistémico (LES) HAP asociada con artritis reumatoide, HAP asociada con arteritis de Takayasu, HAP asociada con polimiositis y HAP asociada con dermatomiositis. Se entenderá que HAP asociada con derivaciones congénitas sistémico-pulmonares abarcan HAP asociadas con defecto séptico auricular (DSA), HAP asociada con el defecto séptico ventricular (DSV) y HAP asociada con el conducto arterioso persistente.

HAP asociado con fármacos o toxinas debe entenderse que abarca HAP asociada con la ingestión de aminorex, HAP asociada con la ingestión de un compuesto de fenfluramina (por ejemplo, HAP asociada con la ingestión de fenfluramina o HAP asociada con la ingestión de dexfenfluramina), HAP asociada con ingestión de ciertos aceites tóxicos (por ejemplo, HAP asociada a la ingestión de aceite de colza), HAP asociada con la ingestión de alcaloides de pirrolizidina (por ejemplo, HAP asociada a la ingestión de té de arbusto) y HAP asociada con la ingestión de monocrotalina. HAP asociada a otros se entenderá que abarca HAP asociada a un trastorno de la tiroides, HAP asociada con enfermedad por almacenamiento de glicógeno, HAP asociada con enfermedad de Gaucher, HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria, HAP asociada a hemoglobinopatía, HAP asociada a trastorno mieloproliferativo, HAP asociada con esplenectomía. Se entenderá que la HAP asociada con una afectación venosa o capilar significativa abarca la HAP asociada con la enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP) y la HAP asociada con la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP). (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 de la asociación de HAP con esclerodermia y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en la HAP es dada por Badesch et al., (Badesch et al., Ann. Intern. Med., 2000, 132: 425-434). La evidencia de la asociación de HAP con las enfermedades vasculares del colágeno, la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjogren y el síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en HAP es dado por Humbert et al., (Eur. Respir. J., 1999, 13: 1351-1356). La evidencia de la asociación de HAP con el síndrome de CREST y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP sobre HAP es dado por Miwa et al., (Int. Heart J., 2007, 48: 417-422). La evidencia de la asociación de HAP con LES y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP sobre HAP es dada por Robbins et al., (Chest, 2000, 117: 14-18). La evidencia de la asociación de HAP con infección por VIH y el beneficio de un agonista del receptor IP sobre HAP es dada por Aguilar et al., (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162: 1846-1850). La evidencia de la asociación de HAP con defectos cardíacos congénitos (incluyendo DSA, DSV y conducto arterial evidente) y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP sobre HAP es dada por Rosenzweig et al., (Circulation, 1999, 99: 1858-1865).
- La evidencia de la asociación de HAP con fenfluramina y con dexfenfluramina, anorexígenos, es dada por Archer et al., (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158: 1061-1067). La evidencia de la asociación de HAP con telangiectasia hemorrágica hereditaria es dada por McGoon et al., (Chest, 2004, 126: 14-34). La evidencia de la asociación de HAP con esplenectomía es dada por Hoepfer et al., (Ann. Intern. Med., 1999, 130: 506-509). La evidencia de la asociación de HAP con hipertensión portal y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP sobre HAP es dada por Hoepfer et al., (Eur. Respir. J., 2005, 25: 502-508).
- Los síntomas de HAP incluyen disnea, angina, síncope y edema (McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114: 1417-1431). Los compuestos de la presente invención descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento de síntomas de HAP.
- Terapias antiplaquetarias (Condiciones relacionadas con la agregación plaquetaria)
- Los agentes antiplaquetarios (antiplaquetarios) se prescriben para una variedad de condiciones. Por ejemplo, en la enfermedad arterial coronaria se usan para ayudar a prevenir el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular en pacientes que están en riesgo de desarrollar coágulos obstructivos de sangre (por ejemplo, trombosis coronaria).
- En un infarto de miocardio, el músculo cardíaco no recibe suficiente sangre rica en oxígeno como resultado de un bloqueo en los vasos sanguíneos coronarios. Si se toma cuando un ataque está en progreso o inmediatamente después (preferiblemente dentro de 30 minutos), los antiplaquetarios pueden reducir el daño al corazón.
- Un ataque isquémico transitorio ("AIT" o un "mini accidente cerebrovascular") es una breve interrupción del flujo de oxígeno al cerebro debido a la disminución del flujo sanguíneo a través de las arterias, usualmente debido a un coágulo que obstruye el paso de sangre. Se ha encontrado que los fármacos antiplaquetarios son eficaces en la prevención de los AIT. La angina de pecho es un dolor de pecho temporal y a menudo recurrente, presión o malestar causado por flujo sanguíneo inadecuado rico en oxígeno (isquemia) a algunas partes del corazón. En pacientes con angina, la terapia antiplaquetaria puede reducir los efectos de la angina y el riesgo de infarto de miocardio.
- El accidente cerebrovascular es un evento en donde el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, generalmente debido al bloqueo de un vaso sanguíneo cerebral por un coágulo sanguíneo. En pacientes de alto riesgo, se ha comprobado que tomar antiplaquetarios regularmente previene la formación de coágulos sanguíneos que causan un primer o segundo derrame cerebral. La angioplastia es una técnica basada en catéter utilizada para abrir arterias obstruidas por un coágulo sanguíneo. Si se realiza o no la colocación de una cánula intraluminal inmediatamente después de este procedimiento para mantener la arteria abierta, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos adicionales después de procedimiento o procedimientos.
- La cirugía de derivación coronaria es un procedimiento quirúrgico en donde una arteria o vena se toma de otra parte del cuerpo y se injerta en una arteria coronaria bloqueada, reencaminando la sangre alrededor del bloqueo y a través del vaso recién incorporado. Después del procedimiento, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de coágulos sanguíneos secundarios.
- La fibrilación auricular es el tipo más común de ritmo cardíaco irregular sostenido (arritmia). La fibrilación auricular afecta aproximadamente a dos millones de estadounidenses cada año. En la fibrilación auricular, las aurículas (las cámaras superiores del corazón) disparan rápidamente señales eléctricas que las hacen temblar en lugar de contraerse normalmente. El resultado es un latido del corazón anormalmente rápido y altamente irregular. Cuando se administran después de un episodio de fibrilación auricular, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en el corazón y de viajar al cerebro (embolia).
- Existen pruebas de que un agonista del receptor IP inhibirá la agregación plaquetaria y, por lo tanto, será un tratamiento potencial como terapia antiplaquetaria (véase, por ejemplo, Moncada et al., Lancet, 1977, 1:18-20). Se ha demostrado que la deficiencia genética del receptor IP en ratones conduce a una mayor propensión hacia la trombosis (Murata et al., Nature, 1997, 388: 678-682).

Los agonistas del receptor IP pueden usarse para tratar, por ejemplo, claudicación o enfermedad arterial periférica, así como complicaciones cardiovasculares, trombosis arterial, aterosclerosis, vasoconstricción causada por serotonina, lesión por reperfusión isquémica y restenosis de arterias después de angioplastia o colocación de la cánula intraluminal. (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: 682, Wang et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2006, 103: 14507-14512, Xiao et al., *Circulation*, 2001, 104: 2210-2215, McCormick et al., *Biochem.*, 35: 910-911, Arehart et al., *Circ. Res.*, 2008, marzo 6).

Los agonistas del receptor IP también pueden usarse solos o en combinación con terapia trombolítica, por ejemplo, activador de plasminógeno de tipo tisular (t-AP), para proporcionar cardioprotección seguida de IM o disfunción miocárdica postisquémica o protección contra lesión isquémica durante la intervención coronaria percutánea, y similares, incluyendo complicaciones resultantes de las mismas. Los agonistas del receptor IP también se pueden usar en terapias antiplaquetarias en combinación con, por ejemplo, alfa-tocoferol (vitamina E), ecistatina (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 en la presente memoria proporcionan una mejora beneficiosa en la microcirculación a los pacientes que necesitan terapia antiplaquetaria mediante antagonización de los productos vasoconstrictores de la agregación de plaquetas en, por ejemplo, y no limitándose a las indicaciones descritas anteriormente.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la agregación plaquetaria en un paciente que requiera de la misma, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista de receptor IP descrito en la presente memoria. En otras realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad de arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular o un síntoma de cualquiera de las anteriores en un paciente que necesite del tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito en la presente memoria.

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

Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad compleja caracterizada por inflamación, acumulación de lípidos, muerte celular y fibrosis. Es la principal causa de mortalidad en muchos países, incluidos los Estados Unidos. Se entenderá que la aterosclerosis, tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, abarca trastornos de arterias grandes y medianas que dan lugar a la acumulación progresiva dentro de la íntima de las células de músculo liso y lípidos.

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

Los compuestos de la presente invención descritos aquí son útiles en el tratamiento de aterosclerosis, y el tratamiento de sus síntomas. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar la aterosclerosis en un paciente que necesita el tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito en la presente memoria. En realizaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar un síntoma de aterosclerosis en un paciente que requiera el tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista de receptor IP descrito en la presente memoria.

Asma

El asma es un trastorno inflamatorio de las vías respiratorias mediado por linfocitos caracterizado por eosinofilia de las vías respiratorias, un aumento en la producción de moco por las células caliciformes y un remodelado estructural de la pared de las vías respiratorias. La prevalencia del asma ha aumentado dramáticamente en todo el mundo en las últimas décadas. Se ha demostrado 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 demostrado que un agonista del receptor IP puede suprimir no sólo el desarrollo de asma cuando se administra durante la fase de sensibilización, sino también las características cardinales del asma experimental cuando se administra durante la

- fase de exposición (Idzko et al., J. Clin., 2007, 117: 464-72, Nagao et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29: 314-320), al menos en parte a través de interferencia marcada con la función de las células dendríticas presentadoras de antígeno (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 tanto para la iniciación como para las fases de mantenimiento del asma alérgica, ya que el agotamiento de las células dendríticas de las vías respiratorias durante la exposición secundaria en ratones sensibilizados eliminó todos los rasgos característicos del asma, un efecto que podría ser completamente restaurado mediante transferencia adoptiva de células dendríticas de tipo silvestre (Van Rijt et al., J. Exp. Med., 2005, 201: 981-991). También se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos alveolares humanos (Raychaudhuri et al., J. Biol. Chem., 2002, 277: 33344-33348). Los compuestos de la presente invención descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento del asma y el tratamiento de sus síntomas. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar el asma en un paciente que necesita el tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito en la presente memoria.
- En realizaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar un síntoma de asma en un paciente que necesita el tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito en el presente documento.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- La activación del receptor IP también puede ser beneficiosa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El taprosteno, un agonista del receptor IP, suprimió la generación de los quimioatrayentes CXCL9 y CXCL10 de células T CD8⁺ de las células epiteliales de las vías respiratorias humanas in vitro. (Ayer, LM, SM Wilson, SL Traves, D. Proud, MA Giembycz, 2008. J. Pharmacol. Exp. Ther. 324: 815-826.) El beraprost, un agonista del receptor IP, protegió a las ratas contra el desarrollo del enfisema experimental inducido por humo del cigarrillo, posiblemente por medio de una acción inhibitoria concertada sobre la apoptosis de células epiteliales alveolares, carga oxidativa, expresión de metaloproteinasas de matriz y generación de citoquinas proinflamatorias. (Chen, Y., M. Hanaoka, P. Chen, Y. Droma, N. F. Voelkel, K. Kubo, 2009. Am. J. Physiol., 296: L648-L656).

En otras realizaciones, se proporcionan métodos para tratar la EPOC en un paciente que necesita el tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito en la presente memoria.

Hiperglicemia

- Aunque la hiperglicemia es la causa principal de la patogénesis de complicaciones diabéticas como neuropatía periférica diabética (NPD), nefropatía diabética (ND) y retinopatía diabética (RD), vasoconstricción y agregación plaquetaria mejoradas en pacientes diabéticos también ha sido implicada por jugar un papel en la progresión 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 plaquetaria. La mejora del flujo sanguíneo microvascular puede beneficiar complicaciones diabéticas (Cameron, Diabetologia, 2001, 44: 1973-1988).

- Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede prevenir e invertir las anomalías de la conducción nerviosa periférica motora y sensorial en ratas diabéticas por estreptozotocina (Cotter et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993, 347: 534-540). Otra evidencia del efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de la neuropatía periférica diabética es dada por Hotta et al., (Diabetes, 1996, 45: 361-366), Ueno et al., (J. Pharmacol., 1996, 70: 177-182), Ueno et al., (Life Sci., 1996, 59: PL105-PL110), Hotta et al., (Prostaglandins, 1995, 49: 339-349), Shindo et al., (Prostaglandins, 1991, 41: 85-96), Okuda et al., (Prostaglandins, 1996, 52: 375-384), y Koike et al. (FASEB J., 2003, 17: 779-781).

- La evidencia del efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de la nefropatía diabética es dada por Owada et al., (Nephron, 2002, 92: 788-796) y Yamashita et al., (Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57: 149-161). La evidencia del efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de la retinopatía diabética es dada 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 demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir los niveles incrementados del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) en pacientes diabéticos, lo que implica que un agonista del receptor IP puede contribuir a la prevención de la progresión en complicaciones diabéticas (Fujiwara et al., Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112: 390-394).

La evidencia de que la administración tópica de un agonista del receptor IP puede dar lugar a una disminución de la presión intraocular (PIO) en conejos y perros y por lo tanto tener un efecto beneficioso en el tratamiento del glaucoma es dada por Hoyng et al., (Hoyng et al., Invest. Ophthalmol Vis. Sci., 1987, 28: 470-476).

- Se ha demostrado que los agonistas del receptor IP tienen actividad para la regulación del tono vascular, para la vasodilatación y para la mejora de la 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 de un efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de la hipertensión es dada por Yamada et al., (Peptides,

2008, 29: 412-418). La evidencia de que un agonista del receptor IP puede proteger contra la isquemia cerebral es dada por Dogan et al., (Gen. Pharmacol., 1996, 27: 1163-1166) y Fang et al., (J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26: 491-501).

Antiinflamatorio

- 5 Los agentes antiinflamatorios se prescriben para una variedad de condiciones. Por ejemplo, en una enfermedad inflamatoria se utilizan para interferir con y por lo tanto reducir un perjuicio subyacente.

Existe evidencia de que un agonista del receptor IP puede inhibir la inflamación y por lo tanto ser un tratamiento potencial como terapia antiinflamatoria. Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias (interleuquina12 (IL-12), factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), DL-1 α , EL-6, proteína inflamatoria 1alfa de macrófagos (PIM-1 α), proteína-1 quimioatrayente de monocitos (PQM-1 α)) y la función estimuladora de células T de células dendríticas (Jozefowski et al., Int. Immunopharmacol. 2003, 865-878, Zhou et al., J. Immunol., 2007, 178: 702-710, Nagao et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29: 314-320; Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117: 464-472). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1/3, EL-6, factor estimulante de macrófagos y granulocitos (GM-CSF)) mediante 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 demostrado que un agonista del receptor IP puede estimular la producción de citoquinas antiinflamatorias (DL-10) mediante células dendríticas (Jozefowski et al., Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878, Zhou et al., J. Immunol., 2007, 178: 702-710). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede estimular la producción de citoquinas antiinflamatorias (DL-10) mediante macrófagos (Shinomiya et al., Biochem. Pharmacol., 2001, 61:1153-1160). Se ha demostrado 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 demostrado que un agonista del receptor IP puede conferir protección contra aterosclerosis, tal como contra 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. Clin. Invest., 2004, 114: 784-794, Arehart et al., Circ. Res., 2008, marzo 6). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede atenuar el asma (Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117: 464-472, Jaffar et al., J. Immunol., 2007, 179: 6193-6203, Nagao et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2003, 29: 314-320). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede disminuir la producción de TNF- α 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 demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir una lesión por reperfusión isquémica (Xiao et al., Circulation, 2001, 104: 2210-2215). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la restenosis (Cheng et al., Science, 2002, 296: 539-541). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede atenuar una lesión y conmoción vascular pulmonar en un modelo de rata de choque séptico (Harada et al., Shock, 2008, febrero 21). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir los niveles en suero de TNF- α *in vivo* en pacientes con artritis reumatoide, lo que está asociado con una 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 de la presente invención descritos en este documento proporcionan una reducción beneficiosa de la inflamación. Los compuestos de la presente invención descritos en la presente memoria proporcionan una reducción beneficiosa de una respuesta inflamatoria perjudicial asociada con una enfermedad inflamatoria. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la inflamación en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la producción de IL-12, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β S, BL-6, PIM-1 α o PQM-1 en un paciente que lo requiera, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la producción de TNF- α en un paciente que lo requiera, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista de receptor IP descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para aumentar la producción de EL-10 en un paciente que lo requiera, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista de receptor IP descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir una respuesta inflamatoria perjudicial asociada con una enfermedad inflamatoria en un paciente que lo requiera, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista del receptor IP descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que requiera el tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista de receptor IP descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que requiera el tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista de receptor IP descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria o un síntoma de la misma en un paciente que requiera del tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista de receptor IP descrito en la presente memoria, en donde la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo Consistente en psoriasis, artritis

psoriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa, lesión por reperfusión isquémica, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes (incluyendo diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2), Sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma.

Fibrosis

5 Se ha demostrado que la señalización de PGI₂ juega un papel beneficioso en las enfermedades fibróticas de diversos órganos, incluyendo riñón, corazón, pulmón, piel, páncreas e hígado, así como en esclerosis sistémica y patologías asociadas. Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede mejorar la fibrosis cardíaca (Chan EC et al., (2010) *J Mol Cell Cardiol*, abril 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 demostrado que un agonista del receptor IP puede atenuar la
10 fibrosis renal (Takenaka M et al., (2009) *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 80 (5-6): 263-7). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede proteger contra la fibrosis pulmonar en un modelo de bleomicina (Zhu Y et al (2010) *Respir. Res*. 20; 11 (1): 34). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede suprimir la producción del factor de crecimiento de tejido conectivo, un mediador clave de la fibrosis, en pacientes con esclerodermia (Stratton R. et al., (2001)). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la
15 incidencia de ulceraciones digitales en pacientes con esclerosis sistémica (M. Vayssairat (1999) *J Rheumatol* 26: 2173-2178). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la necrosis de la punta de los dedos de los bebés con el fenómeno refractario de Raynaud (Shouval DS et al., (2008) *Clin Exp Rheumatol*, 26 (3 Supl. 49): S105-7). Se ha demostrado 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 demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la severidad, frecuencia y duración de los ataques de
20 Raynaud en pacientes con esclerosis sistémica (Torlay et al., (1991) *Ann Rheum Dis* 50, 800-804). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede mejorar la hemodinámica portal en pacientes con esclerosis sistémica y el fenómeno de Raynaud (Zardi et al (2006) *In Vivo* 20 (3): 377-80). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la progresión de la fibrosis pancreática en ratas Zucker obesas (Sato et al., (2010) *Diabetes* 59 (4): 1092-100).

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

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

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

Existen pruebas considerables de un papel causal de la deficiencia de prostaciclina en el desarrollo de preeclampsia (Mills JL et al., (1999) *JAMA* 282: 356-362; Walsh SW (2004) *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70: 223-232). Se ha demostrado que la administración de un agonista del receptor IP reduce la presión sanguínea en un
45 modelo de preeclampsia en rata (Zlatnik MG et al., (1999) *Am J Obstet Gynecol*, 180 (5): 1191-5).

Los agonistas del receptor IP descritos en la presente memoria proporcionan una mejora beneficiosa de la hemodinámica en pacientes con preeclampsia.

50 El agonista del receptor IP descrito en la presente memoria puede proporcionar un tratamiento beneficioso de fibrosis quística.

Los agonistas del receptor IP descritos en la presente memoria pueden proporcionar quimioprevención. La quimioprevención es la práctica del uso de medicamentos, vitaminas o suplementos nutricionales para reducir el riesgo de desarrollar o tener una recurrencia de cáncer. El iloprost oral (Ventavis), un análogo de la prostaciclina, es prometedor como agente quimiopreventivo para el cáncer de pulmón. Los datos que soportan la quimioprevención
55 del agonista del receptor IP, fueron presentados por Paul Bunn Jr., MD, director ejecutivo de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón en la 102 Reunión Anual de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, mostrando que mejoró significativamente la displasia endobronquial en ex fumadores.

El agonista de PGI₂, incluyendo los compuestos de Fórmula I, Ia, II o IIa, son también útiles como agentes co-terapéuticos para uso en combinación con segundos agentes, tales como nitratos orgánicos y donantes de NO, tales como nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO por inhalación; los compuestos que inhiben la degradación del monofosfato de guanosina cíclica (MFGc) y o monofosfato de adenosina cíclico (MFAc), tales como inhibidores de fosfodiesterasas (FDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de FDE 5 tales como sildenafil, Vardenafil y tadalafil; estimuladores de guanilato ciclasa independientes de NO, pero dependientes de hemo, tales como en particular los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451; activadores de guanilato ciclasa independiente de NO y de hemo, tales como en particular, los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510; los compuestos que inhiben la elastasa neutrofílica humana, tales como sivelestat o DX-890 (Reltran); los compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como inhibidores de tirosina quinasa y/o serina/treonina quinasa, en particular imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib y sunitinib; compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, por ejemplo y preferiblemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina; agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende inhibidores de agregación plaquetaria, sustancias anticoagulantes o profibrinolíticas; sustancias activas para disminuir la presión sanguínea, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, inhibidores de aldosterona sintasa, bloqueadores del receptor alfa, bloqueadores del receptor beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de Rho-quinasa y diuréticos; y/ o sustancias activas que modifican el metabolismo de lípidos, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende agonistas del receptor tiroideo, inhibidores de síntesis del colesterol, por ejemplo y preferiblemente inhibidores de HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, Inhibidores MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína (a), particularmente en el tratamiento de HAP o enfermedades y trastornos tales como los mencionados aquí anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o efectos secundarios potenciales de tales fármacos.

En particular, una realización de esta invención es una combinación farmacéutica que comprende los compuestos de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas y un segundo agente en donde el segundo agente es un inhibidor de PDEV o un inhibidor de la endopeptidasa neutra.

Los compuestos de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas pueden mezclarse con un segundo agente en una composición farmacéutica fija o pueden administrarse por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacológica.

En consecuencia, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de una actividad del receptor de IP con agentes osmóticos (solución salina hipertónica, dextrano, manitol, xilitol), bloqueadores de ENaC, un antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínicos, antitussivo antibiótico y/o sustancia farmacológica DNasa, en donde el agonista del receptor IP y la sustancia farmacológica adicional pueden ser la misma composición farmacéutica o diferente.

Los antibióticos adecuados incluyen antibióticos macrólidos, por ejemplo, tobramicina (TOBI^{MR}).

Las sustancias fármacos DNasa adecuadas incluyen dornasa alfa (Pulmozyme^{MR}), una solución altamente purificada de desoxirribonucleasa I humana recombinante (rhDNasa), que escinde selectivamente al ADN. Se usa la dornasa alfa para tratar la fibrosis quística.

Otras combinaciones útiles de un agonista del receptor IP con fármacos antiinflamatorios son aquellas 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 de CCR-5, tales como los antagonistas SC-351125, SCH-55700 y SCH-D de Schering-Plough; antagonistas de Takeda, tales 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-amino (TAK-770); y antagonistas de CCR-5 descritos en la patente estadounidense No. 6.166.037 (particularmente las reivindicaciones 18 y 19), el documento WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), el documento WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), los documentos WO 04/018425 y WO 04/026873.

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

5 enantiómero R, o una sal del mismo especialmente sulfato), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (por ejemplo mesilato), carmoterol, clenbuterol, etanterol, fenoterol (por ejemplo, racemato o enantiómero sencillo tal como el enantiómero R, o una sal del mismo, especialmente bromohidrato), flerbuterol, formoterol (por ejemplo, racemato o diastereoisómero único tal como el diastereoisómero R,R o una sal del mismo especialmente fumarato o dihidrato de fumarato), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (por ejemplo, racemato o enantiómero sencillo tal como el enantiómero R, o una sal del mismo especialmente maleato, acetato oxinafoato), LAS100977, metaproterenol, milveterol (por ejemplo clorhidrato), naminterol, olodaterol (por ejemplo, racemato o un enantiómero simple tal como el enantiómero R o una sal del mismo especialmente clorhidrato), PF-610355, pirbuterol (por ejemplo, acetato), procaterol, reproterol, salmefamol, salmeterol (por ejemplo, racemato o enantiómero simple, tal como el enantiómero R o una sal del mismo especialmente xinafoato), terbutalina (por ejemplo, sulfato) y vilanterol (o una sal del mismo especialmente trifenatato). En ciertas realizaciones preferidas, los agonistas β_2 son un agonista β_2 de acción ultra prolongada tal como indacaterol, o potencialmente carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 o vilanterol. En una realización preferida uno de los segundos ingredientes activos es indacaterol (es decir, (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolina-2-ona) o una sal del mismo. Este es un agonista del adrenoceptor β_2 que tiene una duración de acción especialmente larga (es decir, más de 24 horas) y un inicio corto de acción (es decir, aproximadamente 10 minutos). Este compuesto se prepara mediante los procesos descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 2000/75114 y WO 2005/123684. Es capaz de formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Una sal preferida de (R)-5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona es la sal de maleato. Otra sal preferida es acetato de (R)-5-[2-(5,6-Dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Otra sal preferida es el xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como acilidinio (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 un enantiómero sencillo, o una sal del mismo especialmente bromuro), dexipirronio (por ejemplo, bromuro), iGSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, ipratropio (por ejemplo, bromuro), LAS35201, LAS186368, otilonio (Por ejemplo, bromuro), oxitropio (por ejemplo, bromuro), oxibutinina, PF-3715455, PF-3635659, pirenzepina, revatropato (por ejemplo bromhidrato), solifenacina (por ejemplo, succinato), SVT-40776, TD-4208, terodilina, tiotropio (por ejemplo, bromuro), tolterodina (por ejemplo tartrato) y tróspio (por ejemplo, cloruro). En ciertas realizaciones preferidas, los antagonistas muscarínicos son antagonistas muscarínicos de acción prolongada tales como bromuro de darotropio, glicopirrolato o bromuro de tiotropio.

Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores duales adecuados incluyen al agonista adrenoceptor β_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.

35 Las sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen hidrocloreuro de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como aquellas descritas en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

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

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

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

45 Por lo tanto, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de un agonista del receptor IP con segundos agentes que son inhibidores de múltiples quinasas, tales como mesilato de imatinib, Gleevec. El imatinib funciona como un inhibidor específico de una serie de enzimas tirosina quinasas. Ocupa el sitio activo de TK, lo que conduce a una disminución en la actividad. Las enzimas TK en el organismo incluyen al receptor de insulina. Imatinib es específico para el dominio de TK en el protooncogén de Abelson, c-kit y PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

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

55 En una realización de esta invención, el agonista del receptor IP de esta invención se dosifica en combinación con un segundo agente activo seleccionado entre inhibidores de la fosfodiesterasa V, inhibidores de endopeptidasa 1 neutra, inhibidores de THP1 e inhibidores de múltiples quinasas tales como PDGFR o C-kit

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición sensible a la actividad del agonista del receptor IP, particularmente en HAP.

Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier ruta apropiada, por ejemplo, en forma oral, por ejemplo, en la forma de un comprimido o cápsula; en forma parenteral, por ejemplo, en forma intravenosa; mediante inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; en forma tópica a la piel; o en forma rectal. En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa, en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente coterapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo como se describió aquí anteriormente. Dichas composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el arte galénico. Por lo tanto, las formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tener la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosoles u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, contiene preferiblemente, por ejemplo, un propulsor hidrofluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de éstos, y puede contener uno o más codisolventes 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 de relleno, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas que tienen un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas disueltas o suspendidas en un vehículo que contiene agua, un codisolvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizante, que puede ser un surfactante.

Otros aspectos de la invención incluyen:

(a) un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas en forma inhalable, por ejemplo, en un aerosol u otra composición atomizable o en forma de partículas inhalables, por ejemplo, en forma micronizada;

(b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas en forma inhalable;

(c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de Fórmula (I) en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y

(d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas en forma inhalable.

Las dosificaciones de los compuestos de Fórmula I, Ia, II o IIa o sus sales farmacéuticas empleadas en la práctica de la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, de la condición particular a tratar, del efecto deseado y del modo de administración. En general, las dosis diarias adecuadas para la administración por inhalación son del orden de 0,005-10 mg, mientras que para la administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,05-100 mg.

Uso del farmacéutico y ensayo

Los compuestos de y sus sales farmacéuticamente aceptables, en lo sucesivo denominados alternativamente como "agentes de la invención", son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son agonistas de receptores IP adecuados y pueden probarse en los siguientes ensayos.

La actividad de los compuestos en el receptor IP (receptor IP) se evalúa midiendo la acumulación de MFAc en células CHO que expresan de forma estable al receptor IP (CHO-IP) usando el ensayo AlphaScreen de PerkinElmer. Esta tecnología mide la producción endógena de MFAc, en un ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia no radiactiva. Se produce una reacción biológica entre perlas de donante recubiertas con estreptavidina, MFAc biotinilado y perlasceptoras anti-MFAc, llevando las perlas donantes y receptoras suficientemente cerca entre sí de manera que al excitarse se produce una señal de fluorescencia. En la producción de MFAc endógeno, la competencia entre el MFAc biotinilado y el MFAc derivado de células produce una reducción en la señal fluorescente. La reducción de la señal es proporcional a la cantidad de MFAc producido, por lo que es posible cuantificar la cantidad de MFAc que se produce en la estimulación con agonista.

Los compuestos de ensayo y de referencia se preparan a 100x [final] en DMSO al 100%, y se diluye 1: 3 utilizando un Biomek Fx (Beckman Coulter). Esto es seguido por una dilución intermedia para proporcionar 5x [final] en

5 regulador de ensayo (HBSS que contiene HEPES 5 mM, BSA al 0,1% (p/v)). Se transfieren luego 5 µl de compuestos de ensayo 5x [final], compuestos de referencia y control de regulador/DMSO a una placa OptiPlate blanca de 384 pozos, que contiene 20 µL de suspensión de células CHO-IP (15.000 células pozo, preparadas a partir de la muestra congelada) y se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 hora. Se construye una curva estándar de MFAc para cada experimento (intervalo de concentración de 10000 nM a 0,001 nM, en regulador de ensayo) y 25 µL de cada concentración añadida a las dos últimas columnas de la placa de ensayo. La incubación se termina mediante la adición de regulador de lisis (dH₂O, Tween-20 al 0,3% (v/v)) que contiene 20 unidades/mL de perlas donantes recubiertas con estreptavidina y MFAc biotinilado (preincubado durante 30 minutos) 20 unidades/mL de perlas aceptoras anti-MFAc, que se añaden al regulador de lisis justo antes de la adición a la placa de ensayo. La placa de ensayo se incuba luego a temperatura ambiente en la oscuridad, durante 60 minutos con agitación suave, y se lee en un lector de placas Envision (Perkin Elmer).

15 Los datos sin procesar de los compuestos de referencia, los compuestos de ensayo y los controles se convierten en concentraciones de MFAc, usando la curva estándar de MFAc, en GraphPadPrism (GraphPad Software Inc). EC₅₀, así como valores máximos de las curvas agonistas se determinan usando una ecuación logística de 4 parámetros. Los valores del % de respuesta máxima de todos los compuestos de ensayo se determinan usando la parte superior de la curva de respuesta a la concentración de treprostinilo.

20 Los compuestos de los Ejemplos, a continuación, generalmente tienen valores EC₅₀ en las mediciones de los datos descritas anteriormente por debajo de 5 µM. La Tabla 1 proporciona una lista de compuestos representativos con su valor EC₅₀.

Tabla 1

Ejemplo	EC ₅₀ /µM
1.1	0,0055
2.1	0,03
2.2	0,1
3.1	0,036
3.2	0,245
4.1	0,0012
4.3	0,00011
4.14	0,00013
4.15	0,00048
5.2	0,00008
6.1	0,00032
8.2a	0,00049
8.2b	0,00089
9.1	0,0056
9.2	0,0086
9.8	0,000296
9.8a	0,0004
9.8b	0,0018
12.1	0,0000754
14.2	0,0000718
14.1	0,0000627
15.1	0,057

16.1	0,00074
17.1a	0,003
17.1b	0,0048

Los compuestos enumerados a continuación están dentro del alcance de la reivindicación más amplia; sin embargo, los valores de EC50 en las mediciones de datos descritas anteriormente estaban por encima de 10 µM:

6-(2,3-bis(4-propilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)hexanoato de etilo;

5 7-(2-(m-tolil)-3-(p-tolil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo; y

Ácido 5-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il) pentanoico.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

Condiciones generales:

10 Los espectros de masas se realizaron en sistemas LC-MS usando ionización por electroaspersión. Estos fueron o bien combinaciones de HPLC Agilent 1100/espectrómetro de masas Micromass Platform o UPLC Acquity de Waters con espectrómetro de masas SQD. [M+H]⁺ se refiere a pesos moleculares monoisotópicos.

Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetros de RMN de Bruker AVANCE 400 de acceso abierto usando RMN de ICON. Los espectros se midieron a 298K y se referenciaron utilizando un pico de disolvente.

15 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, compuestos intermedios y materiales de partida se confirman 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 definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

20

Abreviaturas:

	AcOH	ácido acético
	br	ancho
25	d	doblete
	DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno
	DCM	diclorometano
	DCE	1,2-dicloroetano
	DIPEA	Diisopropiletilamina
30	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMI	1,3-dimetil-2-imidazolidinona
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DSC	calorimetría diferencial de barrido
	EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida
35	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora(s)

	Catalizador	(1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio,
	Grubbs de	benciliden-[1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio,
	2da generación	[1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden]dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
5	LC-MS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
	MeOH	metanol
	MeCN	acetonitrilo
	MS	espectrometría de masas
	M	multiplete
10	min	minutos
	mL	mililitro(s)
	M/z	relación masa/carga
	obs	oscurecido
	NBS	N-bromosuccinamida
15	RMN	resonancia magnética nuclear
	NMP	1-Metil-2-pirrolidona
	PEPPSi-iPr	Estabilización e iniciación de la preparación del precatalizador mejorado con piridina-cloruro de 2,6-diisopropilfenilimidazolio
	ppm	partes por millón
20	PS	polímero soportado
	PEAX	intercambio aniónico de PE (por ejemplo, columnas PE-AX de Isolute®)
	Pd (Ph ₃ P) ₄	tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0)
	PdCl ₂ (dppf)	[1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
	Tr	Tiempo de retención
25	TA	temperatura ambiente
	s	singlete
	sat.	saturado
	CFS	Cromatografía de fluido supercrítico
	SCX-2	Intercambio de catión fuerte (por ejemplo, columnas SCX-2 Isolute ® de Biotage)
30	t	triplete
	TBME	metil terc-butil éter
	THF	tetrahidrofurano

35 Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizaron utilizando los métodos descritos en la presente memoria, u otros métodos, que son conocidos en la técnica. Los diferentes materiales de partida, compuestos intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas pueden aislarse y purificarse, cuando sea apropiado, usando 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 usan sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de compuestos mediante procedimientos conocidos de formación de sales.

Debe entenderse que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden presentar el fenómeno del tautomerismo. Dado que las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva sólo pueden representar una de las posibles formas tautómeras, debe entenderse que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada.

- 5 Si no se indica lo contrario, las condiciones analíticas de HPLC son las siguientes:

Método 2minLC_v001

Columna	Waters BEH C ₁₈ 100 x 2,1 mm, 1,7 µm
Temp. columna	50°C
Eluyentes	A: H ₂ O B: acetonitrilo, ambos conteniendo TFA al 0,1%
Velocidad de flujo	0,7 mL/min
Gradiente	0,25 min 5% B; 5% a 95% de B en 1,00 min, 0,25 min 95% de B

Método 2minLC_v002

Columna	Waters BEH C ₁₈ 50 x 2,1 mm, 1,7 µm
Temp. columna	50°C
Eluyentes	A: H ₂ O B: metanol, ambos conteniendo 0,1% de TFA
Velocidad de flujo	0,8 mL/min
Gradiente	0,20 min 5% B; 5% a 95% de B en 1,30 min, 0,25 min 95% de B

Método 2minLC_v003

Columna	Waters BEH C ₁₈ 50 x 2,1 mm, 1,7 µm
Temp. columna	50°C
Eluyentes	A: H ₂ O B: acetonitrilo, ambos conteniendo TFA al 0,1%
Velocidad de flujo	0,8 mL/min
Gradiente	0,20 min 5% B; 5% a 95% de B en 1,30 min, 0,25 min 95% de B

Método bajopH_30_v001

Columna	Phenomenex Gemini C ₁₈ 50 x 4,6 mm, 3,0 µm
Temp. columna	40°C
Eluyentes	A: H ₂ O B: acetonitrilo, ambos conteniendo TFA al 0,1%
Velocidad de flujo	1,2 mL/min
Gradiente	30% a 95% de B en 2,0 min, 0,2 min 95% de B

Método 2minLC_30_v003

Columna	Waters BEH C ₁₈ 50 x 2,1 mm, 1,7 µm
Temp. columna	50°C

ES 2 622 519 T3

Eluyentes A: H₂O B: acetonitrilo, ambos conteniendo TFA al 0,1%
 Velocidad de flujo 0,8 mL/min
 Gradiente 0,25 min 30% B; 30% a 95% de B en 1,00 min, 0,25 min 95% de B

2minbajopH

Columna Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 50mm
 Temp. columna 50°C
 Eluyentes A: Agua + 0,1% Ácido fórmico B: Acetonitrilo + 0,1% Ácido fórmico
 Velocidad de flujo 1,0 mL/min
 Gradiente 0,0 min 5% B, 0,2-1,3 min 5-98% B, 1,3-1,55 min 98% B, 1,55-1,6 min 98-5% B

Método 10minLC_v003

Columna Waters BEH C₁₈ 50 x 2,1 mm, 1,7 µm
 Temp. columna 50°C
 Eluyentes A: H₂O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo TFA al 0,1%
 Velocidad de flujo 0,8 mL/min
 Gradiente 0,20 min 5% B; 5% a 95% de B en 7,80 min, 1,00 min 95% de B

Método A

Columna HSS T3 1.8 µm 2,1 x 50 mm
 Temp. columna 50°C
 Eluyentes A: H₂O+ ácido fórmico al 0,05% + acetato de amonio 3,75 mM, B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04%,
 Velocidad de flujo 1,2 mL/min
 Gradiente 0,0 min 2% B, 2-98% B en 1,40 min, 1,40 min-2,15 min 98% B

Método OJ20MEOH

Columna Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 µm
 Fase móvil 20% metanol/80% CO₂
 Flujo 10 mL/min
 Detección UV @ 220 nm

Método AS25IPA

Columna Chirapak AS-H 250 x 10 mm, 5 µm
 Fase móvil 25% metanol/75% CO₂
 Flujo 10 mL/min
 Detección UV @ 220 nm

Método AD40IPA

Columna	Chirapak AS-H 250 x 10 mm, d.i., 5 µm
Fase móvil	10% metanol/90% CO ₂
Flujo	10 mL/min
Detección	UV @ 220 nm

Método B

Columna	Zorbax Eclipse XDB-C ₁₈ 4,6 x 50 mm, 1,8 µm
Temp. columna	35°C
Eluyentes	A: H ₂ O + TFA al 0,1%, B: acetonitrilo + TFA al 0,1%
Velocidad de flujo	1 mL/min
Gradiente	5-100% de MeCN (6 min), 100 MeCN (1,5 min), 100-5% de MeCN (0,5 min)

Método C

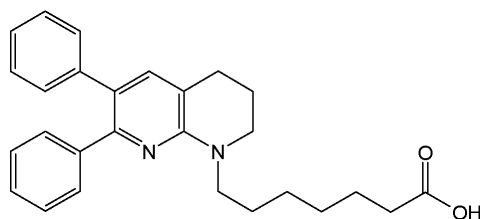
Columna	Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil	15% metanol/85% CO ₂
Flujo	10 mL/min
Detección	UV @ 220 nm

Los compuestos de los ejemplos de la presente invención incluyen:

5 Preparación de compuestos finales

Ejemplo 1.1

Ácido 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico



Etapas 1: 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo

- 10 Se trató una solución de 6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridina (compuesto intermedio B) (200 mg, 0,698 mmol) en NMP seco (1 mL) bajo atmósfera de N₂ con carbonato de cesio (910 mg, 2,79 mmol) y 7-bromoheptanoato de etilo (0,544 mL, 2,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 h y 3 horas más a 140°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo por
- 15 cromatografía sobre sílice eluyendo con isohexano/EtOAc 4:1 proporcionó un residuo oleoso rosado.

El residuo se cargó en un cartucho SCX-2 Isolute[®] y se eluyó con MeOH seguido por NH₃ en MeOH 2 M. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron al vacío y se secaron al vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

LC-MS: Tr = 1,54 min; [M+H]⁺ 443,4, Método 2minLC_v001.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,3 (9H, m), 7,0 (2H, m), 4,0 (2H, q), 3,6 (2H, m), 3,4 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,2 (2H, t), 1,9 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,3 (4H, m), 1,1 (3H, t).

Etapla 2: Ácido 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoico

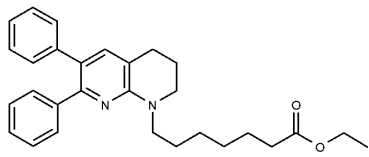
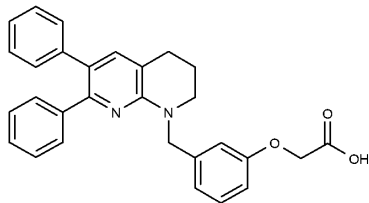
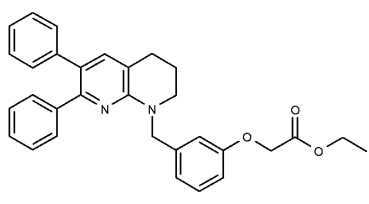
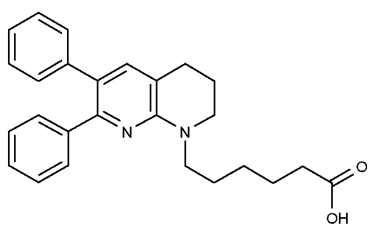
- 5 Una solución de 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo (etapa 1) (100 mg, 0,226 mmol) e hidróxido de litio (37,9 mg, 0,904 mmol) en THF (2 mL) se calentó a 75°C durante 6 h. La reacción se inactivó con agua y el pH se ajustó a pH 3-4 mediante la adición de HCl 1M. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con isohehexano/EtOAc 3:2 proporcionó el compuesto del título.

- 10 LC-MS: Tr = 1,98 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415,5, Método BajopH_30_v001.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (1H, s br), 7,2 (9H, m), 7,05 (2H, m), 3,6 (2H, t), 3,4 (2H, m), 2,8 (2H, m), 2,15 (2H, t), 1,9 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,4 (2H, m), 1,3 (4H, m).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 2) se prepararon mediante un método similar al del Ejemplo 1.1 mediante el reemplazo del 7-bromoheptanoato de etilo con el bromoéster apropiado.

- 15 Tabla 2

Ej.	Estructura	Nombre	$[\text{M}+\text{H}]^+/\text{RMN}$
1.2		7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo	Tr = 1,54 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,4, Método 2minLC_v002 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,3 (9H, m), 7,0 (2H, m), 4,0 (2H, q), 3,6 (2H, m), 3,4 (2H, m), 2,75 (2H, m), 2,2 (2H, t), 1,9 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,3 (4H, m), 1,1 (3H, t).
1.3		Ácido 2-(3-((6,7-Difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil) fenoxi)acético	Tr = 1,41 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451,3, Método 2minLC_v002 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,02 (1H, s br), 7,3-7,2 (10H, m), 7,14 (2H, m), 6,96 (1H, m), 6,91 (1H, m), 6,83 (1H, m), 4,91 (2H, s), 4,71 (2H, s), 3,42 (2H, m), 2,88 (2H, m), 1,97 (2H, m).
1.4		2-(3-((6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil) fenoxi)acetato de etilo	Tr = 1,53 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,3, Método 2minLC_v002 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,35 (2H, m), 7,3-7,1 (10 H, m), 7,03 (2H, m), 6,8 (1H, m), 5,0 (2H, s), 4,56 (2H, s), 4,26 (2H, q), 3,41 (2H, m), 2,85 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,29 (3H, t).
1.5		Ácido 6-(6,7-Difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il) hexanoico	Tr = 1,01 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401, Método 2minLC_v001 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,1 (1H, s br), 7,3 (9H, m), 7,1 (2H, d), 3,65 (2H, m), 3,45 (2H, m), 2,82 (2H, t), 2,25 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,65 (4H, m), 1,4 (2H, m),

Enantiómero 1 y Enantiómero 2 del ácido 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoico

Etapas 1: 7-cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina

Se añadió gota a gota POCl_3 (10 mL, 107 mmol) a una mezcla de 1-óxido de 6,7-difenil-1,8-naftiridina y 1-óxido de 2,3-difenil-1,8-naftiridina (compuestos intermedios C) (3 g, 10,06 mmol) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre hielo/agua y el pH se ajustó a pH 8-9 mediante la adición de Na_2CO_3 (sólido) en porciones. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Las porciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite marrón. La purificación del aceite crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en isohexano proporcionó 7-cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina y 5-cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina:

7-Cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina: Sólido amarillo

LC-MS: Tr = 1,58 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,1, Método 2minLC_v002

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (1H, d), 8,6 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,28-7,43 (10H, m).

5-Cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina: sólido beige

LC-MS: Tr = 1,64 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,1, Método 2minLC_v002

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,09 (1H, d), 8,52 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,37-7,5 (10H, m). Se usó 7-cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina, el producto deseado, en la siguiente etapa.

Etapas 2: 6-(6,7-difenil-1,8-naftiridin-2-il)hexanoato de etilo

Se agitó una mezcla que contenía bromuro de litio (307 mg, 3,54 mmol) y catalizador PEPPSi-*i*Pr (75 mg, 0,110 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos hasta que se formó una solución. Se añadió bromuro de (6-etoxi-6-oxohexil)cinc (II) (13,26 mL de una solución 0,5 M en THF, 6,62 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de 7-cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina (etapa 1) (350 mg, 1,105 mmol) en THF (3 mL)/DMI (1 mL) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en isohexano proporcionó el producto del título como un aceite amarillo.

LC-MS: Tr = 1,54 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425,3, Método 2minLC_v002

Etapas 3: rac-6-(6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoato de etilo

Una solución agitada de 6-(6,7-difenil-1,8-naftiridin-2-il)hexanoato de etilo (etapa 2) (de 280 mg (0,660 mmol) en EtOH (10 mL) en atmósfera de argón se trató con paladio al 10% sobre carbono (70,2 mg), se purgó tres veces con nitrógeno y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (material del filtro) y el catalizador se lavó con EtOAc (100 mL). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. La purificación del producto crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

LC-MS: Tr = 1,46 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,3, Método 2minLC_v002.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,25-7,15 (9H, m), 7,04 (2H, m), 6,54 (1H, s, NH), 4,04 (2H, q), 3,36 (1H, m), 2,74 (2H, m), 2,29 (2H, t), 1,99 (1H, m), 1,57 (4H, m), 1,3-1,4 (5H, m), 1,17 (3H, t)

Etapas 4: Enantiómero 1 y Enantiómero 2 de 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoato de metilo

Se trató una suspensión de hidruro de sodio (61,1 mg de una mezcla al 60% en aceite mineral, 1,528 mmol) en DMF seco (5 mL) bajo atmósfera de N_2 con una solución de rac-6-(6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoato de etilo (etapa 3) (131 mg, 0,306 mmol) en DMF (5 mL). Después de 30 minutos a temperatura ambiente se añadió yodometano (0,096 mL, 1,528 mmol) y se continuó la agitación durante 5 h. La mezcla se repartió entre DCM (50 mL) y agua (50 mL) y la porción acuosa se separó y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc en isohexano proporcionó una mezcla de los productos del título en forma de un aceite incoloro;

LC-MS: Tr = 1,43 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,3, Método 2minLC_v002.

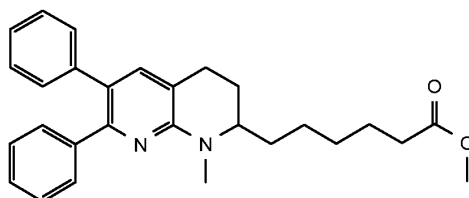
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,2-7,3 (9H, m), 7,04 (2H, m), 3,6 (3H, s), 3,43 (1H, m), 3,12 (3H, s), 2,75 (2H, m), 2,31 (2H, t), 1,92 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,52 (2H, m), 1,4-1,5 (5H, m).

La separación quiral de la mezcla usando cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó los enantiómeros individuales:

5

Columna:	Chiralcel OJ-H, 250 x 10 mm i.d., 5 μm
Volumen de inyección:	100 μL
Carga de Columna:	5,9 mg/inyección
Fase móvil	CO_2 : MeOH (como modificador)
Detección:	UV 220nm
Velocidad de flujo:	10 mL/min

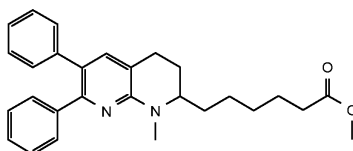
Primer pico eluido; Tr = 6,89 min. Enantiómero 1 de 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoato de metilo



10 LC-MS: Tr = 1,43 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,3, Método 2minLC_v002.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 (2H, m), 7,23 (7H, m), 7,18 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,44 (1H, m), 3,12 (3H, s), 2,73 (2H, m), 2,31 (2H, t), 1,92 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,34 (5H, m)

Segundo pico eluido; Tr = 8,72 minutos. Enantiómero 2 de 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoato de metilo:

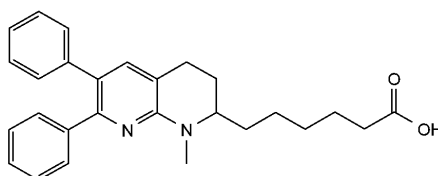


15

LC-MS: Tr = 1,43 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,3, Método 2minLC_v002.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 (2H, m), 7,23 (7H, m), 7,09 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,44 (1H, m), 3,12 (3H, s), 2,73 (2H, m), 2,31 (2H, t), 1,92 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,56 (2H, m), 1,34 (5H, m).

Etapas 5: **Ejemplo 2.1**- Enantiómero 1 del ácido 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoico



20

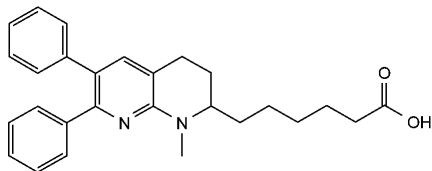
Se disolvió el enantiómero 2 de 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoato de metilo (34 mg (0,079 mmol) en THF/agua (2: 1) y se añadió hidróxido de litio (9,99 mg, 0,238 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 48 horas y después se diluyó con agua (20 mL). El pH se ajustó hasta pH 3-4 por adición de HCl 2 M. Se extrajo la porción acuosa con DCM (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo;

25

LC-MS: Tr = 1,36 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415,3, Método 2minLC_v002.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (1H, s), 7,35-7,2 (9H, m), 7,14 (2H, m), 3,51 (1H, m), 3,18 (3H, s), 2,8 (2H, m), 2,27 (2H, t), 2,01 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,4-1,5 (5H, m).

Ejemplo 2.2 - El Enantiómero 2 del ácido 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoico se preparó en forma análoga al Enantiómero 1 a partir del compuesto de partida apropiado:



LC-MS: Tr = 1,36 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415,3, Método 2minLC_v002.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (1H, s), 7,35-7,2 (9H, m), 7,14 (2H, m), 3,51 (1H, m), 3,18 (3H, s), 2,8 (2H, m), 2,27 (2H, t), 2,01 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,4-1,5 (5H, m).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 3) se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 2.1 y 2.2 mediante el reemplazo del bromuro de (6-etoxi-6-oxohexil)cinc (II) con el derivado organocinc apropiado.

Tabla 3

Ej.	Estructura	Nombre	$[\text{M}+\text{H}]^+/\text{RMN}$
2.3		Enantiómero 1 del ácido 7-(1-metil-6,7- difenil-1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridin-2- il)-heptanoico	Tr = 1,4 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,3, Método 2minLC_v002 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (1H, m), 7,1-7,25 (10H, m), 3,42 (1H, m), 3,23 (3H, m), 2,82 (1H, m), 2,72 (1H, m), 2,36 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,73 (3H, m), 1,3-1,5 (7H, m) SFC Tr 3,32 min; Método AD40IPA
2.4		Enantiómero 2 del ácido 7-(1-Metil-6,7- difenil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2- il)-heptanoico	Tr = 1,4 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,3, Método 2minLC_v002 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (1H, m), 7,1-7,25 (10H, m), 3,42 (1H, m), 3,23 (3H, m), 2,82 (1H, m), 2,72 (1H, m), 2,36 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,73 (3H, m), 1,3-1,5 (7H, m), SFC Tr 3,78 min; Método AD4
2.5		Ácido rac-6-(1-Metil-6,7- difenil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-hexanoico	Tr = 1,38 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415,3, Método 2minLC_v002 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,4 (9H, m), 7,14 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,17 (3H, s), 2,8 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,83 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,3-1,55 (7H, m).

Ejemplo 3.1 y 3.2

Enantiómero 1 y Enantiómero 2 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico

Etapas 1: 7-metil-2,3-difenil-1,8-naftiridina

Una mezcla enfriada (0°C) de 1-óxido de 6,7-difenil-1,8-naftiridina y 1-óxido de 2,3-difenil-1,8-naftiridina (compuestos intermedios C) (1 g, 3,35 mmol) en THF seco (10 mL) bajo una atmósfera de N_2 se trató gota a gota con cloruro de metilmagnesio (1,676 mL, 5,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y

- después se repartió entre EtOAc y agua. Se extrajo la porción acuosa con EtOAc (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se disolvió en anhídrido acético (5 mL) y se calentó a 120°C durante 10 minutos usando radiación de microondas. La mezcla resultante se repartió entre DCM (150 mL) y agua. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se cargó en un cartucho SCX-2 Isolute^{MR} y se eluyó con MeOH seguido de NH_3 en MeOH 2 M. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron al vacío para proporcionar un aceite marrón que se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en isohexano para proporcionar el producto del título;
- LC-MS: Tr = 1,33 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297,2, Método 2minLC_v002
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (1H, s), 8,41 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,42 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,33 (8H, m), 2,74 (3H, s).
- Etapla 2: rac-2-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina
- Se trató una solución agitada de 7-metil-2,3-difenil-1,8-naftiridina (etapa 1) (352 mg, 1,188 mmol) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón con paladio al 10% sobre carbono (126 mg). La mezcla de reacción se purgó tres veces con nitrógeno y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (material del filtro) y el catalizador se lavó con EtOAc (200 mL). El disolvente se separó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla.
- LC-MS: Tr = 1,32 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301,2, Método 2minLC_v002
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,4-7,3 (9H, m), 7,12 (2H, m), 6,66 (1H, s), 3,57 (1H, m), 2,81 (2H, m), 1,98 (1H, m), 1,54 (1H, m), 1,25 (3H, d).
- Etapla 3: Enantiómero 1 y Enantiómero 2 de 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo
- A un vial de microondas se le añadió 2-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (etapa 2) (345 mg, 1,148 mmol) en NMP (1 mL) seguido de 7-bromoheptanoato de etilo (0,671 mL, 3,45 mmol) y carbonato de cesio (748 mg, 2,297 mmol). La mezcla resultante se calentó usando radiación de microondas a 160°C durante 2 h. Se añadió 7-bromoheptanoato de etilo (0,671 mL, 3,45 mmol) y el calentamiento continuó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc en isohexano proporcionó un aceite de color amarillo que se cargó en un cartucho SCX-2 Isolute^{MR} y se eluyó con MeOH seguido por NH_3 en 2 M en MeOH. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron al vacío para proporcionar racemato de 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo. La separación quiral de la mezcla usando cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó los enantiómeros individuales.

Condiciones de cromatografía preparativa:

Instrumentación:	Sistema de HPLC preparativa Gilson
Volumen de inyección:	4 mL
Fase móvil:	Heptano/2-metil-2-butanol (98,5: 1,5)
Velocidad de flujo:	7 mL/min
Columna	Chiralpak IC 5 μm 1x 20 x 250 mm + 1 x 30 x 250 mm
Detección UV:	220 nm

Condiciones analíticas:

Instrumentación:	Shimadzu Prominence
Volumen de inyección:	15 μL
Fase móvil:	Heptano/2-metil-2-butanol (98,5: 1,5)
Velocidad de flujo:	0,500 mL/min

Columna	Chiralpak IC 5 μm 4,6 x 250 mm
Detección UV:	220 nm

Primer pico eluido; Tr = 22,827 min. Enantiómero 1 de 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo

LC-MS: Tr = 1,49 min; $[M+H]^+$ 457, 5, Método 2minLC_v002

5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,21-7,18 (9H, m), 7,08 (2H, m), 4,02 (2H, m), 3,94 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,16 (1H, m), 2,82 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,22 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,51 (2H, m), 1,31 (4H, m), 1,24 (6H, m).

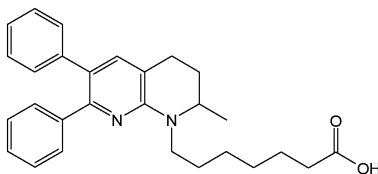
Segundo pico eluido. (Tr = 25,184 minutos): Enantiómero 2 de 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo

LC-MS: Tr = 1,49 min; $[M+H]^+$ 457,5, Método 2minLC_v002

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,21-7,18 (9H, m), 7,08 (2H, m), 4,02 (2H, m), 3,94 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,16 (1H, m), 2,82 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,22 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,51 (2H, m), 1,31 (4H, m), 1,24 (6H, m).

Etapas 4: **Ejemplo 3.1** Enantiómero 1 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico

15 Se disolvió el Enantiómero 2 de 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo (37 mg, 0,081 mmol) en THF/agua (1 mL/2:1) y se añadió hidróxido de litio (9,70 mg, 0,405 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y después se diluyó con agua (25 mL). El pH se ajustó a pH 5-6 usando HCl 1 M. Se extrajo la porción acuosa con EtOAc (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoico;

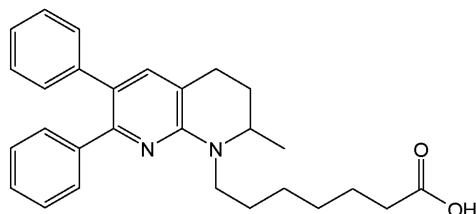


20 LC-MS: Tr = 1,41 min; $[M+H]^+$ 429,3, Método 2minLC_v002

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (1H, s), 7,21-7,18 (9H, m), 7,08 (2H, m), 4,02 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,22 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,22 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,43-1,32 (4H, m), 1,24 (3H, d).

Ejemplo 3.2 Enantiómero 2 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico

25 Se preparó el Enantiómero 2 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico en forma análoga al enantiómero 1 usando el compuesto de partida apropiado;

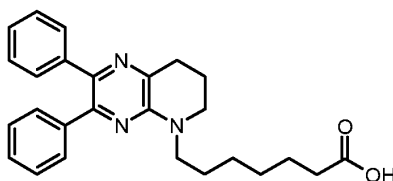


LC-MS: Tr = 1,41 min; $[M+H]^+$ 429,3, Método 2minLC_v002

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,08 (1H, s), 7,21-7,18 (9H, m), 7,08 (2H, m), 4,02 (1H, m), 3,73 (1H, m), 3,22 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,22 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,45-1,31 (4H, m), 1,23 (3H, d).

Ejemplo 4.1

Ácido 7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5-(6H)-il)heptanoico



Etapa 1: 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina

Se colocó una suspensión de 2,3-difenilpirido[3,2-b]pirazina (compuesto intermedio D) (49,1 g, 143 mmol), trietilamina (20 mL, 143 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (19,5 g) en THF seco (410 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno (100 mbar) a temperatura ambiente durante 61 h. Después de 24 h y 48 h se añadió más catalizador de paladio (2 x 4,9 g). La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío y el producto crudo se disolvió en EtOAc caliente (1500 mL) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (400 mL). Se extrajo la porción acuosa con EtOAc (200 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Este producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM puro seguido de DCM (MeOH al 1%) para proporcionar el producto del título;

LC-MS: Tr = 1,13 min; [M+H]⁺ 288, Método A

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

Una mezcla que comprende 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina (etapa 1) (6,6 g, 23,0 mmol), 7-oxoheptanoato de etilo (4,0 g, 23,0 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (7,3 g, 34,5 mmol) y ácido acético (1,4 g, 23,0 mmol) en DCM (120 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añadió una porción adicional de 7-oxoheptanoato de etilo (1,9 g, 11,0 mmol) y se continuó agitando durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/heptano para eliminar el material de partida sin reaccionar. El aceite amarillo resultante se disolvió en EtOH (80 mL) y se trató a < -5°C con una suspensión de borohidruro de sodio (0,5 g) en EtOH (10 g). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y luego se inactivó con acetona (30 mL). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se concentró hasta un volumen de 30 mL. La solución se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R_f = 0,39 en EtOAc/heptano 1:4.

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

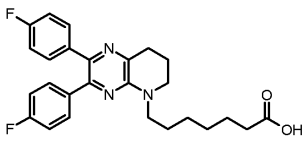
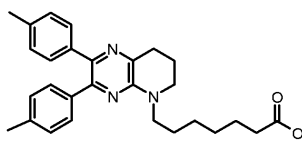
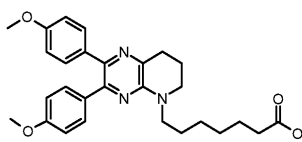
Se trató 7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5-(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 2) (6,1 g, 13,8 mmol) en THF (300 mL) y MeOH (100 mL) con una solución de hidróxido de litio monohidratado (3,5 g, 83 mmol) en agua (100 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a < pH5 usando HCl 2 M. Los disolventes volátiles se retiraron al vacío y el residuo restante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido gris verdoso. El material crudo se disolvió en MeOH (30 mL) y se purificó en 2 porciones en un cartucho empacado con 113 g de LiChroprep® RP-18 (40-63 µm, proveedor Merck, columna de fase inversa) eluyendo con 10-100% de MeCN en agua. El sólido resultante se recrystalizó a partir de una mezcla caliente de EtOH (120 mL) y agua (90 mL). Después de siembra y agitación durante 1 h a 5°C, los cristales se separaron por filtración y el producto se secó durante 2 días a 40°C en una estufa de vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,32 min; [M+H]⁺ 416, Método A

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,95 (1H, s br), 7,32-7,16 (10H, m), 3,59 (2H, t), 3,47 (2H, t), 2,91 (2H, m), 2,16 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,35 (4H, m).

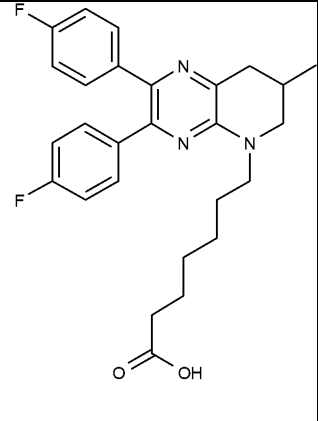
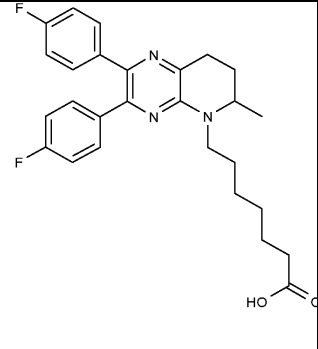
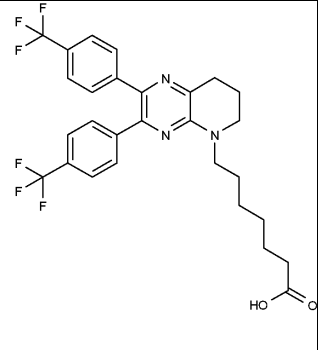
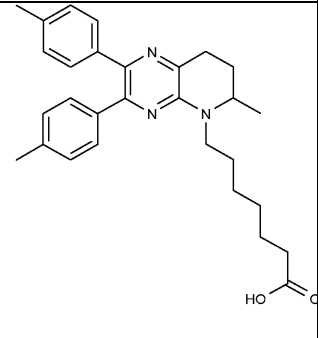
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 4) se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 4.1 reemplazando 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina con el derivado apropiado de pirido[3,2-b]pirazina. Algunos compuestos se obtuvieron por purificación llevada a cabo por SFC.

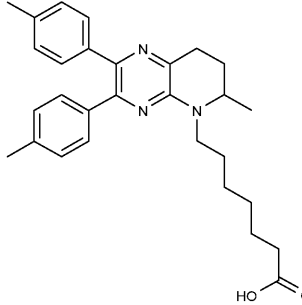
Tabla 4

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
4.2		Ácido 7-(2,3-bis(4-fluorofenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 1,26 min; [M+H] ⁺ 452,4, Método 2minLC_v003 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ · 11,97 (1H, s br), 7,39-7,30 (2H, m), 7,29-7,21 (2H, m), 7,19-7,02 (4H, m), 3,58 (2H, t), 3,51-3,42 (2H, m), 2,96-2,85 (2H, m), 2,23-2,10 (2H, m), 2,06-1,96 (2H, m), 1,67-1,55 (2H, m), 1,51-1,43 (2H, m), 1,33-1,24 (4H, m).
4.3		Ácido 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 4,54 min; [M+H] ⁺ 444,4, Método 10minLC_v003 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ · 11,95 (1H, s br), 7,21 (2H, d), 7,13 (2H, d), 7,07 (2H, d), 7,03 (2H, d), 3,57 (2H, m), 3,44 (2H, m), 2,88 (2H, t), 2,27 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,15 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,47 (2H, m), 1,36-1,25 (4H, m).
4.4		Ácido 7-(2,3-bis(4-metoxifenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 3,92 min; [M+H] ⁺ 476,4, Método 10minLC_v003 RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,96 (1H, s br), 7,30-7,24 (2H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 6,87-6,77 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,57 (2H, t), 3,48-3,41 (2H, m), 2,93-2,81 (2H, m), 2,20-2,15 (2H, m), 2,07-1,94 (2H, m), 1,67-1,55 (2H, m), 1,53-1,45 (2H, m), 1,33-1,22 (4H, m).

(continuación)

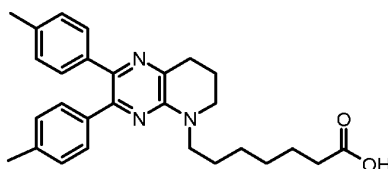
Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
4.5		Ácido rac-7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 4,56 min; [M+H] ⁺ 430,4, Método 10minLC_v003
4.6		Ácido Enantiómero 1 of 7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 4,58 min; [M+H] ⁺ 430,4, Método 10minLC_v003 SFC Tr 4,51 min. Método AS25IPA
4.7		*Enantiómero 2 del ácido 7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 4,81 min; [M+H] ⁺ 430,6, Método 10minLC_v003 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,37-7,30 (2H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,28-7,23, (2H, m), 7,20-7,08 (6H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,55-3,46, 1H, m), 3,51-3,28 (1H, m), 3,12-2,99 (2H, m), 2,64-2,53 (1H, m), 2,27-2,12 (3H, m), 1,65-1,49 (4H, m), 1,21-1,18, 4H, m) 1,09-1,02 (3H, d).
4.10		Ácido rac-7-(6-metil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 4,42 min; [M+H] ⁺ 430, Método 10minLC_v003

4.11		Ácido rac-7-(2,3-bis(4-fluorofenil)-7- metil-7,8-dihidropirido[2,3- b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 5,08 min; [M+H] ⁺ 466, Método 10minLC_v003
4.12		Ácido rac-7-(2,3-bis(4-fluorofenil)-6- metil-7,8-dihidropirido[2,3- b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 4,97 min; [M+H] ⁺ 466, Método 10minLC_v003
4.13		Ácido 7-(2,3-bis(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 1,48 min; [M+H] ⁺ 552, Método 2minLC_v003
4.14		Enantiómero 1 del ácido 7-(6-metil-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il) heptanoico	Tr = 1,38 min; [M+H] ⁺ 458,5, Método 2minLowf

4.15		Enantiómero 2 del ácido 7-(6-metil-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	Tr = 1,38 min; [M+H] ⁺ 458,2, Método 2minLowf
* Se llevó a cabo una segunda etapa de hidrólisis usando LiOH después de la separación quiral.			

Ejemplo 4.3

Ácido 7-(2,3-diptolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5-(6H)-il)heptanoico



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

A una solución de 2,3-Dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio E) (10 g, 31,7 mmol) en DCE (300 mL) se le añadió DIPEA (6,09 mL, 34,9 mmol) seguido de 7-oxoheptanoato de etilo (10,92 g, 63,4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (16,80 g, 79 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante la noche y luego se añadió lentamente a agua (500 mL) y se agitó a TA durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo pálido. Se añadió SCX-2 Isolute Separtis (resina de intercambio supercatiónica de captura/liberación) (222 g, 127 mmol) a una columna y se cargó el producto con MeOH (50 mL). La columna se lavó con MeOH (750 L) seguido de NH₃ 2 N/MeOH (1.000 mL, preparado a partir de 280 mL de 7 N + 720 mL de MeOH) para proporcionar el compuesto del título. No se llevó a cabo ninguna purificación adicional;

HPLC (Agilent 1200) Tr 6,38 min, Método B

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

Se disolvió 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 1) en THF (94 mL) y se añadió gota a gota hidróxido de litio monohidratado (7,79 g, 186 mmol) en agua (94 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 7,5 horas.

La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el THF y se diluyó con agua (500 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 2 con HCl 1 N (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El sólido crudo se suspendió en TBME/hexano (1:1, 100 mL) y se hizo girar en el evaporador rotatorio (sin vacío) a TA hasta la formación de los cristales. El sólido se separó por filtración, se lavó con heptanos (50 mL) y se secó a TA durante la noche. El sólido se recrystalizó a partir de una mezcla caliente de EtOH (211 mL) y agua (159 mL). Después de sembrar y agitar durante 1 h a 5°C, los cristales se separaron por filtración y el producto se secó durante la noche a 40°C en una estufa de vacío para proporcionar el compuesto del título; véase la Tabla 4 para caracterizar los datos.

Etapa 3: Sal mesilato del ácido 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

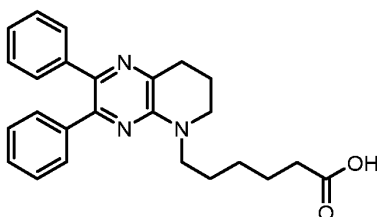
Al ácido 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico (1,97 g, 4,44 mmol) en acetona anhidra (40 mL) se le añadió ácido metanosulfónico (0,288 mL, 4,44 mmol). Se obtuvo una solución amarilla transparente y casi inmediatamente se observó un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se filtró. El lecho de filtración se lavó con acetona y el precipitado amarillo se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,25-8,77 (2H, joroba br), 7,21 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,08 (2H, d), 3,59 (2H, m), 3,48 (2H, m), 2,94 (2H, t), 2,37 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,15 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,47 (2H, m), 1,36-1,25 (4H, complejo m).

mp (inicio DSC) 206,59°C.

5 Ejemplo 4.8

Ácido 6-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hexanoico



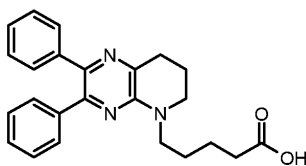
10 Este compuesto se preparó a partir de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina (Ejemplo 4.1 etapa 1) y 6-bromohexanoato de etilo en forma análoga al ácido 7-(6,7 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico (Ejemplo 1 etapa 1 y etapa 2. La Etapa 1 se llevó a cabo usando radiación de microondas).

LC-MS: Tr = 1,59 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402,3, Método 2minLC_v002.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (1H, s), 7,4-7,2 (10H, m), 3,64 (2H, m), 3,52 (2H, m), 2,97 (2H, t), 2,25 (2H, t), 2,04 (2H, m), 1,74-1,56 (4H, m), 1,39 (2H, m).

Ejemplo 4.9

15 Ácido 5-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il) pentanoico



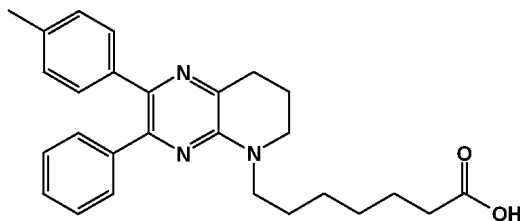
Este compuesto se preparó a partir de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina (Ejemplo 4.1 etapa 1) y 5-bromovalerato de etilo en forma análoga al ácido 7-(6,7 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico (Ejemplo 1 etapa 1 y etapa 2. La Etapa 1 se llevó a cabo usando radiación de microondas).

20 LC-MS: Tr = 1,57 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,3, Método 2minLC_v002.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,33 (2H, m), 7,27 (4H, m), 7,22 (4H, m), 3,6 (2H, m), 3,46 (2H, m), 2,91 (2H, m), 2,23 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,54 (2H, m).

Ejemplo 5.1

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



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

30 Se trató 3-fenil-2-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio F) (162 mg, 0,538 mmol) en DCE seco (1 mL) con DIPEA (0,103 mL, 0,591 mmol) seguido por 7-oxoheptanoato de etilo (185 mg, 1,075 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (570 mg, 2,69 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 16 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se añadió lentamente a agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una columna de separación de fases y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó por

cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-10% de EtOAc/isohehexano para proporcionar el compuesto del título; LC-MS: Tr 1,38 min. MS: m/z 458 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

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

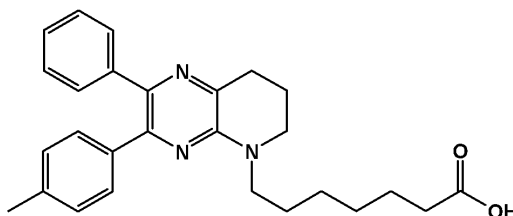
Se trató 7-(3-fenil-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (158 mg, 0,345 mmol) en THF (4 mL) y agua (1 mL) a TA con LiOH monohidratado (43,5 mg, 1,036 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con agua (20 mL). El pH se ajustó a pH 4 con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La mezcla se extrajo con DCM (x3) y los extractos orgánicos se pasaron a través de una columna de separación de fases y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-40% de EtOAc/isohehexano seguido por separación quiral usando cromatografía de fluidos supercríticos para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr 1,19 min. MS: m/z 430 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 (2H, m), 7,3 (3H, m), 7,15 (2H, d), 7,05 (2H, d), 3,6 (2H, t), 3,45 (2H, m), 2,9 (2H, t), 2,25 (3H, s), 2,15 (2H, t), 2,0 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,3 (4H, m).

Ejemplo 5.2

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



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

Se trató una solución de 2-fenil-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio FA) (1,03 g, 3,42 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) con 7-oxoheptanoato de etilo (1,776 g, 10,25 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (3,62 g, 17,09 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ saturado (70 mL) y se extrajo con DCM (x3). Los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-60% de EtOAc/isohehexano para proporcionar un aceite. El producto se cargó en un cartucho SCX-2 Isolute^{MR}, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ en MeOH 2 M. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr 5,36 min. MS: m/z 458,5 [M+H]⁺; Método 10minLC_v003

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

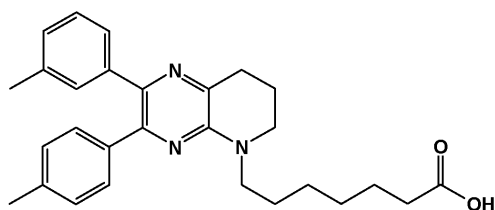
Se trató una solución de 7-(2-fenil-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (1,07 g, 2,338 mmol) en THF (12 mL) y agua (6 mL) con LiOH (0,560 g, 23,38 mmol) y se agitó a 70°C durante 18 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y el pH se ajustó a pH ~ 4 usando HCl 2 M. Se extrajo la porción acuosa con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en etanol caliente (~ 80°C) (20 mL) y se añadió agua (~ 15 mL) hasta que la solución se volvió turbia. Al enfriar se precipitó un sólido. La mezcla se mantuvo en frío durante 72 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 40°C durante 5 horas para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr 4,36 min. MS: m/z 430 [M+H]⁺; Método 10minLC_v003

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (1H, s), 7,26-7,15 (5H, m), 7,21 (2H, d), 7,06 (2H, d), 3,57 (2H, m), 3,45 (2H, m), 2,89 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,14 (2H, t), 2,0 (2H, m), 1,6 (2H, m), 1,47 (2H, m), 1,37-1,23 (4H, m).

Ejemplo 5.3

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



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

Se trató 2-m-tolil-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio FB) (61 mg, 0,193 mmol) en DCE seco (1 mL) a TA con DIPEA (0,037 mL, 0,213 mmol) seguido de 7-oxoheptanoato de etilo (66,6 mg, 0,387 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (205 mg, 0,967 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se añadió lentamente a agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una columna de separación de fases y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0.5% de EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título; LC-MS: Tr 1,61 min. MS: m/z 473,4 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

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

Se trató 7-(2-m-tolil-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 1) (69 mg, 0,146 Mmol) en THF (1 mL) y agua (0,5 mL) a TA con LiOH monohidratado (18,42 mg, 0,439 mmol) y se agitó a TA durante 4 horas. Se añadieron MeOH (1 mL) y NaOH 2 M (1 mL) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. La mezcla resultante se añadió al agua (20 mL) y el pH se ajustó a pH 1 con HCl 2 M. Se extrajo la porción acuosa con DCM (x3) y los extractos orgánicos se pasaron a través de una columna de separación de fases. El disolvente orgánico se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante LC-MS preparativa (pH bajo). La fracción apropiada se recogió y se extrajo con DCM (x3), pasando los compuestos orgánicos a través de una columna de separación de fases. El disolvente se separó al vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr 1,25 min. MS: m/z 444 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (1H, s br), 7,21 (2H, d), 7,18 (1H, dd), 7,07 (2H, d), 7,05 (1H, dd), 7,00 (1H, ddd), 6,88 (1H, ddd), 3,57 (2H, m), 3,44 (2H, m), 2,88 (2H, t), 2,27 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,14 (2H, t), 2,0 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,47 (2H, m), 1,36-1,25 (4H, m).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 5) se prepararon por un método similar al del Ejemplo 5.1 reemplazando 3-Fenil-2-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio F) con el derivado de pirazina apropiado (preparaciones descritas más adelante).

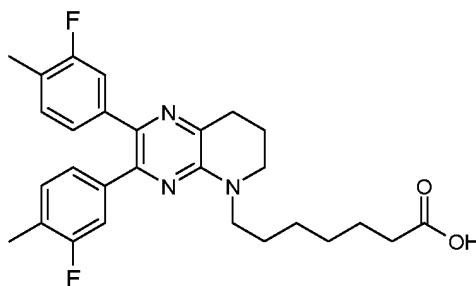
Tabla 5

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
5.4		Ácido 7-(2-fenil-3-o-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 4,30 min; [M+H] ⁺ 430, Método 10minLC_v003.
5.5		Ácido 7-(2-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr =1,13 min; [M+H] ⁺ 472, Método 2minLC_v003.

5.6		Ácido 7-(3-(4-ethylfenil)-2-fenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr =1,26 min; [M+H] ⁺ 444, Método 2minLC_v003.
5.7		7-(3-m-tolil-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo*	LC-MS Tr = 1,41 min; [M+H] ⁺ 473.2, Método 2minLC_v003.
5.8		Ácido 7-(3-m-tolil-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,23 min; [M+H] ⁺ 444 Método 2minLC_v003
5.9		Ácido 7-(2-(4-etilfenil)-3-fenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1.26 min; [M+H] ⁺ 444 Método 2minLC_v003
* Ejemplo 5.7: Etapa de hidrólisis no requerida			

Ejemplo 6.1

Ácido 7-(2,3-bis(3-fluoro-4-metilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



5 Etapa 1: 7-(2,3-bis(3-fluoro-4-metilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

Se trató 2,3-bis(3-fluoro-4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio G) (256 mg, 0,729 mmol) en DCE (10 mL) con 7-oxoheptanoato de etilo (125 mg, 0,729 mmol) y trietilamina (0,112 mL, 0,801 mmol) y se agitó a TA durante 15 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (772 mg, 3,64 mmol) y se continuó agitando a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM y se separó la porción orgánica. Se extrajo la porción acuosa con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una goma amarilla. El producto en crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr 1,56 min. MS: m/z 508 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

Etapa 2: Ácido 7-(2,3-bis(3-fluoro-4-metilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

15 Se trató 7-(2,3-bis(3-fluoro-4-metilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (121 mg, 0,238 mmol) en THF (2 mL) y agua (2 mL) con LiOH (45,7 mg, 1,907 mmol) y se agitó la mezcla resultante a TA durante 18 h. La mezcla se acidificó a pH 4 con HCl y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron

(sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a destilación azeotrópica con éter para proporcionar el compuesto del título;

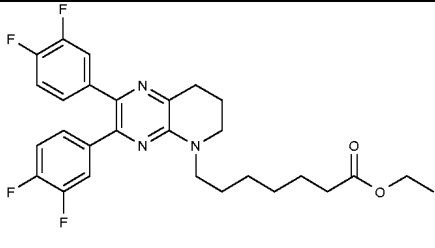
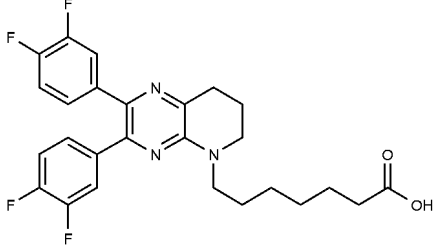
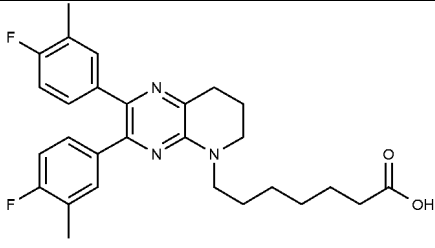
LC-MS: Tr 5,19 min. MS: m/z 480,3 [M+H]⁺; Método 10minLC_v003

5 RMN ¹H (400 MHz, MeOH d4) δ 7,15-6,91 (6H, m), 3,69 (2H, t), 3,53 (2H, t), 2,97 (2H, t), 2,29-2,20 (8H, M), 2,11 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,47-1,36 (4H, m).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 6) se prepararon por un método similar al del Ejemplo 6.1 reemplazando 2,3-bis(3-fluoro-4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio G) con el derivado de pirazina apropiado (preparaciones descritas aquí más adelante).

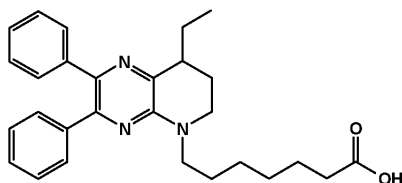
Tabla 6

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
6.2		Ácido 7-(2,3-dim-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,24 min; [M+H] ⁺ 444,7, Método 2minLC_v003.
6.3		Ácido 7-(2,3-bis(4-etilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,31 min; [M+H] ⁺ 473, Método 2minLC_v003.
6.4		Ácido 7-(2,3-bis(3,4-dimetilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 4,65 min; [M+H] ⁺ 472, Método 10minLC_v003.

6.5		7-(2,3-bis(3,4-difluorophenyl)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo*	LC-MS Tr =1,56 min; [M+H] ⁺ 516, Método 2minLC_v003.
6.6		Ácido 7-(2,3-bis(3,4-difluorophenyl)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 5,39 min; [M+H] ⁺ 488, Método 10minLC_v003.
6.7		Ácido 7-(2,3-bis(4-fluoro-3-metilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 4,81 min; [M+H] ⁺ 480, Método 10minLC_v003.
* Ejemplo 6.5: Etapa de hidrólisis no requerida			

Ejemplo 7.1

Ácido rac-7-(8-Etil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



5 Etapa 1: rac-7-(8-etil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

A una solución de rac-8-etil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio HC) (13 mg, 0,041 mmol) en DCE (2 mL) se le añadió 7-oxoheptanoato de etilo (24,84 mg, 0,144 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (69,9 mg, 0,330 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL).

10 Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se pasó a través de una columna SCX-2 SPE de Isolute previamente acondicionada cargando con MeOH y eluyendo con amoníaco 1 M en MeOH (10 mL) para proporcionar el producto del título;

LC-MS: Tr = 1,52 min; [M+H]⁺ 472, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: Ácido rac-7-(8-etil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

15 A una solución de rac-7-(8-etil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 1) (15 mg, 0,032 mmol) en THF (4,5 mL) y agua (1,5 mL) se le añadió LiOH (4,57 mg, 0,191 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas y se agitó a TA durante la noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH <5 por adición de HCl 2 M. El disolvente volátil se eliminó al vacío y el residuo crudo se disolvió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título;

20 LC-MS: Tr = 1,48 min; [M+H]⁺ 444,5, Método 2minLC_v003.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49-7,41 (2H, dd), 7,40-7,38 (2H, d), 7,30-7,21 (6H, m) 3,75-3,61 (2H, m), 3,57-3,49

(2H, m), 2,98-2,89 (1 H, m), 2,33-2,28 (2H, m), 2,19-2,08 (2H, m), 1,98-1,87 (1H, m), 1,75-1,56 (4H, m), 1,48-1,39 (4H,

5 m), 1,29-1,23 (1H, m), 1,12-1,05 (3H, t)

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 7) se prepararon por un método similar al del Ejemplo 7.1 reemplazando rac-8-etil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio HC) con el derivado de pirazina apropiado (preparado en forma análoga al compuesto intermedio HC con el reactivo de bromuro de alquil magnesio apropiado).

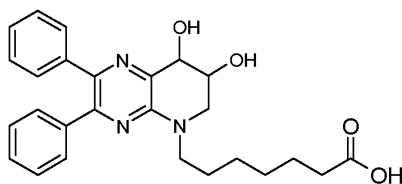
10

Tabla 7

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
7.2		Ácido rac-7-(8-metil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,44 min; [M+H] ⁺ 430,5, Método 2minLC_v003,
7.3		Ácido rac-7-(8-Isopropil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,52 min; [M+H] ⁺ 458,5, Método minLC_v003,
7.4		Ácido rac-7-(8-Ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,37 min; [M+H] ⁺ 456,3, Método 2minLC_v003,
7.5		Enantiómero 1 del ácido 7-(8-Ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,35 min; [M+H] ⁺ 456,3, Método 2minLC_v003, SFC Tr 5,57 min Método C
7.6		Enantiómero 2 del ácido 7-(8-Ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,34 min; [M+H] ⁺ 456,1, Método 2minLC_v003, SFC Tr 7,27 min Método C
7.7		Ácido rac-7-(8-(dimetilamino)-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,07 min; [M+H] ⁺ 459,4, Método 2minLC_v003

Ejemplos 8.1, 8.1a y 8.1b

Isómero 1 e isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Cis-diol 1 (del pico 2) Cis-diol (del pico 1)

Etapa 1: Diacetato de rac-5-(7-etoxi-7-oxoheptil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo

5 A una solución de diacetato de rac-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo (compuesto intermedio I) (69 mg, 0,171 mmol) en DCE (3 mL) se le añadió 7-oxoheptanoato de etilo (88 mg, 0,513 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (109 mg, 0,513 mmol). La reacción se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió más 7-oxoheptanoato de etilo (88 mg, 0,513 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (109 mg, 0,513 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 días. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-70% de EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,46 min; [M+H]⁺ 560, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: **Ejemplo 8.1** Ácido rac-7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

15 A una solución de diacetato de rac-5-(7-etoxi-7-oxoheptil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo (etapa 1) (30 mg, 0,054 mmol) en THF (3 mL) y agua (1,0 mL) se le añadió LiOH (7,70 mg, 0,322 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora y se dejó reposar a TA durante la noche. La mezcla se calentó de nuevo a reflujo durante 30 minutos y después de enfriar a TA, se añadió HCl 1 M para ajustar el pH por debajo de pH 5. El disolvente volátil se evaporó y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (10 mL). El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío proporcionando una mezcla de los productos del título;

LC-MS: Tr = 1,10 min; [M+H]⁺ 448, Método 2minLC_v003.

La separación quiral de la mezcla usando cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó los isómeros individuales:

25 Detalles del método:

Columna:	Phenomenex LUX C ₂ 250 x 10 mm, 5 μm
Fase móvil:	50% de metanol/50% de CO ₂
Velocidad de flujo:	10 mL/min
Detección:	UV @ 220 nm

Ejemplo 8.1a

30 Primer pico eluido; Tr = 6,21 Isómero 1 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

LC-MS: Tr = 1,12 min; [M+H]⁺ 448,3, Método 2minLC_v003

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,41 (2H, m), 7,37-7,34 (2H, m), 7,29-7,27 (6H, m), 4,81 (1H, d), 4,39 (1H, d br), 3,74-3,58 (4H, m), 2,29 (2H, t), 1,74-1,63 (4H, m), 1,41 (4H, m)

Ejemplo 8.1b

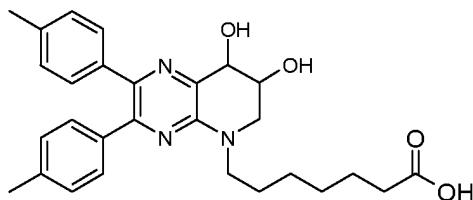
35 Segundo pico eluido; Tr = 9,74 min Isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

LC-MS: Tr = 1,10 min; [M+H]⁺ 448,0, Método 2minLC_v003

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,41 (2H, m), 7,37-7,34 (2H, m), 7,29-7,27 (6H, m), 4,81 (1H, d), 4,39 (1H, doblete ancho), 3,74-3,58 (4H, m), 2,29 (2H, t), 1,74-1,63 (4H, m), 1,41 (4H, m)

Ejemplo 8.2a y 8.2b

Isómero 1 e isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Etapla 1: 2,3-Dip-tolil-5,6-dihidropirido[2,3-b]pirazina

A 2,3-Dip-tolilpirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio E, etapa 1) (6,74 g, 21,65 mmol) en THF (130 mL) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente LiAlH_4 2,4 M en THF (4,51 mL, 10,82 mmol). A la mezcla de reacción enfriada a 0°C se le añadió gota a gota y sucesivamente agua (0,409 mL), NaOH acuoso al 15% (0,409 mL) y agua (1,227 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y se dejó calentar a TA. Se añadió MgSO_4 anhidro y se agitó la mezcla durante 15 min y se filtró. El residuo se lavó con EtOAc (x5) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título:

LC-MS: Tr = 1,12 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314, Método 2minLC_v003.

Etapla 2: 2,3-dip-tolilpirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

Se trató 2,3-Dip-tolil-5,6-dihidropirido[2,3-b]pirazina (Etapla 1) (2,9 g, 9,25 mmol) en Et_2O seco (150 mL) enfriada a -78°C gota a gota con BuLi 2,5M en hexanos (7,40 mL, 18,51 mmol). Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,79 mL, 12,03 mmol) y se dejó agitar y calentar la mezcla a TA. Después de agitar durante 2 días, se inactivó la mezcla de reacción con NH_4Cl (sat.). Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en isohexano para proporcionar el título compuesto:

LC-MS: Tr = 1,54 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414, $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]$ 358, Método 2minLC_v003.

Etapla 3: rac-7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de cloruro de tributilmetilamonio (0,970 g, 4,11 mmol) en DCM (15 mL) a TA bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió permanganato de potasio (0,650 g, 4,11 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se la trató gota a gota con una solución de 2,3-dip-tolilpirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (etapa 2) (1 g, 2,418 mmol) en DCM (10 mL). Se añadió una solución de bisulfato de sodio (1,510 g, 14,51 mmol) en agua (12,5 mL) manteniendo la temperatura $<10^\circ\text{C}$. La mezcla se filtró a través de Celite® (material filtrante), lavando con DCM. Las fases se separaron y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se eliminó el disolvente al vacío. El producto crudo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 30-50% de EtOAc en isohexanos para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,31 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 448, $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]$ 392, Método 2minLC_v003.

Etapla 4: Diacetato de rac-5-(terc-butoxicarbonil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo

Se añadió anhídrido acético (260 μL , 2,76 mmoles) a una solución de rac-7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (etapa 3) (411 mg, 0,918 mmol) en piridina (1783 μL , 22,04 mmol) y se agitó a TA durante 18 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 saturado. La porción orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó sobre sílice eluyendo con 0-65% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,47 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532, $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]$ 476, Método 2minLC_v003.

Etapla 5: Diacetato de rac-2,3-Dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo

Se agitó una solución de diacetato de rac-5-(terc-butoxicarbonil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo (etapa 4) (430 mg, 0,809 mmol) en HCl 4 M en dioxano (4,044 mL, 16,18 mmol) a TA durante 20 minutos. La mezcla se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 10-100% de acetato de etilo en isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,29 min; $[M+H]^+$ = 432. Método 2minLC_v003.

Etapa 6: diacetato de rac-5-(7-etoxi-7-oxoheptil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo

5 Se trató una solución de diacetato de rac-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo (etapa 5) (215 mg, 0,498 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) con 7-oxoheptanoato de etilo (257 mg, 1,495 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (634 mg, 2,99 mmol). La suspensión resultante se agitó a TA durante 18 h. Se añadieron otras porciones de 7-oxoheptanoato de etilo (517 mg, 3.386 mmol) en el transcurso de 2 días. La mezcla se diluyó con NaHCO_3 (50 mL saturado) y se extrajo con DCM (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con THF/DCM al 0-1% para proporcionar el compuesto del título:

10 LC-MS: Tr = 6,62 min; $[M+H]^+$ 588. Método 10minLC_v003

Etapa 7: Isómero 1 e isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

15 A una solución de diacetato de rac-5-(7-etoxi-7-oxoheptil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo (etapa 6) (117 mg, 0,199 mmol) en THF (3 mL) y agua (1 mL) se le añadió LiOH (28,6 mg, 1,194 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h seguido de calentamiento a 60°C durante 1 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se acidificó a pH 4/5 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla de los productos del título.

La separación quiral de la mezcla usando cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó los isómeros individuales:

20 Detalles del método:

Columna:	Phenomenex LUX C ₂ 250 x 10 mm, 5 μm
Fase móvil:	40% metanol/60% CO_2
Flujo:	10 mL/min
Detección:	UV @ 220 nm

Ejemplo 8.2a

25 Primer pico eluido; Tr = 6,58 min Isómero 1 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

LC-MS: Tr = 4,34 min; $[M+H]^+$ 476, Método 10minLC_v003

RMN ^1H (400 MHz, MeOH d₄) δ 7,26 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,07 (4H, m), 4,77 (1H, m), 4,22-4,17 (1H, M), 3,71 (2H, t), 3,63-3,56 (1 H, m), 3,53-3,47 (1 H, m), 2,33 (6H, s), 2,21 (2H, t) 1,77-1,67 (2H, m), 1,65-1,51 (2H, m) 1,48-1,37 (4H, m)

30 Ejemplo 8.2b

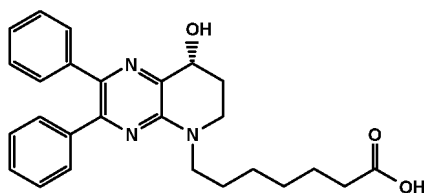
Segundo pico eluido; Tr = 10,23 min Isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

LC-MS: Tr = 4,28 min; $[M+H]^+$ 476, Método 10minLC_v003

35 RMN ^1H (400 MHz, MeOH d₄) δ 7,26 (2 H, d), 7,21 (2 H, d), 7,07 (4 H, m), 4,77 (1 H, m), 4,24-4,15 (1 H, m), 3,71 (2H, t), 3,64-3,56 (1 H, m), 3,54-3,46 (1 H, m), 2,33 (6 H, s), 2,21 (2 H, t), 1,78-1,67 (2 H, m), 1,64-1,53 (2 H, m), 1,49-1,27 (4 H, m)

Ejemplo 9.1

Ácido (R)-7-(8-hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Etapa 1: (R)-7-(8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

A una solución de acetato de (R)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo (compuesto intermedio HBR) en DCE (7 mL) se le añadió 7-oxoheptanoato de etilo (71,8 mg, 0,417 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (236 mg, 1,1112 mmol). La mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una porción adicional de 7-oxoheptanoato de etilo (6 equivalentes) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante 4 días. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-40% de EtOAc /isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,42 min; [M+H]⁺ 503, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: Ácido (R)-7-(8-hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

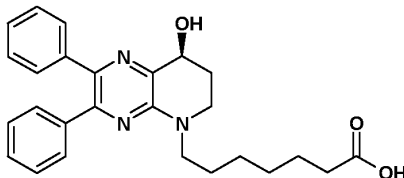
A una solución de (R)-7-(8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 1) (24,4 mg, 0,049 mmol) en THF (3 mL) y agua (1 mL) se le añadió LiOH (6,99 mg, 0,292 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se añadieron otros 6 equivalentes de LiOH y se continuó calentando a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a TA, el pH de la mezcla se ajustó a pH por debajo de 5 mediante adición de HCl 2 M. El disolvente volátil se eliminó al vacío. Al residuo se le añadió agua (10 mL) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo se llevó a cabo por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc/isohexano seguido de 0-100% de MeOH/DCM. El residuo se pasó a través de una columna de SCX-2 SPE Isolute previamente acondicionada cargando con MeOH y eluyendo con amoníaco 1 M en MeOH. La fracción básica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (3 mL) y agua (1,0 mL) y se trató con LiOH (6,99 mg, 0,292 mmol). Después de agitar a reflujo durante 1,5 horas, la mezcla se dejó enfriar a TA y se acidificó con HCl 2 M a pH por debajo de 5. El disolvente volátil se eliminó al vacío. Se añadió agua al residuo (10 mL) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,15 min; [M+H]⁺ 432, Método 2minLC_v003.

RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) δ 7,32 (2H, dd), 7,28 (2H, m), 7,21-7,12 (6H, m), 4,75 (1H, dd), 3,60 (2H, t), 3,43 (2H, t), 2,29-2,18 (3H, m), 2,01 (1H, m), 1,61-1,50 (4H, m), 1,35-1,26 (4H, m).

Ejemplo 9.2

Ácido (S)-7-(8-Hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Etapa 1: (S)-7-(8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

A una solución de acetato de (S)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo (compuesto intermedio HBS) (46 mg, 0,133 mmol) en DCE (7 mL) se le añadió 7-oxoheptanoato de etilo (68,8 mg, 0,4 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (226 mg, 1,065 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una porción adicional de 7-oxoheptanoato de etilo (71,8 mg, 0,417 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 horas más bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite crudo. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-40% de EtOAc/isohexano para proporcionar un aceite. El compuesto se pasó a través de una columna SCX-2 SPE de Isolute previamente acondicionada cargando con MeOH y eluyendo con amoníaco 1 M en MeOH (20 mL) para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,40 min; [M+H]⁺ 502, Método 2minLC_v003.

Etapla 2: Ácido (S)-7-(8-hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

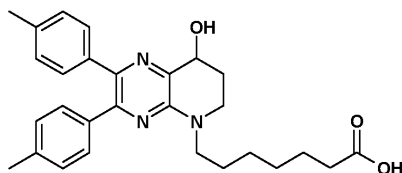
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-7-(8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 1) y LiOH en forma análoga al Ejemplo 9.1;

5 LC-MS: Tr = 1,16 min; [M+H]⁺ 432, Método 2minLC_v003.

RMN ¹H (400 MHz CDCl₃) δ 7,32 (2H, dd), 7,28 (2H, m), 7,21-7,12 (6H, m) 4,75 (1 H, dd), 3,60 (2H, t), 3,43 (2H, t), 2,29-2,18 (3H, m), 2,01 (1 H, m), 1,61-1,50 (4H, m), 1,35-1,26 (4H, m)

Ejemplo 9.8, 9.8a y 9.8b

Enantiómero 1 y Enantiómero 2 del ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



10 Etapla 1: rac-7-(8-acetoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

15 A acetato de rac-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo (compuesto intermedio HF) (70 mg, 0,187 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se le añadió 7-oxoheptanoato de etilo (97 mg, 0,562 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (119 mg, 0,562 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (5 mL) y se agitó la mezcla de reacción vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla resultante se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se pasó a través de una columna SCX-2 SPE de Isolute previamente acondicionada cargando con MeOH y eluyendo con amoníaco 1 M en MeOH (20 mL). Se eliminó el disolvente al vacío y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título;

20 LC-MS: Tr = 1,58 min; [M+H]⁺ 530,4, Método 2minLC_v003.

Etapla 2: **Ejemplo 9.8** Ácido rac-7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

25 A rac-7-(8-acetoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 1) (75 mg, 0,142 mmol) en etanol (2 mL) se le añadió hidróxido de sodio 2 M (0,283 mL, 0,566 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se acidificó con HCl 2 M (0,283 mL) y el disolvente se eliminó al vacío. Se añadió al residuo DCM y agua. La porción orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,27 min; [M+H]⁺ 460,4, Método 2minLC_v003.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,08 (4H, m), 4,86 (1 H, m), 3,67 (2H, m), 3,51 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,35 (3H, s) 2,31 (3H, m), 2,09 (1 H, m), 1,66 (4H, m), 1,41 (4H, m),

Etapla 3: Enantiómero 1 y Enantiómero 2 del ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

La separación quiral del ácido rac-7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico (etapa 2) usando cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó los enantiómeros individuales:

Detalles del método:

Columna:	Phenomenex LUX C ₂ 250 x 10 mm, 5 μm
Fase móvil:	45% metanol/55% CO ₂
Flujo:	10 mL/min
Detección:	UV @ 220 nm
Sistema:	Berger Minigram SFC ₂
Temp. de la columna:	35°C

Ejemplo 9.8a

Primer pico eluido; Tr = 7,14 min. Enantiómero 1 del ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

LC-MS: Tr = 1,25 min; [M+H]⁺ 460,4, Método 2minLC_v003

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,08 (4H, m), 4,84 (1H, m), 3,68 (2H, m), 3,51 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,35 (3H, s) 2,33 (3H, m), 2,09 (1 H, m), 1,66 (4H, m), 1,41 (4H, m),

Ejemplo 9.8b

Segundo pico eluido; Tr = 8,16 min: Enantiómero 2 del ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

- 10 LC-MS: Tr = 1,25 min; [M+H]⁺ 460,4, Método 2minLC_v003

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,08 (4H, m), 4,83 (1H, m), 3,67 (2H, m), 3,51 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,35 (3H, s) 2,32 (3H, m), 2,07 (1 H, m), 1,66 (4H, m), 1,41 (4H, m)

- 15 Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 8) se prepararon por un método similar al del Ejemplo 9.1 reemplazando el acetato de (R)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo (Intermediarios HBR) con el derivado de pirazina apropiado. Algunos compuestos se obtienen por purificación usando SFC.

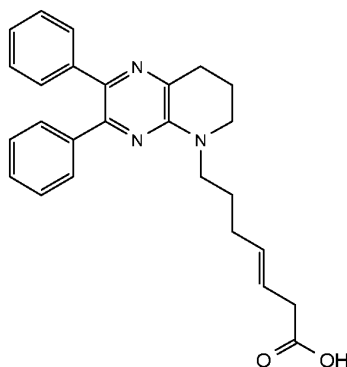
Tabla 8

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
9.3		Ácido rac-7-(8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,51 min; [M+H] ⁺ 446, Método 2minLC_v003.
9.4		Enantiómero 1 del ácido 7-(8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,34 min; [M+H] ⁺ 446, Método 2minLC_v003, SFC Tr 3,91 min; Método OJ20MEOH

9.5		Enantiómero 2 del ácido 7-(8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il) heptanoico	LC-MS Tr = 1,34 min; [M+H] ⁺ 446, Método 2minLC_v003, SFC Tr 4,63 min; Método OJ20MEOH
9.6		Ácido rac-7-(8-hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico	LC-MS Tr = 1,19 min; [M+H] ⁺ 432, Método 2minLC_v003.
9.7		Ácido rac-7-(8-hidroxi-2,3-bis(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro pirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il) heptanoico	LC-MS Tr = 1,39 min; [M+H] ⁺ 568, Método 2minLC_v003.

Ejemplo 10.1

Ácido (E)-7-(2,3-Difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hept-3-enoico



5 Etapa 1: 5-(Pent-4-enil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina

10 A una solución de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina (Ejemplo 4.1 etapa 1) (2 g, 6,96 mmol) en DCE (35 mL) se le añadió pent-4-enal (2,061 mL, 20,88 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se añadió una porción adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (4,43 g, 20,88 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 2,5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título; LC-MS: Tr = 1,54 min; [M+H]⁺ 357, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hept-3-enoato de metilo

15 A una solución de 5-(pent-4-enil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina (etapa) (200 mg, 0,563 mmol) y but-3-enoato de metilo (225 mg, 2,251 mmol) en DCM (300 mL) se le añadió catalizador de Grubbs de segunda

generación (5% en moles, 23,88 mg, 0,028 mmol). La reacción se agitó a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió una porción adicional de catalizador de Grubbs de segunda generación (5% en moles, 23,88 mg, 0,028 mmol) y se continuó la agitación durante 2,5 h. Se eliminó el disolvente al vacío y el producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohehexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,42 min; [M+H]⁺ 428, Método 2minLC_v003.

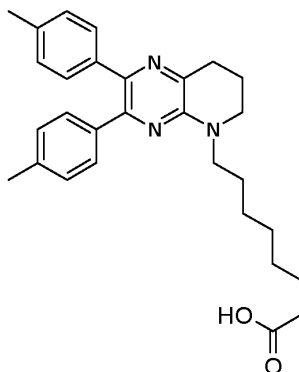
Etapa 3: Ácido (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hept-3-enoico

A una solución de (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hept-3-enoato de metilo (etapa 2) (30 mg, 0,070 mmol) en THF (3 mL):MeOH (1 mL) se le añadió LiOH (10,08 mg, 0,421 mmol) en agua (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar a TA, se añadió HCl 2 M hasta que el pH de la mezcla fuera inferior a pH 5. El disolvente volátil se eliminó al vacío y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,15 min; [M+H]⁺ 414, Método 2minLC_v003.

Ejemplo 10.2

Ácido 8-(2,3-Dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)octanoico



Etapa 1: 5-(Hept-6-enil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio E) y hept-6-enal en forma análoga a 5-(pent-4-enil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina (Ejemplo 10.1 etapa 1).

LC-MS: Tr = 1,47 min; [M+H]⁺ 412,7, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: (E)-8-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)oct-2-enoato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(hept-6-enil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (etapa 1) y acrilato de etilo en forma análoga a (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hept-3-enoato de metilo (Ejemplo 10.1 etapa 2).

LC-MS: Tr = 1,42 min; [M+H]⁺ 484,4, Método 2minLC_v003.

Etapa 3: 8-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)octanoato de etilo

Una solución de (E)-8-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)oct-2-enoato de etilo (etapa 1) (60 mg, 0,124 mmol) y Pd/C al 10% (66,0 mg, 0,062 mmol) en MeOH (10 mL), se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno a 0,35 bares de presión y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (material filtrante) y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y la purificación del producto crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con isohehexano/EtOAc proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido;

LC-MS: Tr = 1,41 min; [M+H]⁺ 486,2, Método 2minLC_v003.

Etapa 4: Ácido 8-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)octanoico

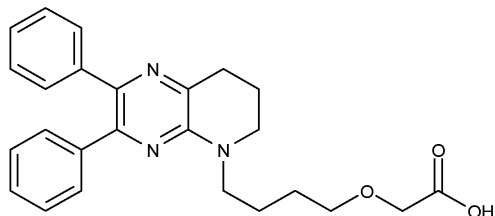
El compuesto del título se preparó a partir de 8-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)octanoato de etilo (etapa 1) en forma análoga al ácido (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hept-3-enoico (Ejemplo 10.1 etapa 3);

LC-MS: Tr = 1,27 min; [M+H]⁺ 458,1, Método 2minLC_v003.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,32 (2H, d), 7,25-7,23 (2H, d), 7,07-7,04 (4H, m), 3,67 (2H, t), 3,46 (2H, t), 3,02 (2H, t), 2,34 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,32-2,29 (2H, t), 2,12-2,07 (2H, m), 1,72-1,57 (4H, m), 1,41-1,26 (6H, m)

Ejemplo 11.1

5 Ácido 2-(4-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il) butoxi)acético



Etapla 1: 4-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)butanoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina (Ejemplo 4.1 etapa 1) y 4-oxobutanoato de metilo en forma análoga al Ejemplo 10, etapa 1;

10 LC-MS: Tr = 1,39 min; [M+H]⁺ 388, Método 2minLC_v003.

Etapla 2: Acetato de 4-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)butilo

15 A una solución de 4-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)butanoato de metilo de (500 mg, 1,290 mmol) en THF (5 mL) se le añadió hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (1,290 mL, 1,290 mmol) a 0°C. La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y la reacción se inactivó por adición de MeOH. Después de calentar a TA, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La mezcla se filtró a través de Celite® (material filtrante) y el filtrado se lavó con agua (3x), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,24 min; [M+H]⁺ 402, Método 2minLC_v003.

Etapla 3: 4-(2,3-Difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)butan-1-ol

20 A una solución de acetato de 4-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)butilo (etapa 2) (410 mg, 1,021 mmol) en THF (6 mL) y agua (3 mL) se le añadió hidróxido de litio (56,9 mg, 2,375 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x), salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título;

25 LC-MS: Tr = 1,07 min; [M+H]⁺ 360,5, Método 2minLC_v003.

Etapla 4: 2-(4-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)butoxi)acetato de terc-butilo

30 A una solución agitada de 4-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)butan-1-ol (etapa 3) (50 mg, 0,139 mmol) en tolueno (1 mL) se le añadió KOH (acuoso al 40%, 1 mL, 0,139 mmol) e hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (47,2 mg, 0,139 mmol) seguido después de 5 min a TA, por bromoacetato de butilo terciario (90 µL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se diluyó con éter y se separaron las fases. Se extrajo la porción acuosa con éter (x2), los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en THF (1 mL) seguido por la adición de KOH (acuso al 40%, 0,139 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (47,2 mg, 0,139 mmol) y bromoacetato de butilo terciario (88 µL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. La mezcla se diluyó con éter y se agitó a TA durante 12 h. Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con éter (x2), se secaron los compuestos orgánicos combinados (sulfato de sodio), se filtraron y se eliminó el disolvente al vacío. El material crudo se purificó sobre sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título:

LC-MS: Tr = 1,36 min; [M+H]⁺ 474, Método 2minLC_v003.

Etapla 5: Ácido 2-(4-(2,3-Difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)butoxi)acético

40 Se trató 2-(4-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)butoxi)acetato de terc-butilo (etapa 4) (20 mg, 0,042 mmol) en DCM con TFA (0,5 mL, 6,49 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Se eliminó el disolvente al vacío y el producto crudo se disolvió en DCM (con <10% de MeOH) y se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La porción orgánica se separó y se extrajo la fase acuosa con 10% de MeOH/DCM. Los extractos orgánicos

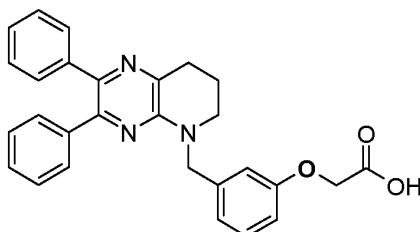
combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 3,82 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418, Método 10minLC_v003.

5 RMN ^1H (MeOD) δ 7,40-7,20 (10H, m), 3,90 (2H, s), 3,72 (2H, t), 3,60-3,47 (4H, m), 2,98 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,70 (2H, m).

Ejemplo 11.2

Ácido 2-(3-((2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)metil)fenoxi)acético



Etapas 1: 3-((2,3-Difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)metil)fenol

10 Una disolución de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina (Ejemplo 4.1 etapa 1) (287 mg, 0,999 mmol) y 3-hidroxibenzaldehído (244 mg, 1,998 mmol) en tolueno (3 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1.058 mg, 4,99 mmol) seguido de ácido acético (0,057 mL, 0,999 mmol). La suspensión resultante se agitó a TA durante 3 h. Se añadió agua y se continuó la agitación durante 30 min. Se añadió EtOAc y se acidificó la porción acuosa con HCl 2 M a pH 1. Se separó la fase orgánica y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano. Se llevó a cabo una segunda purificación sobre sílice eluyendo con agua/MeCN para proporcionar el compuesto del título;

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,24 (8H, m), 7,12 (1H, t), 6,73 (2H, m), 6,64 (1 H, d), 4,80 (2H, s), 3,42 (2H, t), 2,96 (2H, t), 2,03 (2H, m)

Etapas 2: 2-(3-((2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il) metil) fenoxi)acetato de etilo

20 Una mezcla que comprende 3-((2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)metil)fenol (140 mg, 0,356 mmol), carbonato de potasio (98 mg, 0,712 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (119 mg, 0,712 mmol) en acetona (3 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título.

25 Etapas 3: Ácido 2-(3-((2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il) metil) fenoxi)acético

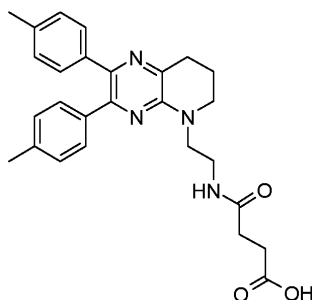
Se trató 2-(3-((2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)metil)fenoxi)acetato de etilo (etapa 2) (163 mg, 0,340 mmol) en EtOH (2 mL) gota a gota con NaOH 2 M (0,340 mL, 0,680 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión blanca resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título;

30 LC-MS: Tr = 1,18 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452, Método 2minLC_v003.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 (2H, m), 7,26 (8H, m), 7,16 (1H, t), 6,79 (2H, m), 6,67 (1H, dd), 4,81 (2H, s), 4,04 (2H, s), 3,44 (2H, t), 2,96 (2H, t), 2,03 (2H, m)

Ejemplo 11.3

Ácido 4-(2-(2,3-di(4-metil)fenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il) etilamino)-4-oxobutanoico



Etapa 1: 2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)etil-carbamato de terc-butilo

Se suspendieron 2,3-Dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio E) (150 mg, 0,476 mmol) y N-Boc-2-aminoacetaldehído (151 mg, 0,951 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL). Después de 20 minutos a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (252 mg, 1,189 mmol) y la agitación continuó durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de N-Boc-2-aminoacetaldehído (100 mg) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (252 mg, 1,189 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc y se continuó la agitación durante 30 minutos. Se separó la fase orgánica y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 20-60% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,33 min; [M+H]⁺ 460, Método 2minLC_v003

Etapa 2: 2-(2,3-Dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)etanamina

Se agitó 2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)etilcarbamato de terc -butilo (171 mg, 0,373 mmol) en HCl 4 M en dioxano (1 mL, 4,00 mmol) durante 2 h. Se añadió la suspensión a EtOAc y carbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,00 min; [M+H]⁺ 359, Método 2minLC_v003.

Etapa 3: 4-(2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)etilamino)-4-oxobutanoato de etilo

Se trató una mezcla que comprende 2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)etanamina (etapa 2) (108 mg, 0,301 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y trietilamina (0,084 mL, 0,603 mmol) a TA gota a gota con cloruro de etil succinilo (74,4 mg, 0,452 mmol) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre (MgSO₄), y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,15 min; [M+H]⁺ 486,8, Método 2minLC_v003

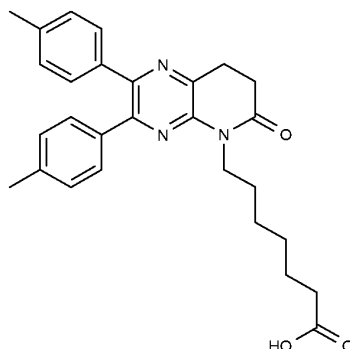
Etapa 4: Ácido 4-(2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il) etilamino)-4-oxobutanoico

Se disolvió 4-(2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il) etilamino)-4-oxobutanoato de etilo (etapa 3) (168 mg, 0,345 mmol) en EtOH (3 mL). Se añadió hidróxido de sodio 2 M (0,345 mL, 0,690 mmol) y se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y una solución de HCl 0,1 M. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío hasta un volumen de 5 mL. La suspensión se filtró y se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,04 min; [M+H]⁺ 459, Método 2minLC_v003

Ejemplo 12.1

Ácido 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Etapa 1: 2,3-Dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-6(5H)-ona

A una suspensión de 2-bromo-3-cloro-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-6 (5H)-ona (compuesto intermedio J) (10 g, 38,1 mmol), p-tolilborónico (11,39 g, 84 mmol) en MeCN (400 mL) y agua (100 mL) bajo suministro de N₂, se le añadió K₂CO₃ sólido (malla fina) (7,90 g, 57,1 mmol) seguido de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,337 g, 1,905 mmol). El RM amarillo se calentó a 80°C y se dejó en agitación durante 66 horas. El RM se dejó enfriar lentamente a TA y luego se colocó en el refrigerador durante 3-4 horas. Las agujas amarillas finas se filtraron por succión y se lavaron con una pequeña cantidad de acetonitrilo, seguido por agua. Después de secar al aire durante 10 min, el sólido se transfirió, se secó al

vacío a 40° C durante 2 horas, para proporcionar el compuesto del título como agujas cristalinas finas;

LC-MS: Tr = 1,24 min; [M+H]⁺ 330,3, Método 2minLC_v003.

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

- 5 Se trató una solución amarilla de 2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-6 (5H)-ona (etapa 1) (1,0 g, 3,04 mmol) y bromoheptanoato de etilo (1,440 g, 6,07 mmol) en DMF (20 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno, con carbonato de potasio (2,098 g, 15,18 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío hasta un aceite marrón. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pálido;

- 10 LC-MS: Tr = 1,52 min; [M+H]⁺ 486,5, Método 2minLC_v003.

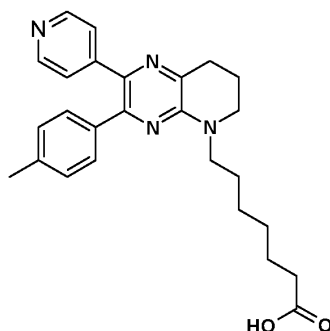
Etapa 3: Ácido 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

- 15 Se trató una solución de 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (550 mg, 1,133 mmol) en metanol (10 mL) con hidróxido de sodio 1 M (3,40 mL, 3,40 mmol) y se agitó la solución resultante a 50°C durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH -2 con HCl 1 N, produciendo un sólido blanco que se extrajo con DCM (x3). Los extractos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco;

LC-MS: Tr = 1,28 min; [M+H]⁺ 458, Método 2minBajopH

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,35 (4H, m), 7,39-7,30 (4H, m), 4,22-4,14 (2H, m), 3,24 (2H, t), 2,90 (2H, t), 2,40-2,29 (8H, m), 1,79-1,69 (2H, m), 1,68 -1,60 (2H, m), 1,48-1,35 (4H, m).

- 20 **Ejemplo 13.1** Ácido 7-(2-(piridin-4-il)-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Etapa 1: 7-(2-bromo-3-cloro-6-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

- 25 Se trató una disolución de 2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona (compuesto intermedio J) (3,2 g 14,86 mmoles) y 7-bromoheptanoato de metilo (7,05 g, 29,7 mmol) en DMF (75 mL) bajo atmósfera de nitrógeno con carbonato de potasio (10,27 g, 74,3 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-60% de EtOAc/isohexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 4,91 min; [M+H]⁺ 418/420, Método 10minLC_v003.

- 30 Etapa 2: 7-(2-bromo-3-cloro-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

- 35 Se trató lentamente una solución de 7-(2-bromo-3-cloro-6-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 1) (1,0 g, 2,388 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C con complejo de borano tetrahidrofurano 1 M (11,94 mL, 11,94 mmol) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se la trató con complejo de borano tetrahidrofurano (2,4 mL, 2,4 mmol). Una vez que se completó la adición, se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos y luego a TA. La mezcla se enfrió en hielo y se trató cuidadosamente con MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evaporó al vacío para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 4,91 min; [M+H]⁺ 418/420, Método 10minLC_v003.

- 40 Etapa 3: 7-(3-cloro-2-(piridin-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

Se desgasificó una mezcla de 7-(2-bromo-3-cloro-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 2) (100 mg, 0,247 mmol) y carbonato de potasio (102 mg, 0,741 mmol) en dioxano (2 mL) mediante burbujeo nitrógeno (x3). Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (28,6 mg, 0,025 mmol) y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo nitrógeno (x3). La mezcla se calentó a 150°C durante 2 horas usando irradiación con microondas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío hasta un aceite pálido. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 20-100% EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente;

LC-MS: Tr = 1,08 min; [M+H]⁺ 403, Método 10minLC_v003.

Etapa 4: 7-(2-(piridin-4-il)-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

Se desgasificó una mezcla de 7-(3-cloro-2-(piridin-4-il)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 3) (58 mg, 0,144 mmol), ácido p-tolilborónico (39,1 mg, 0,288 mmol) y carbonato de potasio (59,7 mg, 0,432 mmol) en dioxano (2 mL) mediante burbujeo de nitrógeno de (x3). Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (33,3 mg, 0,029 mmol) y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno (x3). La mezcla se calentó a 150°C durante 2 horas usando irradiación con microondas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 50-100% de EtOAc en isohexano seguido por 5-10% de THF en DCM. Las fracciones se evaporaron al vacío y el residuo se purificó mediante intercambio iónico usando un cartucho SCX-2, de Isolute cargando y lavando con metanol y eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 4,27 minutos; [M+H]⁺ 459, Método 10minLC_v003.

Etapa 5: Ácido 7-(2-(piridin-4-il)-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

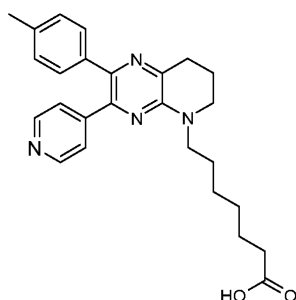
Se trató una solución de 7-(2-(piridin-4-il)-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 4) (65 mg, 0,142 mmol) en THF (3 mL) y agua (1 mL) con LiOH (33,9 mg, 1,417 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua y se lavó con EtOAc (x2). La fase acuosa se acidificó (HCl 1N, pH ~5) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío a una goma amarilla que se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 3,48 min; [M+H]⁺ 431, Método 10minLC_v003.

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8,41 (2 H, d), 7,42 (2 H, m), 7,30 (2 H, d), 7,12 (2 H, d), 3,69 (2 H, t), 3,50 (2 H, t), 3,01 (2 H, t), 2,39-2,29 (5 H, m), 2,11 (2 H, m), 1,71-1,60 (4 H, m), 1,43-1,35 (4H, m).

Ejemplo 13.2

Ácido 7-(3-(piridin-4-il)-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



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

Se desgasificó una mezcla de 7-(2-bromo-3-cloro-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (Ejemplo 13.1 etapa 2) (50 mg, 0,124 mmol), ácido p-tolilborónico (16,80 mg, 0,124 mmol), carbonato de potasio (51,2 mg, 0,371 mmol) en dioxano (2 mL) mediante burbujeo de nitrógeno (x3). Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (14,28 mg, 0,012 mmol) y se desgasificó la mezcla mediante burbujeo de nitrógeno (x3). La mezcla de reacción se calentó usando radiación de microondas a 150°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 10-50% de EtOAc en isohexano para proporcionar una mezcla (3:1) de 7-(3-cloro-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo y 7-(2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-pirido[2,3-b]pirazin-5(6H)heptanoato (Ejemplo 13.1, etapa 2).

LC-MS: Tr = 6,05 min; [M+H]⁺ 416/418, Método 10minLC_v003.

Etapa 2: 7-(3-(piridin-4-il)-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

Se desgasificó una mezcla (3:1) de 7-(3-cloro-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (Ejemplo 13.2, etapa 1) (30 mg, 0,072 mmol) y 7-(2-bromo-3-cloro-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (Ejemplo 13.1, Etapa 2) (10 mg, 0,025 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridina (39,4 mg, 0,192 mmol) y carbonato potásico (39,9 mg, 0,288 mmol) en dioxano (2 mL) se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno (x3). Se añadió Pd (Ph₃P)₄ (22,22 mg, 0,019 mmol) y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno (x3). La mezcla de reacción se calentó usando radiación de microondas a 150°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío. El material crudo se purificó mediante intercambio iónico [SCX-2 Isolute lavando con MeOH y eluyendo con NH₃M 2 M en MeOH] para proporcionar un residuo marrón. El residuo crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano seguido de 10% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,18 min; [M+H]⁺ 459, Método 2minLC_v003.

Etapa 3: Ácido 7-(3-(piridin-4-il)-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

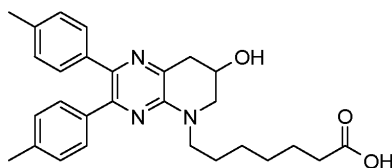
Se trató una solución de 7-(3-(piridin-4-il)-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 2) (15 mg, 0,033 mmol) en THF (2 mL) y agua (1 mL) con LiOH (7,83 mg, 0,327 mmol) y se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se acidificó (HCl 1N, pH ~ 5) y se extrajo con DCM (x3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío hasta una goma amarilla que se trituró con éter y se secó al vacío a 40°C durante 2,5 horas para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,03 min; [M+H]⁺ 431, Método 2minLC_v003.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8,53 (2 H, d), 7,53 (2 H, d), 7,21 (2 H, d), 7,10 (2 H, d), 3,66-3,60 (2 H, m), 3,52-3,46 (2 H, m), 3,03 (2 H, t), 2,36-2,28 (5 H, m), 2,15-2,08 (2 H, m), 1,73-1,60 (4 H, m), 1,42 (4 H, m).

Ejemplos 14.1 y 14.2

Enantiómero 1 y Enantiómero 2 del ácido 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Etapa 1: 7-(2,3-dip-tolilpirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

A una solución de 2,3-dip-tolil-5,6-dihidropirido[2,3-b]pirazina (Ejemplo 8.2 etapa 1) (3,88 g, 12,38 mmol) en DCE (70 mL) se le añadió 7-oxoheptanoato de metilo (6,40 g, 37,1 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (10,4 g, 49,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano, seguido por purificación adicional utilizando cromatografía de fase inversa eluyendo con MeCN/agua (TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,46 min; [M+H]⁺ 470,5, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: rac-7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

Se añadió gota a gota una solución de BH₃.THF 1M en THF (3,66 mL, 3,66 mmol) a 7-(2,3-diptolilpirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (Etapa 1) (1,145 g, 2,438 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se enfrió a 0-5°C usando un baño de hielo. La mezcla se trató con H₂O₂ al 35% (1,067 mL, 12,19 mmol) seguido de NaOH 2 M (6,10 mL, 12,19 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano, seguido de purificación adicional por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,37 min; [M+H]⁺ 488,6, Método 2minLC_v003.

Etapa 3: Enantiómero 1 y enantiómero 2 de 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

La separación quiral de rac-7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 2) usando cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó los enantiómeros individuales:

Detalles del método:

Columna:	Phenomenex LUX C ₂ 250 x 10 mm, 5 µm
Fase móvil:	45% de metanol + 0,1% de DEA/55% de CO ₂
Flujo:	10 mL/min
Detección:	UV @ 220 nm
Sistema:	Berger Minigram SFC ₂
Temp. de la columna:	35°C

- 5 Primer pico eluido: Tr = 3,73 min: Enantiómero 1 de 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo. LC-MS: Tr = 1,31 min; [M+H]⁺ 488,7, Método 2minLC_v003

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,33 (2H, m), 7,26-7,24 (2H, m), 7,09-7,07 (4H, m), 4,44 (1H, m ancho), 4,17-4,11 (2H, m), 3,79-3,61 (2H, m br), 3,61 (1 H, m complejo), 3,43 (1 H, m complejo), 3,28 (1 H, m), 3,11 (1 H, m), 2,36 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,28 (2H, m), 2,01 (1 H, m br), 1,70-1,51 (4H, m), 1,41 (4H, m), 1,27 (3H, m).

- 10 Segundo pico eluido; Tr = 4,71 min. Enantiómero 2 de 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo. LC-MS: Tr = 1,32 minutos; [M+H]⁺ 488,6, Método 2minLC_v003

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,09-7,06 (4H, m), 4,44 (1 H, m br), 4,14 (2H, q), 3,78-3,61 (2H, m complejo), 3,61 (1 H, m complejo), 3,43 (1 H, m complejo), 3,27 (1 H, m), 3,11 (1 H, m), 2,35 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,28 (2H, t), 2,02 (1 H, m br), 1,74-1,53 (4H, m), 1,41 (4H, m), 1,27 (3H, t).

15 Ejemplo 14.1

El enantiómero 1 del ácido 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

- 20 El Enantiómero 1 de 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 3) (5,6 Mg, 0,011 mmol) se disolvió en etanol (0,5 mL) y se añadió NaOH 2 M (0,023 mL, 0,046 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 2 M hasta que el pH fuera inferior a pH5. El disolvente volátil se eliminó por destilación. Al residuo se le añadió agua (10 mL) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite que se secó en una estufa de vacío a 40°C durante la noche;

LC-MS: Tr = 1,15 min; [M+H]⁺ 460,5, Método 2minLC_v003

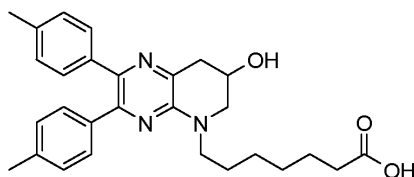
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,01-6,93 (4H, m), 4,33 (1 H, m br), 3,66-3,54 (2H, m), 3,51 (1

H, m complejo), 3,43 (1 H, m complejo), 3,17 (1 H, m), 3,01 (1 H, m), 2,25 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,23 (2H, m), 1,63-1,52

(4H, m), 1,36-1,29 (4H, m).

30 Ejemplo 14.2

El enantiómero 2 del ácido 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Se disolvió el Enantiómero 2 de 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 3) (5,6 mg, 0,011 mmol) en etanol (0,5 mL) y se añadió NaOH 2 M (0,023 mL, 0,046 mmol). La solución se

agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió NaOH 2 M (0,023 mL, 0,046 mmol) a la mezcla y la reacción se dejó agitar durante una hora más a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 2 M hasta que el pH fuera inferior a pH5. El disolvente volátil se eliminó por destilación. Al residuo se le añadió agua (10 mL) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite que se secó en una estufa de vacío a 40°C durante la noche;

LC-MS: Tr = 1,15 min; [M+H]⁺ 460,4, Método 2minLC_v003

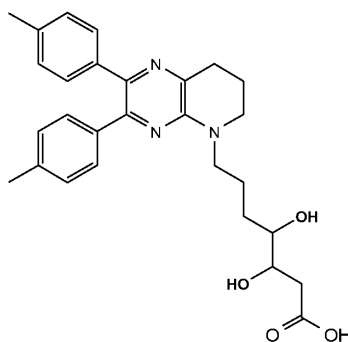
RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,11-7,03 (4H, m), 4,42 (1 H, m br), 3,77-3,62 (2H, m), 3,59 (1

H, m), 3,43 (1 H, m), 3,26 (1 H, m), 3,10 (1 H, m), 2,35 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,32 (2H, m), 1,75-1,58 (4H, m), 1,48-1,35

(4H, m).

Ejemplo 15.1

Ácido rac-7-(2,3-Dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)-3,4-dihidroxiheptanoico



Etapas 1: (E)-7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)hept-3-enoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio E) en forma análoga a (E)-7-(2, 3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hept-3-enoato de metilo (Ejemplo 10.1 etapa 1 y etapa 2).

LC-MS: Tr = 1,32 min; [M+H]⁺ 457,4, Método 2minLC_v003.

Etapas 2: rac-7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)-3,4-dihidroxiheptanoato de metilo

A cloruro de metiltributilamonio (141 mg, 0,597 mmol) (higroscópico) en diclorometano (5 mL) se le añadió permanganato potásico (94 mg, 0,597 mmol) y la solución púrpura se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de (E)-7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)hept-3-enoato de metilo (Etapas 1) (160 mg, 0,351 mmol) en diclorometano (1 mL). La solución se agitó a 0-5°C durante 2 h. Se añadió gota a gota metabisulfito de sodio (500 mg, 2,63 mmol) en agua (5 mL) a la mezcla de reacción. La suspensión púrpura se tornó en una suspensión blanca después de 15 minutos. La capa orgánica se separó de la suspensión usando un cartucho separador de fases. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título; LC-MS: Tr = 1,12 min; [M+H]⁺ 490,5, Método 2minLC_v003.

Etapas 3 Ácido rac-7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)-3,4-dihidroxiheptanoico

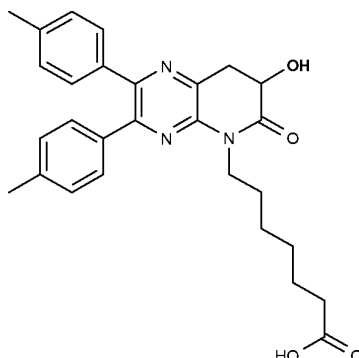
Al rac-7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)-3,4-dihidroxiheptanoato de metilo (Etapas 2) (30 mg, 0,061 mmol) en metanol (1 mL) se le añadió NaOH 2 M (0,061 mL, 0,123 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió HCl 2 M (0,061 mL) y la solución se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-15% de DCM/MeOH para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,04 min; [M+H]⁺ 476,5, Método 2minLC_v003.

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,23 (2H, d), 7,13 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,03 (2H, d), 3,32 (1 H, m obs), 3,68 (1 H, m), 3,58 (2H, m), 3,46 (2H, m), 2,89 (2H, t), 2,28 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,25 (1H, m), 2,12 (1H, m), 2,01 (2H, m), 1,76 (1H, m br), 1,59 (1H, m br), 1,47 (1H, m br), 1,29 (1H, m br).

Ejemplo 16.1

Ácido 7-(7-hidroxi-6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



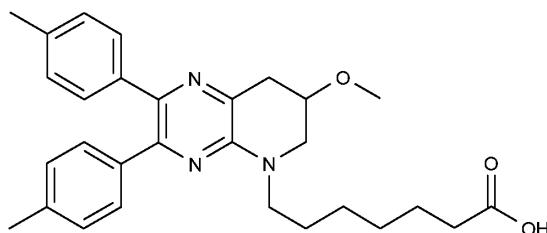
Se trató una solución de ácido 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico (Ejemplo 12.1) (100 mg, 0,219 mmol) en THF (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C, gota a gota con bis(trimetilsililamida) de litio 1M en THF (0,5 mL, 0,500 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora antes de añadir una solución de (+)-(8,8-diclorocamforilsulfonil)oxaziridina (78 mg, 0,262 mmol) en THF (2 mL). La solución resultante se agitó a -78°C durante 60 minutos. Se retiró el enfriamiento y la mezcla se dejó calentar a aproximadamente -10°C. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a -78°C, se inactivó con NH₄Cl saturado (3 mL) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La solución amarilla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x2). La capa acuosa (pH ~ 9) se acidificó a pH ~ 2 con HCl 1M y se extrajo con DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar una goma amarilla. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 1% de MeOH /DCM seguido de 10% de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 0,84 min; [M+H]⁺ 474, Método 2minBajopH.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (1 H, d), 7,26 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,03 (4H, m), 4,44 (1 H, m), 4,20 (1 H, d), 4,02 (1H, m), 3,54 (1 H, m), 3,10 (1 H, m), 2,28 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,24 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,43 -1,25 (4H, m).

Ejemplo 17.1a y 17.1b

Enantiómero 1 y enantiómero 2 de ácido 7- (7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico



Etapla 1: rac-7-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo

Se trató rac-7-metoxi-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio K) (80 mg, 0,232 mmol) en DCE seco (4 mL) a TA bajo atmósfera de nitrógeno con DIPEA (0,044 mL, 0,255 mmol) seguido por 7-oxoheptanoato de etilo (80 mg, 0,463 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 10 minutos y se la trató con triacetoxiborohidruro de sodio (245 mg, 1,158 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 horas. Se añadió una porción adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (245 mg, 1,158 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 días. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con agua (x2). La porción orgánica se aisló usando un cartucho de separación de fases y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc/isohexano proporcionó el compuesto del título.

LC-MS: Tr = 1,43 min. MS: m/z 502 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003.

Etapla 2: Ácido rac-7-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

Se trató rac-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo (etapa 1) (139 mg, 0,277 mmol) en MeOH (1 mL) a TA se trató con NaOH 2 M (416 µl, 0,831 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 horas. Se añadió una porción adicional de NaOH 2 M (416 µl, 0,831 mmol), se agitó la mezcla de reacción a TA durante la

noche. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y la porción acuosa resultante se diluyó con agua (20 mL). El pH se ajustó a pH 1 usando HCl 2 M y la mezcla se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se aislaron usando un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc/isohexano seguido por 10% de MeOH en EtOAc proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: Tr =1,30 min. MS: m/z 474/475 [M+H]⁺; Método 2 minBajopH.

La separación quiral de la mezcla usando cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó los enantiómeros individuales:

Detalles del método:

- 10 Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 µm
 Fase móvil: 25% de metanol / 75% de CO₂
 Flujo: 10 mL / min
 Temp. de la columna: 35 ° C
 Detección: UV @ 220 nm
 15 Sistema: Berger Minigram SFC₂

Ejemplo 17.1a

Primer pico eluido; Tr = 3,71 min. Enantiómero 1 del ácido 7-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

LC-MS: Tr = 1,29 min. MS: m/z 474 [M+H]⁺; Método 2minBajopH

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,06 (4H, m), 3,91 (1 H, m), 3,74-3,62 (2H, m), 3,58 (1 H, m), 3,47 (3H, s), 3,43 (1 H, m), 3,24 (1 H, m), 3,13 (1 H, m), 2,34 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,29 (2H, m), 1,70-1,55(4H, m), 1,41 (4H, m).

Ejemplo 17.1b

- 25 Segundo pico eluido; Tr = 4.69 min Enantiómero 2 del ácido 7-(7-metox-2,3-dip-toll-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico

LC-MS: Tr = 1,29 min. MS: m/z 474 [M+H]⁺; Método 2minBajopH

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,06 (4H, m), 3,91 (1 H, m), 3,73-3,62 (2H, m), 3,58 (1 H, m), 3,47 (3H, s), 3,43 (1 H, m), 3,24 (1 H, m), 3,13 (1 H, m), 2,34 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,29 (2H, m), 1,71-1,55 (4H, m), 1,40

- 30 (4H, m)

Preparación de compuestos intermedios

Compuesto intermedio A

2,3-difenil-[1,8]naftiridina

- 35 Se calentó una suspensión que comprende 2-amino-piridin-3-carbaldehído (5 g, 40,9 mmol) y desoxibenzoína (8,03 g, 40,9 mmol) en piperidina (4,46 mL, 45,0 mmol) a 120°C durante la noche. La solución resultante se repartió entre DCM (200 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 150 mL), salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en isohexano para proporcionar del título del producto en forma de un sólido amarillo;

LC-MS: Tr = 1,41 min; [M+H]⁺ 283,1, Método 2minLC_v002.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (1H, dd), 8,56 (2H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,44 (2H, m), 7,34 (8H, m).

Compuesto intermedio B

6,7-Difenil-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naftiridina

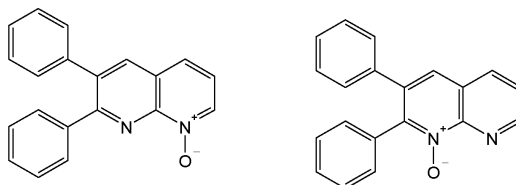
Se purgó una solución de 2,3-difenil-[1,8]naftiridina (compuesto intermedio A) (2 g, 7,08 mmol) en EtOH (50 mL) con N₂ y se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,754 g, 0,708 mmol). La mezcla de reacción se colocó bajo una

atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (material del filtro) y el catalizador se lavó con EtOAc (400 mL). El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco;

LC-MS: Tr = 1.33 min; $[M+H_2O]^+ = 303,3$, Método 2minLC_v001

5 NMR 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.3 (9H, m), 7.1 (2H, m), 6.7 (1H, s), 3.4 (2H, m), 2.7 (2H, t), 1.8 (2H, m)

Compuesto intermedio C



10 Se trató una solución de 2,3-difenil-[1,8]naftiridina (compuesto intermedio A) (5,3 g, 18,77 mmol) en DCM (60 mL) con peróxido de hidrógeno (6,58 mL, 75 mmol) y metiltrioxorenio (VII) (0,468 g, 1,878 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre DCM (250 mL) y agua (250 mL) y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La espuma amarilla resultante se secó al vacío a 40°C durante la noche para proporcionar una mezcla del compuesto del título. Esta mezcla se usó en bruto sin purificación adicional;

LC-MS: 2 picos: Tr = 1.31 min, 18%, $[M+H]^+ 299.2$; Tr = 1.36 min, 82%, $[M+H]^+ 299.2$, Método 2minLC_v002

15 Compuesto intermedio D

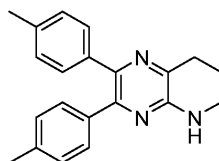
2,3-difenilpirido[3,2-b]pirazina

20 Se calentó una solución de bencilo (45,7 g, 217 mmol) y piridin-2,3-diamina (23,7 g, 217 mmol) en metanol (514 mL) y ácido acético (57 mL) a 160°C durante 10 minutos utilizando radiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió carbón activado (25 g) al residuo crudo en metanol (510 mL) y la suspensión se agitó a 60°C durante 1 h. La suspensión se filtró en caliente, se enfrió y después se agitó en un baño de hielo. El sólido se filtró, se lavó con metanol frío (50 mL) y se secó al vacío a 40°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales de color marrón pálido.

LC-MS Tr = 1,07 min; $[M+H]^+ 284$, Método A

Compuesto intermedio E

25 2,3-Dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



Etapla 1: 2,3-Dip-tolilpirido[2,3-b]pirazina

30 Se calentó una solución de 1,2-dipiltoliletano-1,2-diona (comercialmente disponible) (175 g, 733 mmol) y piridina-2,3-diamina (80 g, 733 mmol) en EtOH (1609 mL) y AcOH (179 mL) se calentó a reflujo (baño a 85°C) durante 1,5 horas. La mezcla se dejó enfriar y se concentró al vacío. El material crudo se disolvió en DCM (500 mL) y se filtró a través de sílice para eliminar las impurezas de línea de base. La sílice se lavó con EtOAc (2 L). Las capas de filtrado combinadas se concentraron al vacío para producir un sólido marrón. El material se trituró en TBME/heptano 1:1 (300 mL). El sólido se retiró por filtración y se lavó con TBME/heptano 1:1 (200 mL) antes de secar a TA durante 2 días para producir el compuesto del título en forma de una sal de AcOH (1 eq.).

35 HPLC (Agilent 1200), Tr = 5,37 min, Método B.

Etapla 2: 2,3-Dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

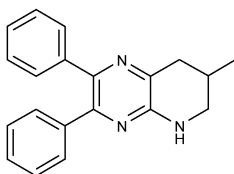
40 Se trató una solución de 2,3-dip-tolilpirido[2,3-b]pirazina (etapa 1) (181 g, 487 mmol) en EtOH/THF (1:2, 2100 mL) con paladio al 10% sobre carbono (30 g, 28,8 mmol) y se colocó la mezcla de reacción a 0,1 bar de hidrógeno a TA. Después de 2 días y 4 días respectivamente, se añadieron lotes adicionales de paladio al 10% sobre carbono (10 g, 9,6 mmol, dos veces) junto con Et_3N (85 mL, 706 mmol, dos veces). Después de 7 días en total, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo (material del filtro) y se lavó completamente con THF (2,5 L en porciones). El

filtrado se concentró al vacío para producir un sólido verde/amarillo. El sólido se trituro con TBME/heptano 1:1 (500 mL) y se filtró. El sólido se lavó con TBME/heptano 1:1 (200 mL) para producir un sólido amarillo pálido que se secó durante la noche para proporcionar el compuesto del título;

HPLC (Agilent 1200), Tr = 4,73 min, Método B.

5 Compuesto intermedio EA

7-Metil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

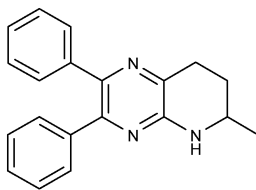


El compuesto del título se preparó a partir de 5-metil-piridin-2,3-diamina y bencilo en forma análoga al compuesto intermedio E;

10 LC-MS: Tr =1,21 min; [M+H]⁺ 302, Método 2minLC_v003

Compuesto intermedio EB

6-etil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

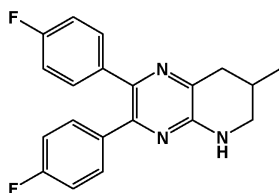


15 El compuesto del título se preparó a partir de 6-metil-piridin-2,3-diamina-bencilo en forma análoga al compuesto intermedio E;

LC-MS: Tr =1,12 min; [M+H]⁺ 302, Método 2minLC_v003

Compuesto intermedio EC

2,3-bis(4-fluorofenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



20 El compuesto del título se preparó a partir de 5-metilpiridin-2,3-diamina y 1,2-bis(4-fluorofenil)etano-1,2-diona en forma análoga al compuesto intermedio E;

LC-MS: Tr =1,15 min; [M+H]⁺ 338, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio ED

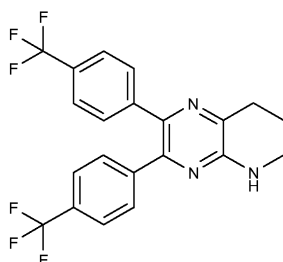
2,3-Bis(4-fluorofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

25 El compuesto del título se preparó a partir de 6-metilpiridin-2,3-diamina y 1,2-bis(4-fluorofenil)etano-1,2-diona en forma análoga al compuesto intermedio E;

LC-MS: Tr =1,17 min; [M+H]⁺ 338, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio EE

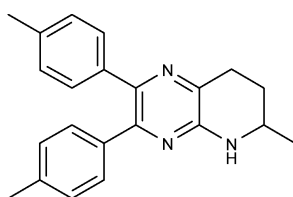
2,3-Bis(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



El compuesto del título se preparó a partir de 1,2-bis(4-(trifluorometil)fenil)etano-1,2-diona (este se puede preparar de acuerdo con el procedimiento de Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17 (21), 5825-5830) y piridin-2,3-diamina en forma análoga al compuesto intermedio E; LC-MS: Tr =1,39 min; $[M+H]^+$ 424, Método 2minLC_v003.

5 Compuesto intermedio EF

6-Metil-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

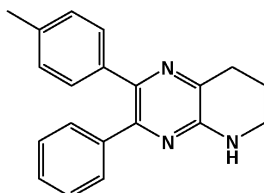


El compuesto del título se preparó en forma análoga al compuesto intermedio E sustituyendo piridina-2,3-diamina por 6-metil-piridin-2,3-diamina;

10 LC-MS: Tr =1,17 min; $[M+H]^+$ 330, Método 2minLC_v003

Compuesto intermedio F

3-fenil-2-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



Etapla 1: Pirido[3,2-b]pirazin-2,3(1H,4H)-diona

15 Se calentó a 120°C una suspensión agitada de 2,3-diaminopiridina (75 g, 687 mmol) en oxalato de dietilo (291 mL, 2131 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Después de 1 h, el etanol se separó de la mezcla de reacción por destilación y la temperatura se elevó a 160°C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con éter dietílico (200 mL). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora y el sólido se aisló por filtración y se secó en una estufa de vacío. El sólido se suspendió en etanol (500 mL) y se sonicó durante 1 hora. La suspensión se filtró y se secó (horno de vacío durante la noche) para proporcionar el compuesto del título;

20

LC-MS: Tr = 0,29 min. MS: m/z 164 $[M+H]^+$; Método 2minLC_v003

Etapla 2: 2,3-Dicloropirido[3,2-b]pirazina

25 Se añadió $POCl_3$ (57,1 mL, 613 mmol) a pirido[3,2-b]pirazin-2,3(1H,4H)-diona (etapa 1) (20 g, 123 mmol) y la suspensión se calentó a 110°C durante 8 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se añadió gota a gota al agua agitada a TA, enfriando con hielo, si era necesario. La fase acuosa se basificó mediante la adición de una solución enfriada y saturada de $NaHCO_3$ (~4 L). La porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 2,5 L) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para producir un sólido. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 5%-70% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo;

30 LC-MS: Tr = 0,53 min. MS: m/z 200 $[M+H]^+$; Método 2minLC_30_v003

Etapla 3: 2-Cloro-3-fenilpirido[2,3-b]pirazina

Se trató 2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (etapa 2) (500 mg, 2,5 mmol) en dioxano seco (10 mL) bajo atmósfera de

5 nitrógeno con ácido fenilborónico (305 mg, 2,5 mmol) carbonato de potasio (691 mg, 5 mmol) en agua (0,5 mL) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (144 mg, 0,125 mmol). La mezcla resultante se calentó usando radiación de microondas a 100°C durante 1 hora. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido;

LC-MS: Tr 1,03 min. MS: m/z 242/244 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,2 (1H, m), 8,6 (1H, dd), 8,0 (1H, m), 7,9 (2H, m), 7,6 (3H, m)

Etapas 4: 3-fenil-2-p-tolilpirido[2,3-b]pirazina

10 Se trató 2-cloro-3-fenilpirido[2,3-b]pirazina (etapa 3) (175 mg, 0,724 mmol) en dioxano seco (4 mL) bajo atmósfera de nitrógeno con ácido p-tolilborónico (108 mg, 0,797 mmol), carbonato de potasio (200 mg, 1,448 mmol) en agua (0,5 mL) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (41,8 mg, 0,036 mmol). La mezcla resultante se calentó usando radiación de microondas a 150°C durante 1 hora. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo;

LC-MS; Tr = 1,19 min. MS: m/z 298 [M+H]⁺; Método 2minLC_v003

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,2 (1H, m), 8,6 (1H, dd), 7,9 (1H, m), 7,55 (2H, d), 7,2 (2H, d), 2,3 (3H, s).

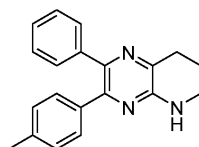
Etapas 5: 3-Fenil-2-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

20 Se trató 3-fenil-2-p-tolilpirido[2,3-b]pirazina (etapa 4) (179 mg, 0,602 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno en MeOH seco (5 mL) con formiato de amonio (190 mg, 3,01 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (64,1 mg, 0,060 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de Celite® (material del filtro) y el catalizador se lavó con MeOH y MeOH/DCM (1:1). El filtrado se concentró al vacío y se disolvió en DCM (50 mL). La solución se lavó con agua (x2) y salmuera (x1). La porción orgánica resultante se hizo pasar a través de una columna de separación de fases y se concentró al vacío para producir el compuesto del título;

LC-MS; Tr 1,08 min. MS: m/z 303 [M+H]⁺ Método 2minLC_v003

Compuesto intermedio FA

2-Fenil-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



Etapas 1: 2-Cloro-3-p-tolil-pirido[2,3-b]pirazina

35 Se desgasificó una mezcla de 2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio F, etapa 2) (5 g, 25 mmol), ácido p-tolilborónico (4,08 g, 30,0 mmol), triclorohexilfosfina (1,682 g, 6,00 mmol) y carbonato de cesio (16,29 g, 50,0 mmol) en dioxano seco (60 mL) mediante burbujeo de nitrógeno (x3). Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2,289 g, 2,5 mmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno (x3). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 16 horas ya temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc y se filtró a través de Celite® (material del filtro). Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-2% de THF/DCM para producir una mezcla de los productos mono y bis-arilados. Los materiales se purificaron de nuevo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-2% de THF/DCM para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; Tr = 1,13 min. MS: m/z 256/258 [M+H]⁺ Método 2minLC_v003

Etapas 2: 2-fenil-3-p-tolil-pirido[2,3-b]pirazina

45 Se desgasificó una mezcla de 2-cloro-3-p-tolil-pirido[2,3-b]pirazina (800 mg, 3,13 mmol), ácido fenilborónico (572 mg, 4,69 mmol) y K₂CO₃ (1297 mg, 9,39 mmol) en dioxano (10 mL) mediante burbujeo de nitrógeno (x3). Se añadió PdCl₂ (dppf) (229 mg, 0,313 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno (x3). La mezcla resultante se calentó usando radiación de microondas a 150°C durante 2 horas. Se añadió PdCl₂ (dppf) (229 mg, 0,313 mmol) y la mezcla se calentó usando radiación de microondas a 150°C durante 2 horas. Después de

enfriar a TA, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc, y se filtró a través de Celite® (material del filtro). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 2-5% de THF/DCM para producir una goma contaminada. El material se purificó nuevamente mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-60% de EtOAc/isohehexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; Tr = 3,93 min. MS: m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Método 10 minLC_v003

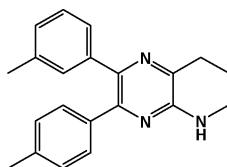
Etapa 3: 2-fenil-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

Se trató 2-fenil-3-p-tolil-pirido[2,3-b]pirazina (1,07 g, 3,60 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno en MeOH seco (10 mL) con formiato de amonio (2,269 g, 36,0 mmol) e hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (200 mg, 0,142 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró a través de Celite® (material del filtro) y el catalizador se lavó con MeOH seguido de DCM. El filtrado se concentró al vacío para producir un sólido que se trituró con MeOH. El sólido resultante se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; Tr = 1,04 min. MS: m/z 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Método 2minLC_v003

Compuesto intermedio FB

2-m-Tolil-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



El compuesto del título se preparó en forma análoga al compuesto intermedio FA sustituyendo el ácido fenilborónico por ácido m-tolilborónico;

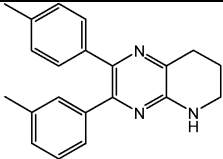
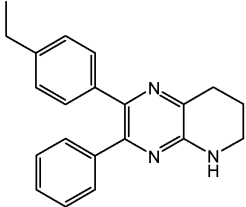
LC-MS; Tr = 1,10 min. MS: m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$, Método 2minLC_v003

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,2 (3H, m), 7,05-7,0 (5H, m br), 6,9 (1 H, m), 3,35 (2H, m), 2,9 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,95 (2H, m).

Los compuestos intermedios de la siguiente tabla (Tabla 9) se prepararon en forma análoga al compuesto intermedio F a partir de 2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio F etapa 2) y el ácido borónico apropiado

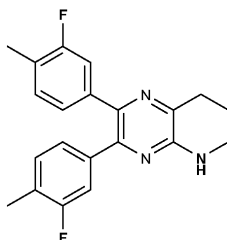
Tabla 9

Int.	Estructura	Nombre	$[\text{M}+\text{H}]^+/\text{RMN}$
FC		2-(2,3-dihydrobenzofuran-7-il)-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina	LC-MS Tr = 1,03 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344, Método 2minLC_v003.
FD		2-fenil-3-o-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina	LC-MS Tr = 1,02 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302, Método 2minLC_v003.
FE		3-(4-etilfenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina	LC-MS Tr = 1,12 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316, Método 2minLC_v003.

FF		3-m-tolil-2-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina	LC-MS Tr = 1,09 min; [M+H] ⁺ 316, Método 2minLC_v003.
FG		2-(4-etilfenil)-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina	LC-MS Tr = 1,12 min; [M+H] ⁺ 316, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio G

2,3-bis(3-fluoro-4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



5 Etapa 1: 2,3-bis (3-fluoro-4-metilfenil)pirido[2,3-b]pirazina

Se desgasificó una suspensión de 2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio F, etapa 2) (500 mg, 2,500 mmol), ácido 3-fluoro-4-metilfenilborónico (847 mg, 5,50 mmol), Tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (173 mg, 0,150 mmol) y carbonato de potasio (1520 mg, 11,00 mmol) en dioxano (20 mL) mediante burbujeo de nitrógeno (x3). La mezcla de reacción se calentó usando radiación de microondas bajo atmósfera de nitrógeno a 150°C durante 4 h. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-3% de THF en DCM para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; Tr 1,28 min MS m/z 348 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003

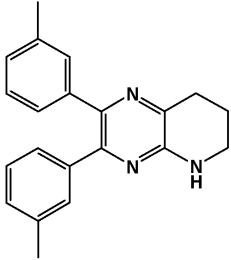
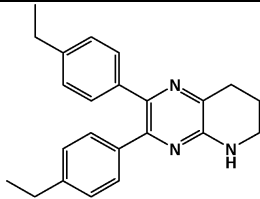
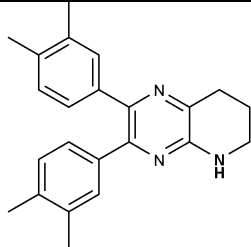
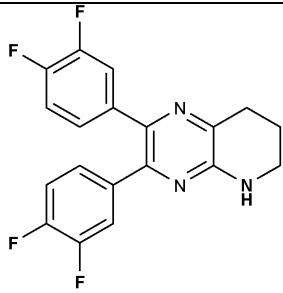
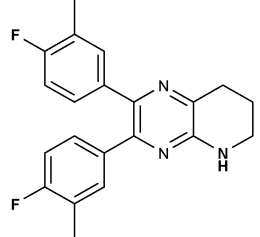
Etapa 2: 2,3-bis(3-fluoro-4-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

Se añadió a Pd(OH)₂ (20% sobre carbono, 50% de agua) (30 mg, 0,214 mmol) y formiato de amonio (557 mg, 8,84 mmol) una solución de 2,3-bis-4-metilfenil)pirido[2,3-b]pirazina (etapa 1) (307 mg, 0,884 mmol) en MeOH (3 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió una porción adicional de Pd(OH)₂ (20% sobre carbono, 50% de agua) (30 mg, 0,214 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material del filtro) y se lavó con MeOH y EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo;

LC-MS; Tr 1,07 min MS m/z 352 [M+H]⁺, Método 2minLC_v003

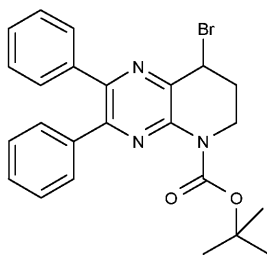
Los compuestos intermedios de la siguiente tabla (Tabla 10) se prepararon en forma análoga al compuesto intermedio G a partir de 2,3-dicloropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio F, etapa 2) y el ácido borónico apropiado.

Tabla 10

Int.	Estructura	Nombre	[M+H] ⁺ /RMN
GA		2,3-bis(4-tolil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]-pirazina	LC-MS Tr = 1,15 min; [M+H] ⁺ 316, Método 2minLC_v003.
GB		2,3-bis(4-etilfenil) -5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]-pirazina	LC-MS Tr = 1,29 min; [M+H] ⁺ 343, Método 2minLC_v003.
GC		2,3-bis(3,4-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-b]pirazina	LC-MS Tr = 1,21 min; [M+H] ⁺ 344/345, Método 2minLC_v003.
GD		2,3-bis(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-b]pirazina	LC-MS Tr = 1,04 min; [M+H] ⁺ 360, Método 2minLC_30_v003.
GE		2,3-bis(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b] pirazina	LC-MS Tr = 1,16 min; [M+H] ⁺ 352/353, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio H

8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo



Etapla 1: 2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

Se trató 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina (Ejemplo 4.1 etapa 1) (5 g, 17,40 mmol) en THF (75 mL) con di-carbonato de terc-butilo (4,85 mL, 20,88 mmol) y DMAP (0,425 g, 3,48 mmol) y se agitó durante 5 h a TA. Se añadieron otros 0,2 equivalentes de DMAP y la mezcla se agitó durante 5 días a TA. La mezcla se añadió al agua y se extrajo con EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto se lavó con HCl 0,1 M y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío proporcionando el compuesto del título;

LC-MS; $\text{Tr} = 1,43$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$, 389, Método 2minLC_v003.

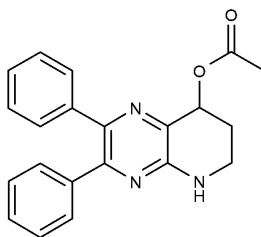
Etapla 2: 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de (2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc -butilo (etapa 1) (25 g, 64,5 mmol) en tetracloruro de carbono (645 mL) a TA bajo atmósfera de N_2 se le añadió NBS (13,78 g, 77 mmol) seguido directamente de peróxido de lauroilo (0,257 g, 0,645 mmol) y la solución se calentó a 60°C durante 4 h 15 min. La mezcla se filtró a través de papel de filtro y el filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (300 mL), Na_2SO_3 2 M (300 mL) y Salmuera saturada (300 mL). La solución se secó sobre MgSO_4 y se filtró, lavando el lecho de MgSO_4 con DCM (100 mL). El disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se disolvió en éter dietílico (300 mL) y se dejó reposar a temperatura ambiente y se colocó en un refrigerador durante la noche. El sólido cristalino resultante se aisló por decantación de los licores madre. Los cristales se lavaron con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título. Se obtuvo más producto por cromatografía de las aguas madres eluyendo con isohexano/EtOAc para proporcionar el producto del título;

LC-MS; $\text{Tr} = 1,50$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$, 468, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio HA

2,3-Difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo



Etapla 1: 8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto intermedio H) (200 mg, 0,429 mmol) en DCM (8 mL) se le añadió acetato de plata (143 mg, 0,858 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite® (material del filtro) y se lavó con DCM (20 mL). El filtrado se concentró luego al vacío para producir el compuesto del título;

LC-MS; $\text{Tr} = 1,54$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$, 446, Método 2minLC_v003.

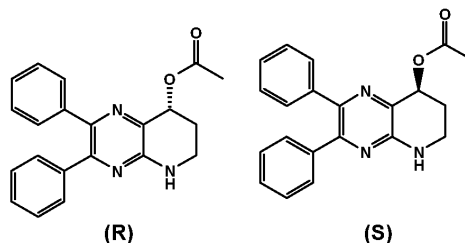
Etapla 2: Acetato de 2,3-Difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo

Se dejó agitando una solución de 8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (Etapla 1) (190 mg, 0,426 mmol) en HCl 4M en dioxano (seco) (2,665 mL, 10,66 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; $\text{Tr} = 1,32$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346, Método 2minLC_v003.

Compuestos intermedios HBR y HBS

Acetato de (R)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo (compuesto intermedio HBR) y acetato de (S)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo (compuesto intermedio HBS)



- 5 Etapa 1: (R)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo y (S)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo. Se purificó 8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto intermedio HA etapa 1) mediante SFC en las condiciones detalladas a continuación para proporcionar los siguientes compuestos:

	Columna:	Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 μ m
10	Fase móvil:	10% de isopropanol/90% de CO ₂
	Flujo:	10 mL/min
	Detección:	UV @ 220 nm

Primer pico eluido: Tr = 4,36 min: (R)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazini-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

- 15 Segundo pico eluido: Tr = 6,76 min: (S)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazini-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

Etapa 2: Acetato de (R)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo y acetato de (S)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo

- 20 Se dejó agitando una solución de (R)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (62 mg, 0,139 mmol) en HCl 4M en dioxano (1,252 mL, 5,01 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir acetato de (R)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo (compuesto intermedio HBR) que se usó sin purificación adicional.

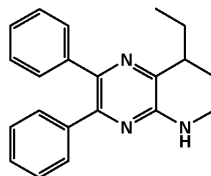
LC-MS; Tr = 0,94 min; [M+H]⁺ 346, Método 2minLC_v003.

- 25 De forma similar, se preparó acetato de (S)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo (compuesto intermedio HBS) a partir de (S)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo;

LC-MS; Tr = 0,94 min; [M+H]⁺ 346, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio HC

Rac-8-etil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



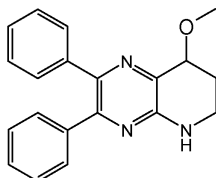
- 30 A una mezcla que comprende 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto intermedio H) (200 mg, 0,429 mmol) y nitrato de plata (0,728 mg, 4,29 μ mol) en éter dietílico (4 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a TA se le añadió bromuro de etilmagnesio 1 M en THF (0,557 mL, 0,557 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron,
- 35 se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-30% de EtOAc / isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; Tr = 1,15 min; [M+H]⁺ 316, Método 2minLC_v003.

Otros análogos de este compuesto intermedio, por ejemplo, 8-ciclopropil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina, 8-isopropil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina y 8-metil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina fueron preparados usando un método similar al del compuesto intermedio HC sustituyendo el bromuro de etilmagnesio por el análogo de bromuro de alquilo o cicloalquilmagnesio apropiado.

5 Compuesto intermedio HD

8-Metoxi-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



Etapas 1: 8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

10 A una solución de 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto intermedio H) (200 mg, 0,429 mmol) en MeOH seco (8 mL, 198 mmol) se le añadió carbonato de plata (237 mg, 0,858 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2,5 horas bajo atmósfera de nitrógeno y luego se filtró a través de Celite® (material del filtro) lavando completamente con 25 mL de metanol. El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título;

LC-MS; Tr= 1,45 min; [M+H]⁺ 418, Método 2minLC_v003.

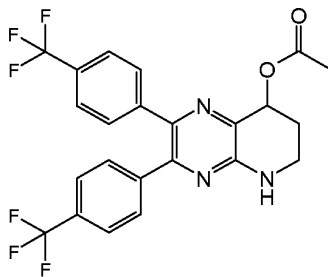
15 Etapas 2: 8-Metoxi-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

El compuesto del título se preparó a partir de 8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (etapa 1) en forma análoga al acetato de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo (compuesto intermedio HBR, etapa 2);

LC-MS; Tr= 1,17 min; [M+H]⁺ 318, Método 2minLC_v003.

20 Compuesto intermedio HE

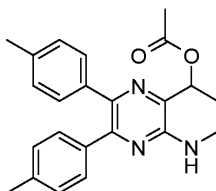
Acetato de 2,3-bis(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo



25 El compuesto del título se prepara en forma análoga al compuesto intermedio H sustituyendo 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-b]pirazina (Ejemplo 4.1 etapa 1) con 2,3-bis(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio EE); LC-MS Tr= 1,40 min; [M+H]⁺ 482, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio HF

Acetato de rac-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo



Etapas 1: 2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

30 A dicarbonato de di-terc-butilo (1,104 mL, 4,76 mmol) en THF (50 mL) se le añadió 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio E) (1 g, 3,17 mmol) seguido por 4-dimetilaminopiridina (0,039

g, 0,317 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; Tr= 1,49 min; [M+H]⁺ 416,3, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: rac-8-bromo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

- 5 A una solución agitada de 2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (etapa 1) (5,3 mg, 1,275 mmol) en cloroformo (10 mL) se le añadió N-bromosuccinimida (272 mg, 1,531 mmol) seguido de peróxido de lauroilo (50,8 mg, 0,128 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa

- 10 Etapa 3: rac-8-acetoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

A rac-8-bromo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (etapa 2) (220 mg, 0,445 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añadió acetato de plata (149 mg, 0,890 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material del filtro) y se lavó con DCM (20 mL). El filtrado se concentró entonces al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en isohexano para producir el compuesto del título;

15

LC-MS; Tr= 1,61 min; [M+H]⁺ 475,3, Método 2minLC_v003.

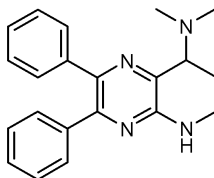
Etapa 4: Acetato de 2,3-acetato de 2,3-diitil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo

- 20 A rac-8-acetoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazino-5(6H)-carboxilato de terc-Butilo (etapa 3) (110 mg, 0,232 Mmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,089 mL, 1,161 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió carbonato de sodio acuoso saturado (2 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para producir el compuesto del título;

LC-MS; Tr = 1,60 min; [M+H]⁺ 374,6, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio HG

- 25 N,N-dimetil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-amina



Etapa 1: 8-(dimetilamino)-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

- 30 A una solución de 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto intermedio H) (500 mg, 1,072 mmol) en etanol (10 mL) se le añadió dimetilamina al 40% en agua (0,407 mL, 3,22 mmol) y la mezcla se dejó agitar bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. El disolvente se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc en isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; Tr= 1,13 min; [M+H]⁺ 431, Método 2minLC_v003.

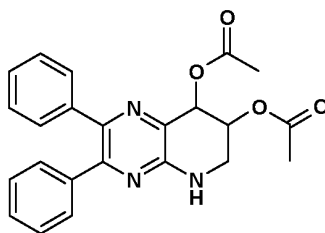
Etapa 2: N,N-dimetil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-amina

- 35 El compuesto del título se preparó a partir de 8-(dimetilamino)-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (etapa 1) en forma análoga al acetato de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-8-ilo (compuesto intermedio HA etapa 2);

LC-MS; Tr = 0,93 min; [M+H]⁺ 331, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio I

- 40 Diacetato de rac-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo



Etapa 1: 2,3-difenilpirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

5 Se trató una solución de 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (compuesto intermedio H) (5 g, 10,72 mmol) en DCM (250 mL) con DBU (1,939 mL, 12,87 mmol) y se agitó a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se eliminó el disolvente al vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc / isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; Tr = 1,45 min; [M+H]⁺ 386, Método 2minLC_v003.

Etapa 2: rac-7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

10 A una solución de cloruro de tributilmetilamonio (728 mg, 3,09 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió permanganato de potasio (488 mg, 3,09 mmol) en porciones durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con 700 mg (1,816 mmoles) de una solución de 2,3-difenilpirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (etapa 1) en DCM (8 mL). La reacción se dejó entonces agitar durante 2 horas más a 0-5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se
15 añadió gota a gota una solución de bisulfito sódico (1134 mg, 10,90 mmol) en agua (9 mL) a 0-5°C a la mezcla de reacción. La mezcla se filtró a través de Celite® (material del filtro) y se lavó con DCM (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para producir un sólido espumoso. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-90% de EtOAc / isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; Tr = 1,19 min; [M+H]⁺ 420, Método 2minLC_v003.

20 Etapa 3: rac-diacetato de rac-5-(terc-butoxicarbonil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo

Una mezcla que comprende el rac-7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (etapa 2) (230 mg, 0,548 mmol), anhídrido acético (155 µl, 1,645 mmol) y piridina (1064 µl, 13,16 mmol) se agitó a TA bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de permanecer a TA durante 2 días, la
25 mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 20-100% de EtOAc / isohexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; Tr = 1,39 min; [M+H]⁺ 504, Método 2minLC_v003.

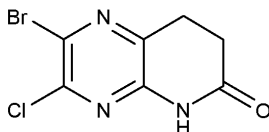
Etapa 4: Diacetato de rac-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo

30 Se agitó una solución de diacetato de rac-5-(terc-butoxicarbonil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazin-7,8-diilo (etapa 3) (190 mg, 0,377 mmol) en HCl 4 M en dioxano (2 mL, 8,00 mmol) a TA durante 30 minutos. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se disolvió en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-70% de EtOAc / isohexano para proporcionar el compuesto del título;

35 LC-MS; Tr = 1,21 min; [M+H]⁺ 404, Método 2minLC_v003.

Compuesto intermedio J

2-Bromo-3-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona



Etapa 1: 3,5-Dibromo-6-cloro-pirazin-2-ilamina

40 Se calentó a reflujo durante 20 horas una solución de 6-cloropirazin-2-amina (2 g, 15,44 mmol) y NBS (13,7 g, 77 mmol) en CHCl₃ (100 mL). La mezcla resultante se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM. Las

fracciones correspondientes se concentraron al vacío y el producto crudo se disolvió en EtOAc (~ 100 mL), se lavó con tiosulfato de sodio al 10% (2 x 100 mL), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío;

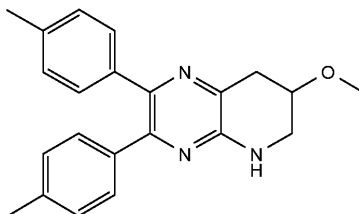
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,4-5,0 (2H, s br).

Etapa 2: 2-Bromo-3-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]pirazin-6-ona

- 5 Se trató una mezcla que comprende 3,5-dibromo-6-cloropirazin-2-amina (etapa 1) (1,0 g, 3,48 mmol) y cloruro de bis-trifenilfosfina paladio (II) (0,122 g, 0,174 mmol) en THF (15 mL) bajo atmósfera de nitrógeno con bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil) cinc (II) 0,5 M en THF (15,31 mL, 7,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una porción adicional de bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc (II) 0,5 M en THF (7,5 mL, 3,8 mmol) y se continuó agitando durante 1,5 horas. Se añadió más bromuro de (3-etoxi-3-oxopropil)cinc (II) 0,5 M en THF (3,8 mL, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 65 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL), la emulsión se filtró a través de Celite® (material del filtro). Las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc (~ 10 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.
- 10
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (1H, s br), 3,1-3,0, (2H, m), 2,75-2,65 (2H, m).

Compuesto intermedio K

rac-7-metoxi-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina



Etapa 1: 7-Cloro-2,3-dip-tolilpirido[2,3-b]pirazina

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 1,2-dip-toliletano-1,2-diona y 5-cloro-piridina-2,3-diamina en forma análoga a 2,3-dip-tolilpirido[2,3-b]pirazina (compuesto intermedio E etapa 1). El ácido acético no se utiliza en esta reacción.

Etapa 2: 7-Metoxi-2,3-dip-tolilpirido[2,3-b]pirazina

- 25 Se trató una mezcla que contenía 7-cloro-2,3-dip-tolilpirido[2,3-b]pirazina (836 mg, 2,417 mmol) en MeOH seco (10 mL) y DCM (5 mL) sometida a burbujeo con nitrógeno con sodio (278 mg, 12,09 mmol) en porciones. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió una porción adicional de sodio (278 mg, 12,09 mmol) y se continuó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a TA, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se añadió al agua. La mezcla se extrajo con DCM (x3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 10-40% de EtOAc / isohexano proporcionó el compuesto del título;
- 30

LC-MS: Tr = 1,31 min. MS: m/z 342 [M+H]⁺. Método 2minLC_v003

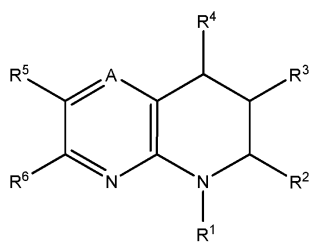
Etapa 3: rac-7-metoxi-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-b]pirazina

- 35 Se trató 7-metoxi-2,3-dip-tolilpirido[2,3-b]pirazina (94 mg, 0,275 mmol) en MeOH seco (4 mL) bajo atmósfera de nitrógeno con Pd al 10% sobre carbono (58,6 mg, 0,056 mmol). La suspensión se agitó a TA bajo una atmósfera de hidrógeno durante 32 horas. La mezcla resultante se cargó en una columna Celite® de 2,5 g usando MeOH y se enjuagó con MeOH:DCM 1:1. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (30 mL) y se lavó con agua (x2). La porción orgánica se aisló y el disolvente se separó al vacío para producir el compuesto del título;

LC-MS: Tr = 1,12 min. MS: m/z 346 [M+H]⁺. Método 2minLC_v003

Cláusulas del consistorio

- 40 Realización 1. Un compuesto representado por la Fórmula I



y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

A es N o CR';

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

- 5 R¹ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; o

R¹ es -X-Y; o

R¹ es -W-R⁷-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-X-Y; o

- 10 R¹ es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; o

R² es -X-Y; o

R² es -W-R⁷-X-Y; o

- 15 R² es -S(O)₂-W-X-Y;

R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

en donde o bien R¹ o R² debe ser -X-Y, -W-R⁷-X-Y, -S(O)₂-W-X-Y; o -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R³ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, OH, -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇;

- 20 R⁴ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, o cicloalquilo C₃-C₇;

R⁵ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; arilo C₆-C₁₄; - (alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros o -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

- 25 R⁶ es arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en donde el heteroarilo y heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

- 30 W es alquilenos C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

X es alquilenos C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

Y es carboxilo, alcocarbonilo, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹;

q es 0, 1 o 2;

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

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-

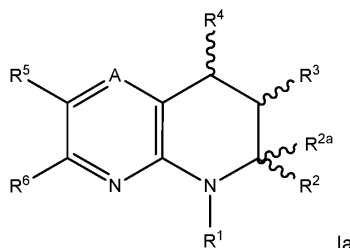
C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con alcoxi C₁-C₄, NR¹⁸(SO₂)R²¹, (SO₂)NR¹⁹R²¹, (SO₂)R²¹, NR¹⁸C(O)R²¹, C(O)NR¹⁹R²¹, NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²¹, NR¹⁸C(O)OR¹⁹, NR¹⁹R²¹, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, SR¹⁹, OR¹⁹, oxo, CN, NO₂, halógeno o un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

R¹⁸ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ (alquilo C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)-alquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-O-heterociclilo 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁-C₆ o C(O)N (alquilo C₁-C₆)₂; o

R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)O-alquilo C₁-C₆, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

Realización 2. Un compuesto representado por la Fórmula Ia



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A es N o CR';

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

R¹ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; o

R¹ es -X-Y; o

R¹ es -W-R⁷-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; o

R² es -X-Y; o

R² es -W-R⁷-X-Y; o

R² es -S(O)₂-W-X-Y;

R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

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

R^{2a} es hidrógeno; o

R² y R^{2a} considerados juntos son oxo;

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

5 R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

10 R⁵ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros o -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

R⁶ es arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en donde el heteroarilo y heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

W es alquilenlo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

15 X es alquilenlo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

Y es carboxilo, alcocicarbonilo, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹;

q es 0, 1 o 2;

20 R⁷ es una fracción divalente representada por -O-, -NHC(O)-, -CH₂=CH₂-, arilo-C₆-C₁₄-D-; Heterociclilo-de 3 a 14-D-miembros, en donde el heterociclilo contiene al 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 con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con 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 un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre 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 C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)-alquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-O-heterociclilo 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁-C₆ o C(O)N (alquilo C₁-C₆)₂; o

40 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)O-alquilo C₁-C₆, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

Realización 3. El compuesto de acuerdo con la realización 1 o 2, en el que

R¹ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', o R¹ es -X-Y; o R¹ es -W-R⁷-X-Y; o R¹ es -S(O)₂-W-X-Y o R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

50 R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, o OR'; R² es -X-Y; o R² es -W-R⁷-X-Y; o R² es -S(O)₂-W-X-Y; R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R^{2a} es hidrógeno; o

- R^2 y R^{2a} considerados juntos son oxo;
- R^3 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 5 R^4 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- en donde o bien R^1 o R^2 es $-X-Y$, $-W-R^7-X-Y$, $-S(O)_2-W-X-Y$; o $-S(O)_2-W-R^7-X-Y$;
- W es alquileo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;
- X es alquileo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;
- 10 Y es carboxilo, alcocarbonilo, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es alquilo C_1-C_4 o $-NR^{19}R^{21}$;
- q es 2;
- R' es H, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- R^7 es una fracción divalente representada por arilo- $C_6-C_{14}-D$; heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O; y
- 15 R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo C_1-C_8 .
- Realización 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en el que
- R^1 es $-X-Y$; o $-W-R^7-X-Y$;
- R^2 es H, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C_1-C_4 , OH, o OR' ;
- 20 R^3 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- R^4 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- W es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;
- X es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;
- 25 Y es $-C(O)OH$, $-C(O)R^x$, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es alquilo C_1-C_4 o $-NR^{19}R^{21}$;
- q es 2;
- R' es H, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 30 R^7 es una fracción divalente representada por arilo- $C_6-C_{14}-D$; heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, donde el heterociclilo contiene al 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 .
- Realización 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en el que
- R^1 es $-X-Y$; o $-W-R^7-X-Y$;
- R^2 es H, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- 35 R^3 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- R^4 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
- W es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;
- 40 X es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;
- Y es $-C(O)OH$, y;

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

Realización 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que

5 R^1 es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, $-(CH_2)_m-C(O)OR''$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR''$;

R^2 es H, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

10 R^4 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 o 3;

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

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

Realización 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en el que

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

R^2 es H, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

20 R^3 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 o 3;

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

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

Realización 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR''$;

30 R^2 es H, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

35 m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; y

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

Realización 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes, en el que

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR''$;

R^2 es H;

40 R^3 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R" es H; y

m es 4, 5 o 6.

5 Realización 10. El compuesto de acuerdo con la realización 1 o 2, en el que

R¹ es -X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

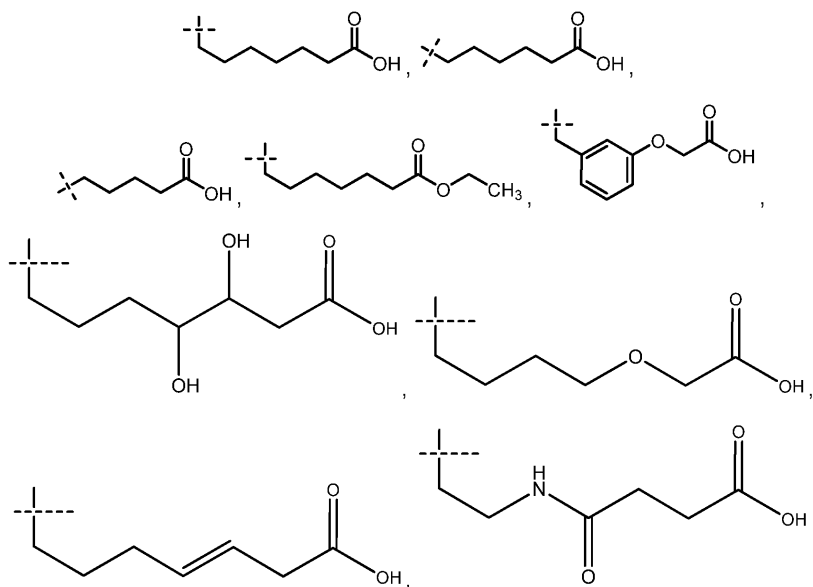
10 R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

X es alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

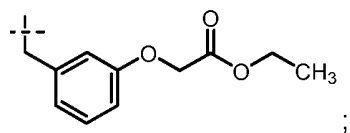
Y es -C(O)OH, -C(O)O-R^x, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄; y q es 2;

Realización 11. El compuesto según la realización 1 o 2, en el que

15 R¹ es

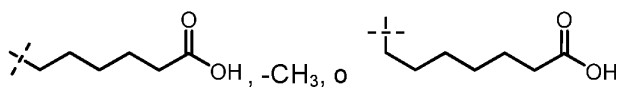


20 o



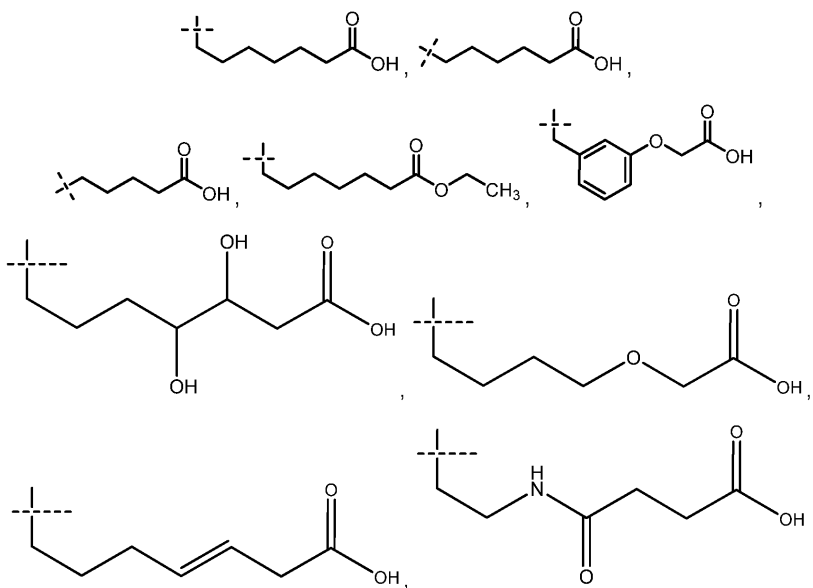
y

R² es H,

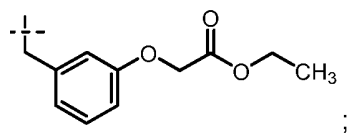
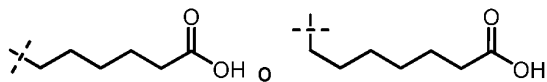


25 Realización 12. El compuesto de acuerdo con la realización 1 o 2, en el que

R¹ es H, -CH₃



5 0

 R^2 es

Realización 12.1. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que

10 R^2 y R^{2a} considerados juntos son oxo;

 R^1 es $-X-Y$;

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

15 R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

Y es -C(O)OH, -C(O)R^x, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄; y

q es 2;

Realización 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que

20 R⁵ es arilo C₆-C₁₄; -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, o -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el arilo heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z; y

25 R⁶ es arilo C₆-C₁₄; -(alquil C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en donde el heteroarilo y heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

Realización 14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que

R⁵ es arilo C₆-C₁₄; heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterocicilo de 5 a 6 miembros, en donde el heteroarilo y el heterocicilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterocicilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z; y

R⁶ es arilo C₆-C₁₄; heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Z.

Realización 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que

5 R⁵ es fenilo; 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, y

R⁶ es fenilo; 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo,

en donde el fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z.

Realización 16. El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 14, en el que

10 R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; NR¹⁹R²¹; C(O)OR¹⁹; C(O)R¹⁹; SR¹⁹; OR¹⁹; CN; NO₂; o halógeno; y R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; NR¹⁹R²¹; C(O)OR¹⁹; C(O)R¹⁹; SR¹⁹; OR¹⁹; CN; NO₂; o halógeno.

Realización 17. El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 14 o 16, en el que

R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; o halógeno; y

20 R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; o halógeno.

Realización 18. El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 14 o 16-17, en el que

25 R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₄, halógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

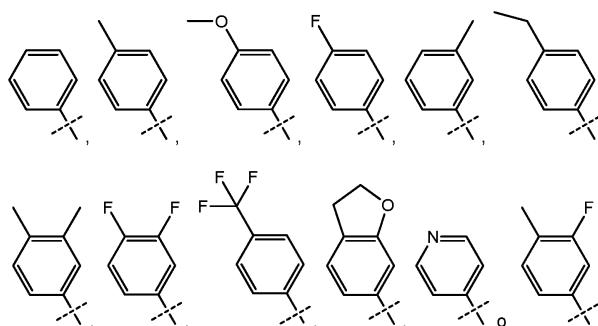
Realización 19. El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 14 o 16-18, en el que

R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido con metilo, trifluorometilo, metoxi o halógeno; y

30 R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con metilo, trifluorometilo, metoxi o halógeno.

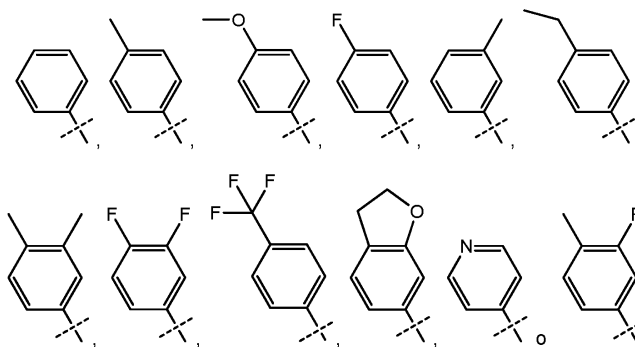
Realización 20. El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 13, en el que

R⁵ es

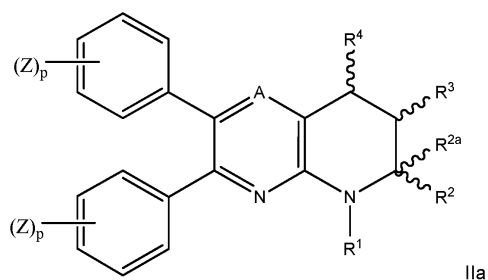


35 y

R⁶ es



Realización 21. El compuesto de acuerdo con la realización 1 o 2, representado por la Fórmula IIa



IIa

5 en donde,

R¹ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', o R¹ es -X-Y; o R¹ es -W-R⁷-X-Y; o R¹ es -S(O)₂-X-Y o R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, o OR'; -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; o

10 R² es -X-Y; o

R² es -W-R⁷-X-Y; o

R² es -S(O)₂-W-X-Y;

R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

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

15 R^{2a} es hidrógeno; o

R² y R^{2a} considerados juntos son oxo;

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

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

20 R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

W es alquileno C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

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

25 Y es -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

q es 2;

R' es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

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

5 Realización 22. El compuesto de acuerdo con la realización 21, en el que

R^1 es $-X-Y$; o $-W-R^7-X-Y$;

R^2 es H, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C_1-C_4 , OH, o OR^x ;

R^3 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

10 R^4 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

W es alquilenos C_1-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

X es alquilenos C_1-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

15 Y es $-C(O)OH$, $-C(O)OR^x$, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es alquilo C_1-C_4 o $-NR^{19}R^{21}$;

q es 2;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

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

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

Realización 23. El compuesto de acuerdo con la realización 21 o 22, en el que

R^1 es $-X-Y$; o $-W-R^7-X-Y$;

R^2 es H, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

25 R^3 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

W es alquilenos C_1-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

30 X es alquilenos C_1-C_8 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C_1-C_4 ;

Y es $-C(O)OH$;

p es 0, 1 o 2; y

R^7 es una fracción divalente representada por $-O-$, $-NHC(O)-$, $-CH_2=CH_2-$, arilo- $C_6-C_{14}-D-$; heterociclilo de 3 a 14 miembros- $D-$, donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde D es O.

35 Realización 24. El compuesto de acuerdo con la realización 21 a 23, en el que

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

R^2 es H, alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

40 R^4 es H, alcoxi C_1-C_4 , OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1 o 2;

R" es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

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

Realización 25. El compuesto de acuerdo con la realización 21 a 24, en el que

R¹ es -(CH₂)_m-C(O)OR", o -(CH₂)_m-R⁷-(CH₂)_n-C(O)OR";

R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

10 R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 o 3;

15 p es 0, 1 o 2;

R" es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

R⁷ es una fracción divalente representada por -fenilo-D-; o -piridilo-D, en donde D es O.

Realización 26. El compuesto de acuerdo con la realización 21 a 25, en el que

R¹ es -(CH₂)_m-C(O)OR";

20 R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

p es 0, 1 o 2;

R" es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Realización 27. El compuesto según la realización 21 a 26, en el que

R¹ es -(CH₂)_m-C(O)OR";

30 R² es H;

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

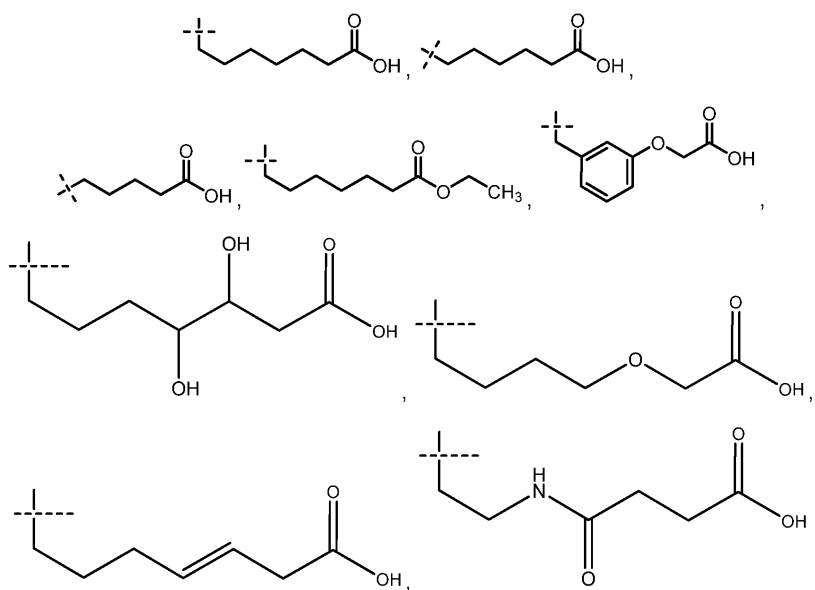
35 R" es H;

m es 4, 5 o 6; y

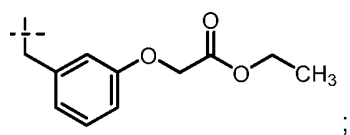
p es 0 o 1.

Realización 28. El compuesto de acuerdo con la realización 21 a 27, en el que

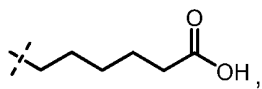
R¹ es



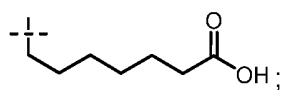
5 o



R² es H,



-CH₃, o



10

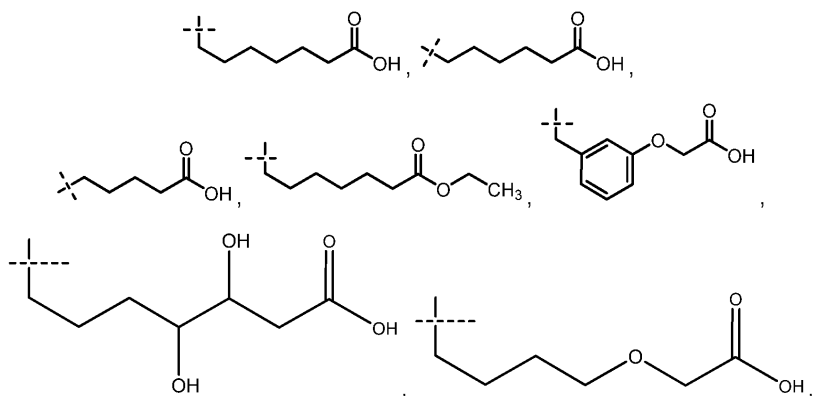
R" es H;

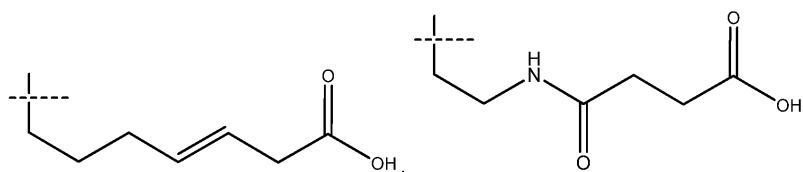
m es 4, 5 o 6; y

p es 0 o 1.

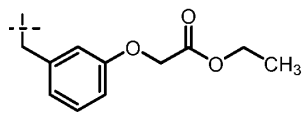
Realización 29. El compuesto según la realización 21 a 27, en el que

15 R¹ es H, -CH₃, R¹ es

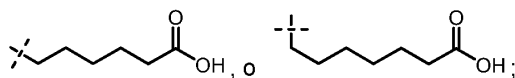




o



R² es



5

R" es H;

m es 4, 5 o 6; y

p es 0 o 1.

Realización 29.1. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en el que

10 R² y R^{2a} conjuntamente son oxo;

R¹ es -X-Y;

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

15 R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

Y es -C(O)OH, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄; y

q es 2.

Realización 29. El compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que

20 R³ y R⁴ son independientemente H, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, ciano o halógeno.

Realización 30. El compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que

R³ y R⁴ son independientemente H, OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ o halógeno.

Realización 31. El compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que

25 R³ y R⁴ son independientemente H, OH, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropilo, flúor, bromo o cloro.

Realización 32. El compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que

30 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con 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 un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

R¹⁸ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

35 R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ (alquilo C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y

5 halógeno; (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)-alquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-O-heterociclilo 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁-C₆ o C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂; o

10 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)O-alquilo C₁-C₆, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

Realización 33. El compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que

Z es independientemente OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, alcoxi C₁-C₄, NR¹⁹R²¹, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, SR¹⁹, OR¹⁹, CN, NO₂, o halógeno;

20 R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; o alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, en donde todos los alquilos están opcionalmente sustituidos con halógenos.

Realización 34. El compuesto de acuerdo con cualquier realización práctica, en el que

25 Z es independientemente OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, OR¹⁹, CN, o halógeno;

R¹⁹ es H; alquilo C₁-C₄; cicloalquilo C₃-C₆; o alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, en el que todos los alquilo están opcionalmente sustituidos con halógenos.

Realización 35. El compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que

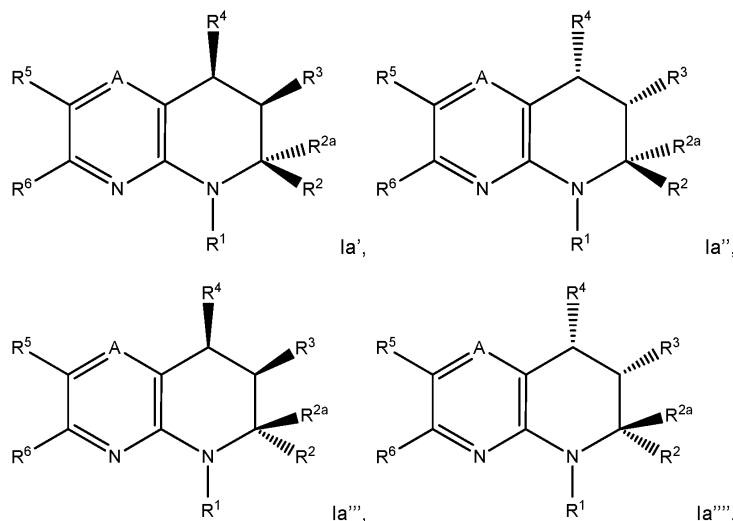
30 Z es independientemente, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄ o halógeno;

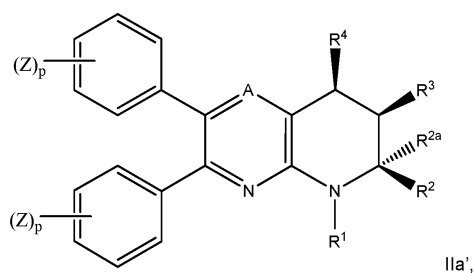
Realización 36. El compuesto de acuerdo con cualquier realización precedente, en el que A es N.

Realización 37. El compuesto de acuerdo con la realización 1 a 35, en el que A es CR'.

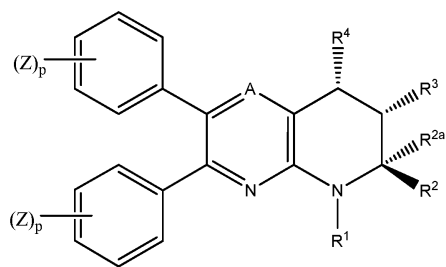
Realización 38. El compuesto de acuerdo con la realización 37, en el que R' es H.

35 Realización 39. El compuesto de acuerdo con las realizaciones 2 a 38, en el que la fórmula la tiene la siguiente estereoquímica:

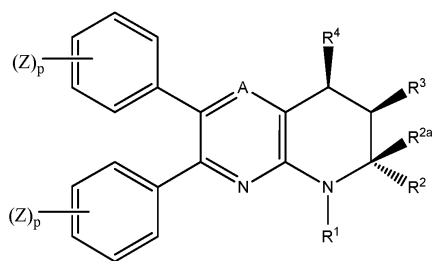




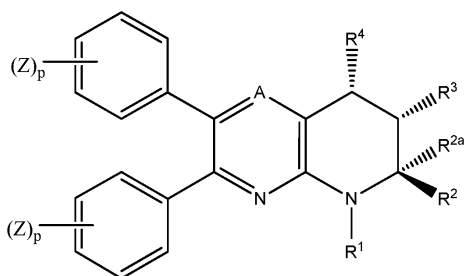
IIa',



IIa'',



IIa''', o



IIa'''.

- 5 Realización 40. El compuesto de acuerdo con la realización 2, el compuesto es
 Ácido 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico;
 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo;
 Ácido 2-(3-((6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil)fenoxi)acético;
 2-(3-((6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil)fenoxi)acetato de etilo;
- 10 Ácido 6-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)hexanoico;
 Enantiómero 1 del ácido 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoico;
 Enantiómero 2 del ácido 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoico;
 Enantiómero 1 del ácido 7-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-heptanoico;
 Enantiómero 2 del ácido 7-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-heptanoico;
- 15 Ácido rac-6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il)-hexanoico;
 Enantiómero 1 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 2 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;

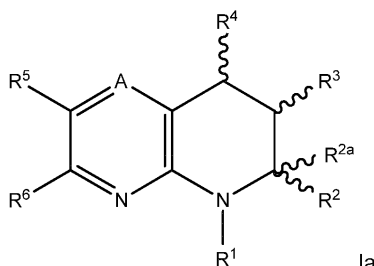
- Ácido 7-(2,3-bis(4-fluordelenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2,3-bis(4-metoxifenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 5 Enantiómero 1 del ácido 7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 2 del ácido 7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(6-Metil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(2,3-bis(4-fluordelenil)-7-metil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(2,3-bis(4-fluordelenil)-6-metil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 10 Ácido 7-(2,3-bis(4-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 1 del ácido 7-(6-metil-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 2 del ácido 7-(6-metil-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 6-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hexanoico;
 Ácido 5-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)pentanoico;
- 15 Ácido 7-(3-fenil-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2-fenil-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2-m-Tolil-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2-fenil-3-o-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2-(2,3-dihidrobenzdeluran-7-il)-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 20 Ácido 7-(3-(4-etilfenil)-2-fenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 7-(3-m-tolil-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo;
 Ácido 7-(3-m-tolil-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2-(4-etilfenil)-3-fenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2,3-bis(3-Fluoro-4-metilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 25 Ácido 7-(2,3-dim-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2,3-bis(4-etilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2,3-bis(3,4-dimetilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 7-(2,3-bis(3,4-difluordelenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoato de etilo;
 Ácido 7-(2,3-bis(3,4-difluordelenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 30 Ácido 7-(2,3-bis(4-fluoro-3-metilfenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(8-etil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(8-metil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(8-isopropil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(8-ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 35 Enantiómero 1 del ácido 7-(8-Ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 2 del ácido 7-(8-Ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(8-(dimetilamino)-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;

- Isómero 1 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Isómero 1 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido [2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido [2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 5 Ácido (R)-7-(8-Hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido (S)-7-(8-Hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(8-Hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(8-Metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 1 del ácido 7-(8-Metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 10 Enantiómero 2 del ácido 7-(8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(8-hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(8-hidroxi-2,3-bis(4-(trifluorometil) fenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hept-3-enoico;
 Ácido 8-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)octanoico;
- 15 Ácido 2-(4-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)butoxi)acético;
 Ácido 2-(3-((2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)metil)fenoxi)acético;
 Ácido 4-(2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)etilamino)-4-oxobutanoico;
 Ácido 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2-(piridin-4-il)-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 20 Ácido 7-(3-(piridin-4-il)-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 1 del ácido 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 2 del ácido 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido rac-7-(2,3-Dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)-3,4-dihidroxiheptanoico;
 Ácido 7-(7-Hidroxi-6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
- 25 Enantiómero 1 del ácido 7-(8-Hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 2 del ácido 7-(8-Hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 1 del ácido 7-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico; y
 Enantiómero 2 del ácido 7-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico.
- Realización 41. El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 38 representadas por el nombre:
- 30 Ácido 7-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2,3-bis(4-fluordelenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 7-(2,3-bis(4-metoxifenil)-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico;
 Ácido 6-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)hexanoico;
- 35 Ácido 5-(2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)pentanoico;
 Ácido 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico;
 7-(6,7-Difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo;

- Ácido rac-6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoico;
 Enantiómero 1 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 2 del ácido 7-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)heptanoico;
 Ácido 2-(3-((6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil)fenoxi)acético;
 5 2-(3-((6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil)fenoxi)acetato de etilo;
 Enantiómero 2 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico;
 Enantiómero 1 del ácido 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoico;
 Enantiómero 2 del ácido 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoico;
 Ácido 6-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)hexanoico; y
 10 Enantiómero 1 del ácido 7-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)heptanoico.
- Realización 42. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por la activación del receptor IP.
- 15 Realización 43. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediante la activación del receptor IP.
- Realización 44. El uso de acuerdo con la realización 43, en donde la enfermedad o trastorno es HAP, trastornos que necesitan terapia antiplaquetaria, aterosclerosis, asma, EPOC, hiperglicemia, enfermedad inflamatoria o enfermedades fibróticas.
- 20 Realización 45. El uso de acuerdo con la realización 43, en donde la enfermedad o trastorno es HAP, aterosclerosis, asma, EPOC, hiperglicemia o enfermedades fibróticas.
- Realización 46. El uso de acuerdo con la realización 43, en donde la enfermedad o trastorno es HAP, asma, EPOC o fibrosis quística.
- Realización 47. El uso de acuerdo con la realización 43, en donde la enfermedad o trastorno es HAP o EPOC.
- 25 Realización 48. El uso de acuerdo con la realización 43, en donde la enfermedad o trastorno es HAP o EPOC.
- Realización 49. El uso de acuerdo con la realización 43, en donde la enfermedad o trastorno es HAP.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula Ia



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

5 A es N o CR';

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

R¹ es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; o

R¹ es -X-Y; o

10 R¹ es -W-R⁷-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-X-Y; o

R¹ es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; o

15 R² es -X-Y; o

R² es -W-R⁷-X-Y; o

R² es -S(O)₂-W-X-Y;

R² es -S(O)₂-W-R⁷-X-Y;

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

20 R^{2a} es hidrógeno; o

R² y R^{2a} considerados juntos son oxo;

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

25 R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁵ es alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, OR', -NR¹⁹R²¹, CN o cicloalquilo C₃-C₇; alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros o -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en donde el grupo arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

30 R⁶ es arilo C₆-C₁₄; -(alquilo C₀-C₄)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquil C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en donde el heteroarilo y heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en donde el arilo, heteroarilo y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

W es alquilenos C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

35 X es alquilenos C₁-C₈ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

Y es carboxilo, alcocarbonilo, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹;

q es 0, 1 o 2;

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

- 5 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi C₁-C₆ sustituido opcionalmente con 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 un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S;

R¹⁸ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

- 15 R¹⁹ y R²¹ son cada uno independientemente H; alquilo C₁-C₈; cicloalquilo C₃-C₈; alcoxi C₁-C₄; alquilo C₁-C₄ (alquilo C₀-C₄)-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; (alquilo C₀-C₄)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, oxo, alquilo C₁-C₆ y C(O)-alquilo C₁-C₆; (alquilo C₀-C₄)-O-arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halógeno; y (alquilo C₀-C₄)-O-heterociclilo 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno, alcoxi C₁-C₄, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo C₁-C₆ o C(O)N (alquilo C₁-C₆)₂; o

- 25 R¹⁹ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 10 miembros uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S; S(O)₂-arilo; S(O)₂-alquilo C₁-C₆; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; y C(O)O-alquilo C₁-C₆, en donde los grupos sustituyentes arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

- 30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es -X-Y; o -W-R⁷-X-Y;

R² es H, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, o OR';

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

- 35 R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

W es alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

X es alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C₁-C₄;

- 40 Y es -C(O)OH, -C(O)R^x, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, o -CONH-S(O)_q-R^x, en donde R^x es alquilo C₁-C₄ o -NR¹⁹R²¹;

q es 2;

R' es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁷ es una fracción divalente representada por arilo-C₆-C₁₄-D-; heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, donde el heterociclilo contiene al 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.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que

R¹ es -(CH₂)_m-C(O)OR", o -(CH₂)_m-R⁷-(CH₂)_n-C(O)OR";

R² es H, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R³ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es H, alcoxi C₁-C₄, OH, -NR¹⁹R²¹, CN, halógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 o 3;

R" es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; y

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

10 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

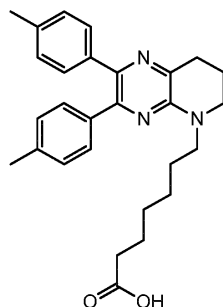
R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; NR¹⁹R²¹; C(O)OR¹⁹; C(O)R¹⁹; SR¹⁹; OR¹⁹; CN; NO₂; o halógeno; y

15 R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con OH, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH₂; alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o alcoxi C₁-C₄; NR¹⁹R²¹, C(O)OR¹⁹, C(O)R¹⁹, SR¹⁹, OR¹⁹, CN, NO₂ o halógeno.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es N.

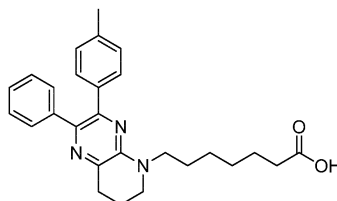
20 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en ácido 7-(2-fenil-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico; ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il) heptanoico; ácido 7-(7-hidroxi-6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico; ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico; ácido 2-((2,3-difenil-7,8-dihidropirido[3,2-b]pirazin-5(6H)-il)metil) fenoxi)acético; y ácido 7-(3-fenil-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 7-(2-fenil-3-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico de fórmula



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 7-(3-fenil-2-p-tolil-7,8-dihidropirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il)heptanoico de fórmula

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el compuesto está en forma libre.

una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

12. Una combinación farmacéutica, que comprende:

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

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de HAP, asma, EPOC, o fibrosis quística.