

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 719**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 19/04** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2014 PCT/IB2014/058905**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14125413**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2014 E 14707841 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2956455**

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

30 Prioridad:

**13.02.2013 US 201361764308 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.10.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BUTLER, REBECCA;  
LEBLANC, CATHERINE;  
MCKEOWN, STEPHEN CARL y  
CHARLTON, STEVEN JOHN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 637 719 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

Compuestos heterocíclicos agonistas del receptor IP

Antecedentes de la invención

5 La prostaciclina (o PGI<sub>2</sub>) es un miembro de la familia de moléculas lipídicas conocidas como eicosanoides. Es un agente vasodilatador, antiproliferativo, anti-trombótico potente que media sus efectos como un agonista del receptor IP. El receptor IP es un receptor acoplado a proteína G que, tras la activación por prostaciclina, estimula la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPC). La prostaciclina contrarresta la actividad vasoconstrictora y pro-trombótica de la endotelina.

10 La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad que amenaza a la vida caracterizada por una vasculopatía pulmonar progresiva que da lugar a hipertrofia del ventrículo derecho. La administración exógena de un agonista del receptor IP se ha vuelto una estrategia importante en el tratamiento de 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, 43:13S-24S; Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs*, 2006, 11:609-619; McLaughlin et al, *Circulation*, 2006, 114:1417-1431; Rosenkranz, *Clin. Res. Cardiol.*, 2007, 96:527-541; Driscoll et al, *Expert Opin. Pharmacother.*, 2008, 9:65-81;

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 usa como terapia de primera línea debido a los problemas de tolerabilidad significativa, conveniencia y coste. En su lugar, los pacientes con HAP se tratan normalmente primero con antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, bosentán) y/o bien inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil), que se toleran mejor pero pueden tener eficiencia limitada. Los análogos de prostaciclina se usan  
20 principalmente como tratamiento de adición conforme la gravedad de la enfermedad avanza y la tolerabilidad y la conveniencia se vuelven menos que un problema.

25 Dos problemas clave previenen que los análogos de prostaciclina actuales se usen como terapia de primera línea en HAP. En primer lugar, son muy inestables con una vida media extremadamente corta, lo que significa que se infunden constantemente a través de un catéter intravenoso (i.v.) en la vivienda que es tanto inconveniente para el paciente como asociado también a un riesgo significativo de infección y sepsis. En segundo lugar, se asocian a efectos secundarios significativos incluyendo náuseas, dolor de mandíbula, dolor de cabeza y otros efectos secundarios asociados a hipotensión sistémica.

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

35 La presente invención describe agonistas del receptor IP estables, altamente selectivos que son adecuados para la administración oral e inhalada. La presente invención ofrece una mejora significativa sobre los análogos de prostaciclina existentes y permite su uso en pacientes menos graves. Además, la activación a largo plazo del receptor IP se ha mostrado revertir la remodelación asociada a HAP; por lo tanto, la intervención temprana con la presente invención puede tener efectos significativos en el avance de la enfermedad y potencialmente puede mostrar reversión.

40 Además, la investigación farmacéutica tiene un interés considerable en el desarrollo de agonistas del receptor IP para el tratamiento de fibrosis pulmonar. Los ratones deficientes en IP han mostrado ser más susceptibles a 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).

45 Adicionalmente, la señalización del receptor IP se ha mostrado ejercer efectos beneficiosos en condiciones fibróticas de diversos órganos en modelos animales y en pacientes. Se mostraron los beneficios del agonista del receptor IP para la fibrosis del corazón, los pulmones, la piel, el páncreas y el 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 condiciones fibróticas

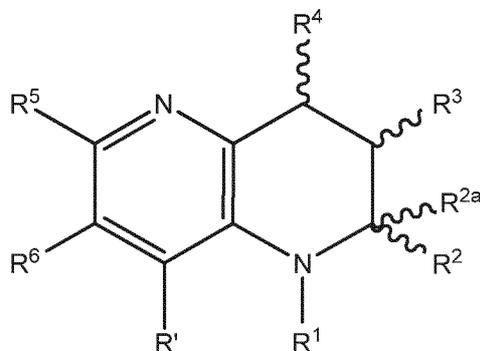
pueden darse en la mayoría de los órganos de forma secundaria a las indicaciones de inflamación crónica a lo largo de todo el cuerpo y es probable que compartan causas comunes. Por lo tanto, los agentes antifibróticos tales como los agonistas del receptor IP de la presente invención son de beneficio potencial en todas las indicaciones que se asocian a la remodelación del tejido fibrótico.

- 5 Hay un interés considerable en el desarrollo de agonistas del receptor IP para su uso en el tratamiento de otras enfermedades, tales como aterotrombosis, preeclampsia. Es altamente deseable desarrollar un agonista estable, inhalado del receptor IP, que puede dar lugar a una gestión mejorada de HAP.

10 El documento WO2012/007539, el documento PCT/IB2013/050271, el documento PCT/IB2013/050273, el documento PCT/IB2013/050277, el documento PCT/IB2013/050280, el documento PCT/IB2013/050282 (todos de Novartis) describen compuestos heterocíclicos agonistas del receptor IP.

La invención pertenece a los compuestos, a los métodos para usarlos y a los usos de los mismos como se describen en el presente documento.

Realización 1. Un compuesto representado por la Fórmula la



la

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R<sup>1</sup> es -X-Y; o -W-R<sup>7</sup>-X-Y;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH u OR<sup>1</sup>;

R<sup>2a</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> tomados juntos son oxo;

20 R<sup>3</sup> es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, CN, halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos,;

R<sup>4</sup> es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, CN, halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos,;

25 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, OR<sup>1</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, CN o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>; -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo de 4 a 14 miembros o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en el que el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

30 R<sup>6</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>; -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo de 4 a 14 miembros o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en el que el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

W es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

35 X es alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Y es -C(O)OH, -C(O)OR<sup>x</sup>, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo o -CONH-S(O)<sub>q</sub>-R<sup>x</sup>, en el que R<sup>x</sup> es alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

40 Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, NR<sup>18</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>21</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, (SO<sub>2</sub>)R<sup>21</sup>, NR<sup>18</sup>C(O)R<sup>21</sup>, C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, NR<sup>18</sup>C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, NR<sup>18</sup>C(O)R<sup>19</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)R<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, OR<sup>19</sup>, oxo, CN, NO<sub>2</sub>, halógeno un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en el que el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

45 q es 2;

R<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos,  
 R<sup>7</sup> es un resto divalente representado por aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-D-; heterociclil de 3 a 14 miembros-D-, en el que el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que D es O;  
 R<sup>18</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  
 R<sup>19</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno independientemente H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

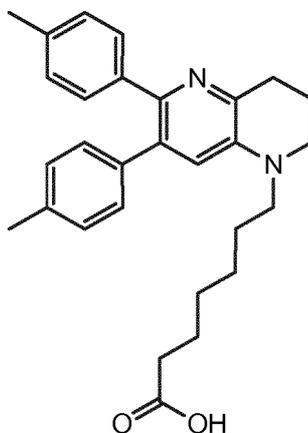
Realización 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que

R<sup>1</sup> es  $-(CH_2)_m-C(O)OR^2$ , o  $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR^2$ ;  
 R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos,  
 R<sup>3</sup> es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, CN, halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos,;  
 R<sup>4</sup> es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, CN, halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos,;  
 m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;  
 n es 0, 1, 2 o 3;  
 R<sup>n</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; y  
 R<sup>7</sup> es un resto divalente representado por aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-D-; heterociclil de 3 a 14 miembros-D-, en el que el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que D es O.

Realización 3. El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 a 2, en el que

R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos, y  
 R<sup>6</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH<sub>2</sub>.

Realización 4. El compuesto de acuerdo con la realización 1, que es ácido 7-(6,7-Di-p-tolil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 5: Una composición farmacéutica, que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Realización 6: Una combinación farmacéutica, que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

un segundo agente activo.

Realización 7: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

Realización 8: El compuesto de acuerdo con la realización 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de HAP, trastornos en necesidad de terapia antiplaquetaria, aterosclerosis, asma, EPOC, hiperglucemia, enfermedad inflamatoria o enfermedades fibróticas.

- 5 Realización 9: El compuesto de acuerdo con la realización 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de HAP, asma, EPOC o fibrosis quística.

- 10 Realización 10: Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP, trastornos en necesidad de terapia antiplaquetaria, aterosclerosis, asma, EPOC, hiperglucemia, enfermedad inflamatoria o enfermedades fibróticas.

Realización 11: Uso de un compuesto de acuerdo con la realización 10 que es para el tratamiento de HAP, asma, EPOC o fibrosis quística.

#### Definiciones

Los términos usados a lo largo de la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

- 15 "Opcionalmente sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido en una o más posiciones por uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales listados en lo sucesivo.

"Opcionalmente sustituido con uno o más grupos Z" representa que el grupo pertinente puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de los grupos incluidos dentro de la definición de Z. De esta manera, cuando hay dos o más sustituyentes grupos Z, estos pueden ser iguales o diferentes.

- 20 "Halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>", como se usa en el presente documento, representa alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia, tal como "Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

- 25 "Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>", como se usa en el presente documento, representa alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1-8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia, tal como "Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" representará metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

- 30 "Haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", como se usa en el presente documento, representa alquilo de cadena recta 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 C<sub>6</sub> o C<sub>3</sub>, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia, tal como "Haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo que tienen al menos un hidrógeno sustituido con halógeno, tal como donde el halógeno es flúor: CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H-, CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CHCF<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-.

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

- 40 "Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>", como se usa en el presente documento, representa un grupo carbocíclico que tiene 3 a 15 átomos de carbono en el anillo que está saturado o parcialmente saturado, tal como un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>. Los ejemplos de grupos carbocíclicos C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo o un grupo bicíclico, tal como biciclooctilo, biciclonoililo incluyendo indanilo e indenilo y biciclodecilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C<sub>6</sub>, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia,

- 45 "arilo" o "grupo carbocíclico aromático C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>", como se usa en el presente documento, representa un grupo aromático que tiene 6 a 15 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos carbocíclicos aromáticos C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> 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 C<sub>10</sub>, entonces la definición ha de modificarse en consecuencia.

"Heterociclilo de 4 a 8 miembros", "heterociclilo de 5 a 6 miembros", "heterociclilo de 3 a 10 miembros", "heterociclilo de 3 a 14 miembros", "heterociclilo de 4 a 14 miembros" y "heterociclilo de 5 a 14 miembros", se refiere, respectivamente, anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, 5 a 6 miembros, 3 a 10 miembros, 3 a 14 miembros, 4 a 14 miembros y 5 a 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo del anillo seleccionado del grupo que  
 5 consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado (aromático). El heterociclilo incluye grupos de anillo únicos, grupos de anillos condensados y grupos puenteados. Los ejemplos de tal heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 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, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno,  
 10 tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2,3-dihidrobenzofurano o tiazol.

"Heteroarilo" es un subconjunto de heterociclilo, en el que está completamente insaturado (aromático). Los ejemplos de tales grupos son piridina y pirazina.

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

15 El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento distinto 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 "alcoxicarboxi" se refiere a un éster.

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

Un segundo aspecto de la invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o sales farmacéuticas del mismo como se definen en cualquier lugar en el presente documento para su uso como un producto farmacéutico.

25 Se ha demostrado que activar el receptor IP tiene un efecto beneficioso o trata las siguientes enfermedades o trastornos:

HAP seleccionada de: HAP idiopática; HAP familiar; HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lupus sistémico eritematoso (LSE), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; HAP asociada a una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: defecto séptico atrial (ASD), defecto séptico ventricular (VSD) y ducto arterioso patente en un individuo; HAP  
 30 asociada a hipertensión portal; HAP asociada a infección por VIH; HAP asociada a ingestión de un fármaco o toxina; HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria; HAP asociada a esplenectomía; HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa; HAP asociada a enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO); y HAP asociada a hemangiomas capilar pulmonar (PCH); fenómeno de Raynaud, incluyendo enfermedad de Raynaud y síndrome de Raynaud; enfermedades fibróticas, incluyendo fibrosis pulmonar, esclerosis sistémica/escleroderma, fibrosis  
 35 hepática/cirrosis, fibrosis renal; enfermedades tromboticas asociadas a agregación excesiva de plaquetas, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma del asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular  
 40 normal, hipertensión, preeclampsia, inflamación, profilaxis contra los efectos indeseados de inhibidores de COX-1, COX-2 y COX no selectivos, psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso (LSE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperusión, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

45 Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de HAP como se ha descrito anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de las enfermedades y trastornos anteriormente mencionados.

50 Un aspecto todavía adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ia, como se define en cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula Ia, como se define en cualquiera de las realizaciones anteriormente mencionadas, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP seleccionada de: HAP idiopática; HAP familiar; HAP asociada a una enfermedad vascular del colágeno seleccionada de: escleroderma, síndrome de CREST, lupus sistémico eritematoso (LSE), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis y dermatomiositis; HAP asociada a una enfermedad cardíaca congénita seleccionada de: defecto séptico atrial (ASD), defecto séptico ventricular (VSD) y ducto arterioso patente en un individuo; HAP asociada a hipertensión portal; HAP asociada a infección por VIH; HAP asociada a ingestión de un fármaco o toxina; HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria; HAP asociada a esplenectomía; HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa; HAP asociada a enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO); y HAP asociada a hemangiomas capilar pulmonar (PCH);

Otras afecciones o enfermedades mediadas por receptor IP se seleccionan de agregación de plaquetas, enfermedad de la arteria coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, lesión por isquemia-reperusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos sanguíneos, aterosclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma del asma, un trastorno relacionado con la diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad del ojo con presión intraocular normal, hipertensión, inflamación, psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplantes, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso (LSE), colitis ulcerosa, lesión por isquemia-reperusión, restenosis, aterosclerosis, acné, diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, sepsis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

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

Como se usa en el presente documento, la frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que típicamente no son biológicamente o de otro modo no deseables. En muchos casos, los compuestos de esta divulgación son capaces de formar sales de ácido y/o base por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

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

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

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

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

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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto parental, un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido de Na, Ca, Mg o K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar 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. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetona o acetonitrilo, donde sea practicable. Las listas de sales adecuadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of  
 5 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o incluyen 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 donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con  
 10 formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I, Ia, II o IIa por procedimientos conocidos de formación de co-cristales. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fundir o poner en contacto en solución compuestos de fórmula I, Ia, II o IIa con el formador de co-cristales en condiciones de cristalización y aislar los co-cristales formados de esa manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por tanto la invención también  
 15 proporciona co-cristales que comprenden un compuesto de fórmula I, Ia, II o IIa.

Como se usa en el presente documento, la frase "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluyen isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar fijado a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.  
 20 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 usa para designar una mezcla racémica cuando es apropiado. Los "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 Cahn - Ingold - Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada  
 25 carbono quiral puede especificarse bien por *R* o bien *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se designan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) de que rotan el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio. Ciertos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden de esta manera dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estequiometría absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. La presente invención pretende incluir todos tales isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (*R*)- y (*S*)- ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis*- o *trans*-. También  
 35 pretenden incluirse todas las formas tautoméricas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) del compuesto o compuestos de la presente invención pueden estar presentes racémicos o enantioméricamente enriquecidos, 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 un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico, o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*- (*Z*)- o (*E*)-.

En consecuencia, como se usa en el presente documento 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  
 45 ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

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

Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activos y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un resto básico puede emplearse de esta manera para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Ya que los compuestos de la invención se destinan a su uso en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que se proporcionan preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos un 60 % pura, más adecuadamente al menos un 75 % pura y preferentemente al menos un 85 %, especialmente al menos un 98 % pura (los % están en un peso para una base en peso). Las preparaciones impuras de los compuestos pueden usarse para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener al menos un 1 %, más adecuadamente al menos un 5 % y preferentemente del 10 al 59 % de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la presente invención se obtienen bien en forma libre, como una sal de los mismos o bien como derivados de profármacos de los mismos.

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

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto porque uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  respectivamente. La invención incluye diversos compuestos isotópicamente marcados como se define en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ . Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), en estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de un solo fotón (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un  $^{18}\text{F}$  o un compuesto marcado pueden ser particularmente deseables para estudios PET o SPECT. Generalmente pueden prepararse compuestos de la presente invención y profármacos de los mismos isotópicamente marcados, realizando los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas a continuación sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

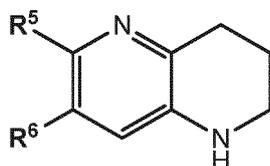
Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula Ia. La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante el factor de enriquecimiento isotópico. La frase "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en el presente documento significa la relación entre la abundancia natural de un isótopo especificado. Es un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Generalmente, pueden prepararse compuestos isotópicamente marcados de la presente invención por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando unos reactivos marcados isotópicamente adecuados en lugar del reactivo sin marcar empleado previamente.

45 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.

### Síntesis

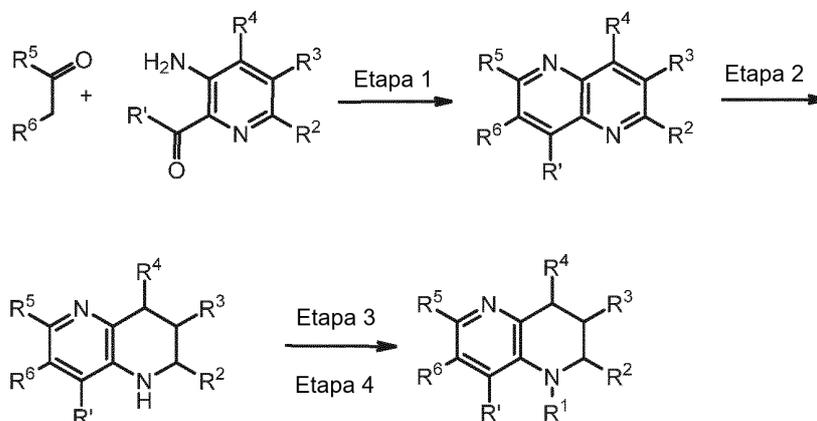
El intermedio



puede prepararse de acuerdo con Tetrahedron Letters, Vol. 38, N.º 43, págs. 7499-7502, o en la sección de Ejemplo.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas:

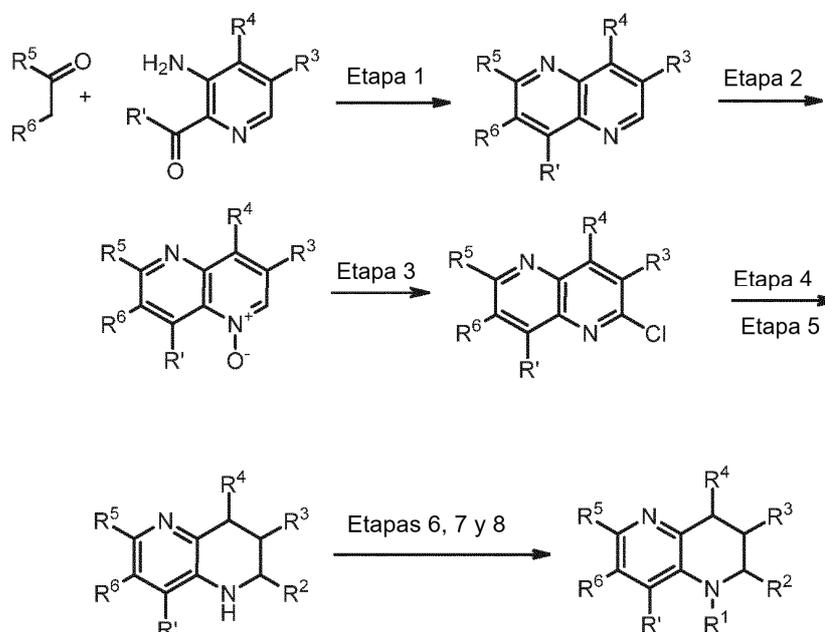
Esquema A



- 5 El Esquema A comienza con una Etapa 1 de reacción que toma el material de partida disponible en el mercado o el material de partida que un experto en la materia puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una hidrogenación. La Etapa 3 es bien una alquilación o una 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<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen en el presente documento.

10

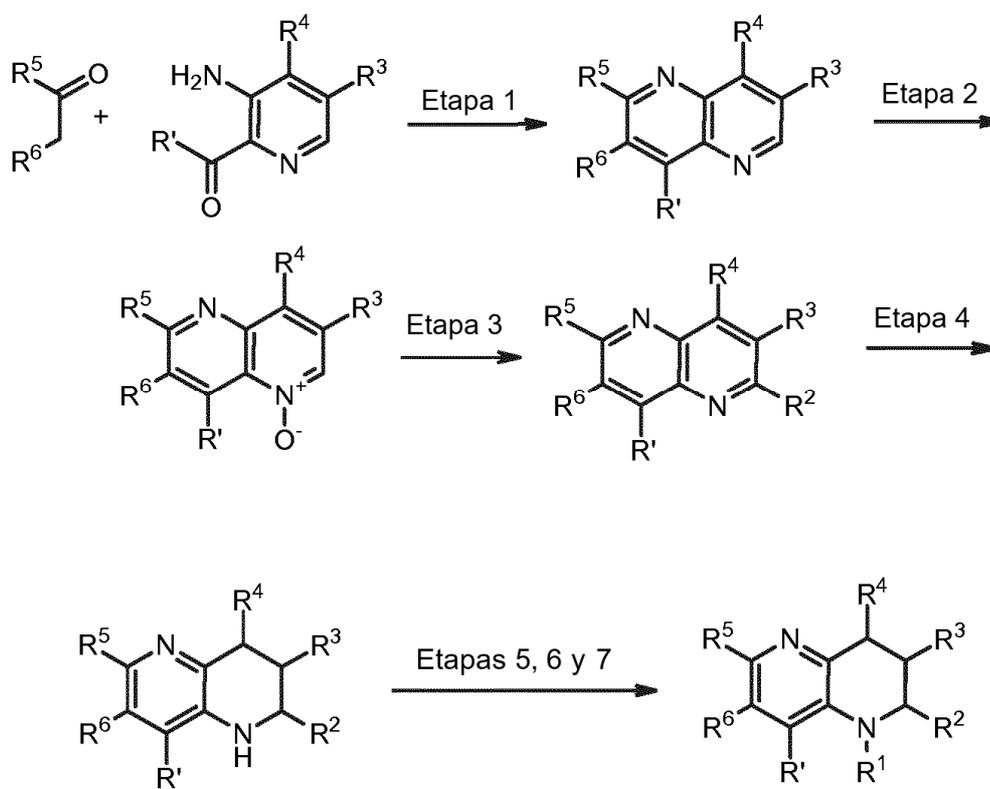
Esquema B



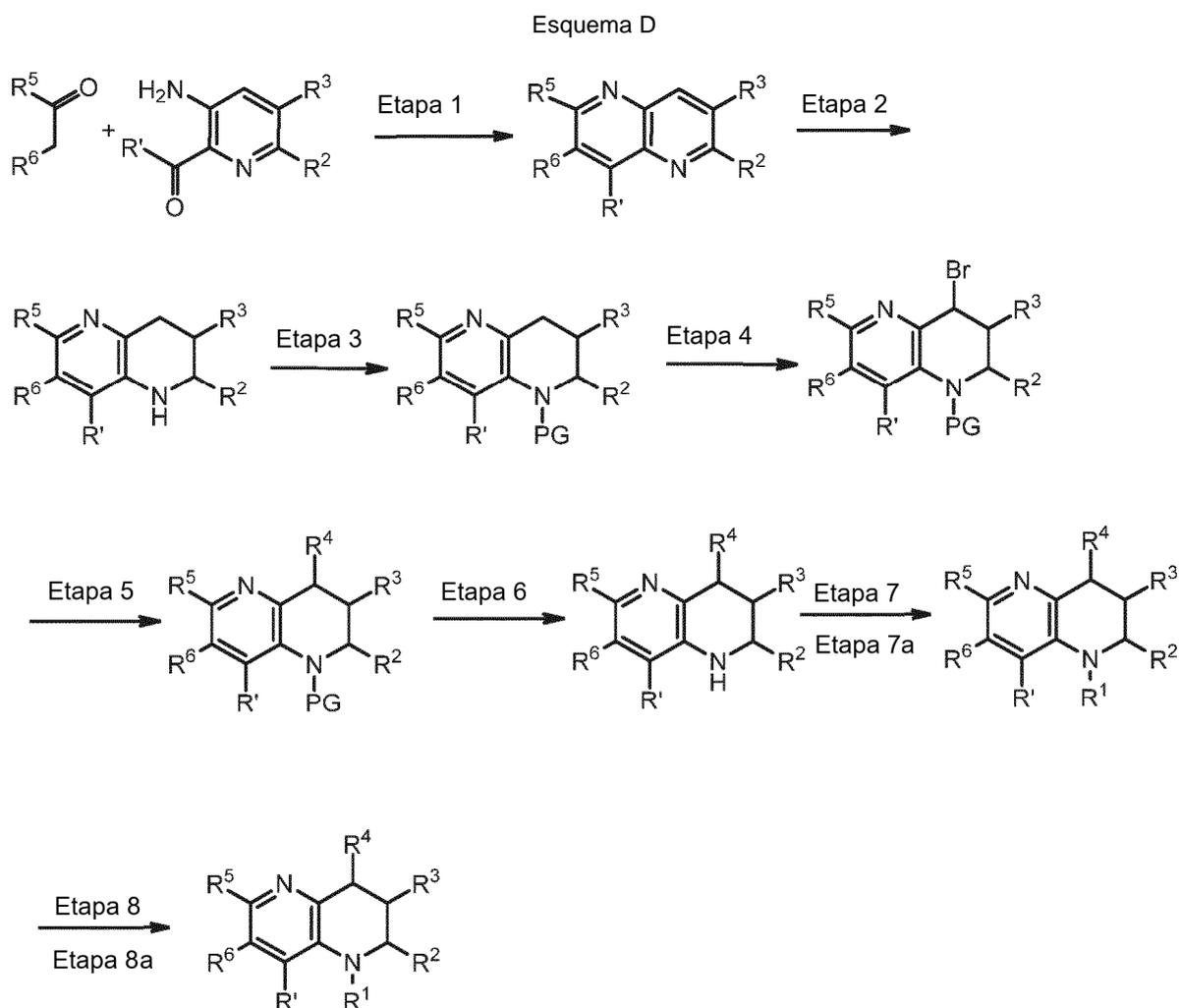
15

El Esquema B comienza con una Etapa 1 de reacción que toma el material de partida disponible en el mercado o el material de partida que un experto en la materia puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una formación regioselectiva de N-óxido. La Etapa 3 inserta selectivamente un cloro. Etapa 4 es un acoplamiento cruzado de Negishi en el cloro en el anillo. La Etapa 5 es una hidrogenación. La Etapa 6 es bien una alquilación o bien 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 B es una hidrólisis para formar un ácido libre si está presente un éster. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen en el presente documento.

Esquema C

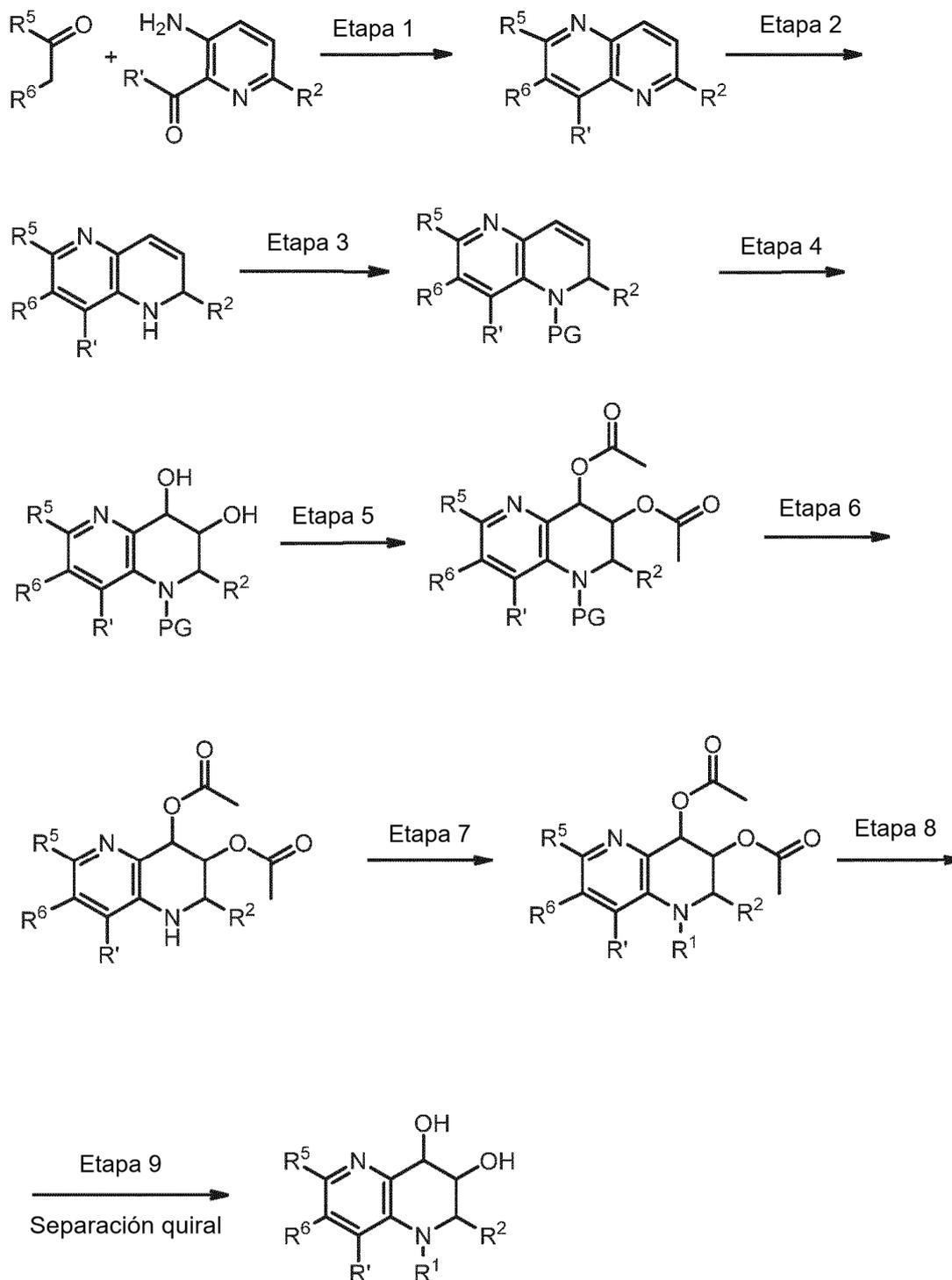


El Esquema C comienza con una Etapa 1 de reacción que toma el material de partida disponible en el mercado o el material de partida que un experto en la materia puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una formación regioselectiva de N-óxido. La Etapa 3 es una adición quimioselectiva de reactivos de Grignard a un derivado N-óxido. La Etapa 4 es una hidrogenación. La Etapa 5 es bien una alquilación o bien 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 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 el presente documento.



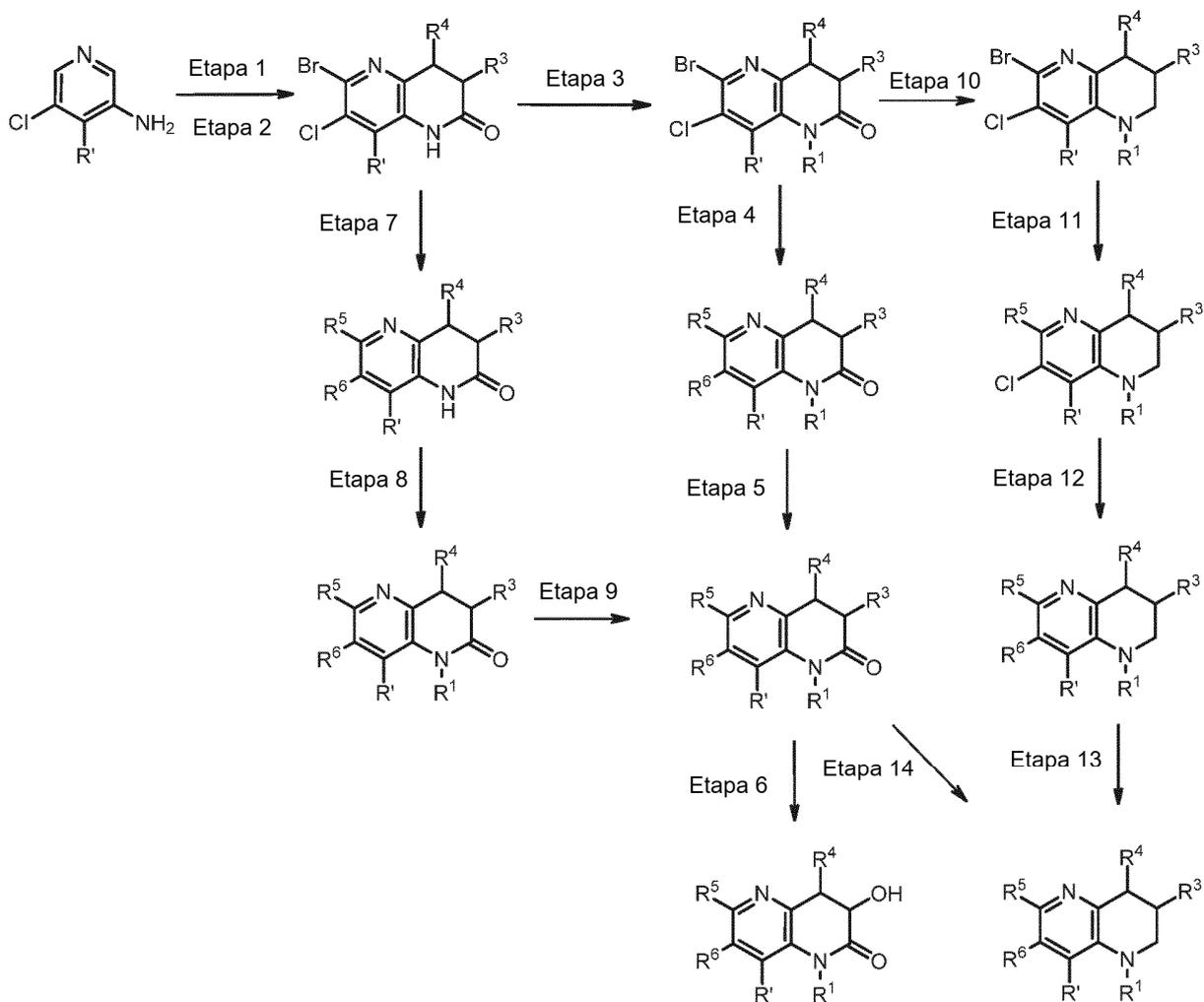
El Esquema D comienza con una Etapa 1 de reacción que toma el material de partida disponible en el mercado o el material de partida que un experto en la materia puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una hidrogenación. La Etapa 3 es la introducción de un grupo protector (PG). La Etapa 4 es una bromación. La Etapa 5 es bien una reacción organometálica o bien una sustitución nucleófila de un derivado haluro dependiendo del producto deseado. La Etapa 6 es una retirada opcional de un grupo protector. La Etapa 7 es bien una alquilación o una aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 8 del Esquema D 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 la Etapa 7a o la Etapa 8a.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen en el presente documento.

Esquema E



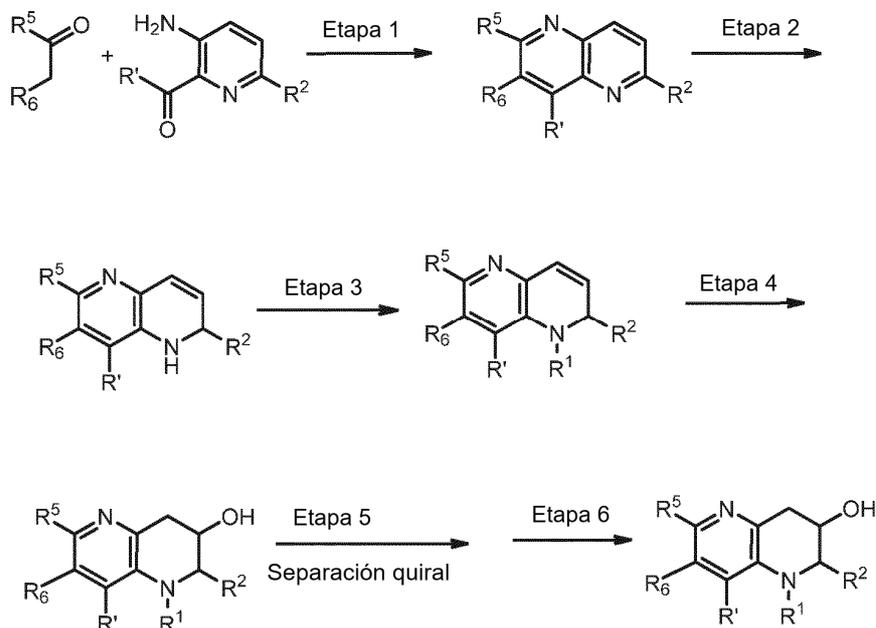
El Esquema E comienza con una Etapa 1 de reacción que toma el material de partida disponible en el mercado o el material de partida que un experto en la materia puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una reducción. La Etapa 3 es la introducción de un grupo protector (PG). La Etapa 4 es una hidroxilación de alqueno. La Etapa 5 es la introducción de un grupo protector hidroxilo. La Etapa 6 es una retirada selectiva de un grupo protector. La Etapa 7 es bien una alquilación o una 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 E 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 el presente documento.

Esquema F



El Esquema F comienza con una Etapa 1 de reacción que toma el material de partida disponible en el mercado o el material de partida que un experto en la materia 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 y 8 son alquilaciones. 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 F es una hidroxilación.  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son como se definen en el presente documento.

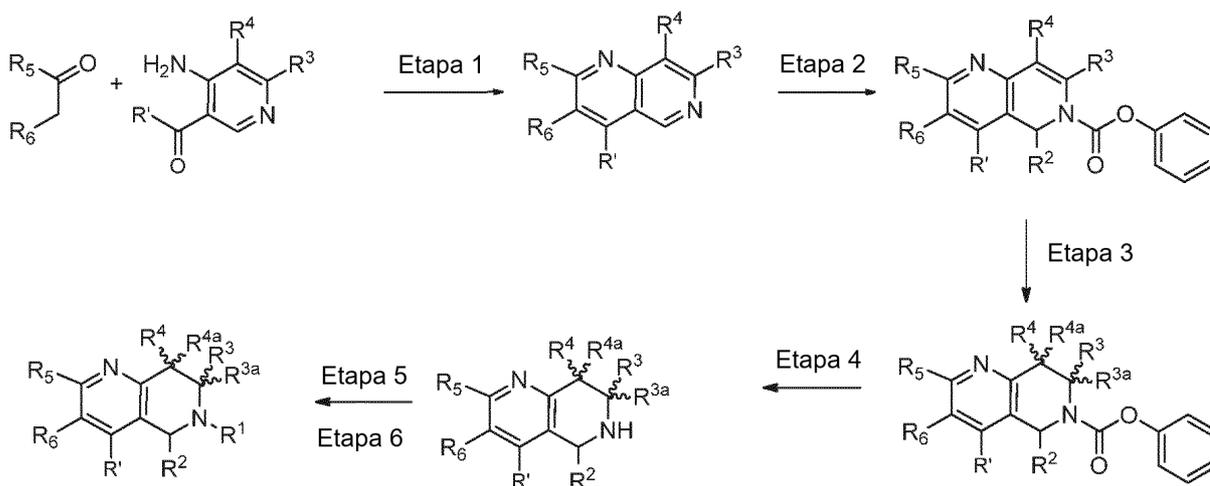
Esquema G



El Esquema G comienza con una Etapa 1 de reacción que toma el material de partida disponible en el mercado o el material de partida que un experto en la materia puede sintetizar y condensar el material como se muestra. La Etapa 2 es una reducción. La Etapa 3 es bien una alquilación o una aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 4 es una hidrobioración 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 G es una hidrólisis para formar un ácido libre si está presente un éster. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se definen en el presente documento.

10

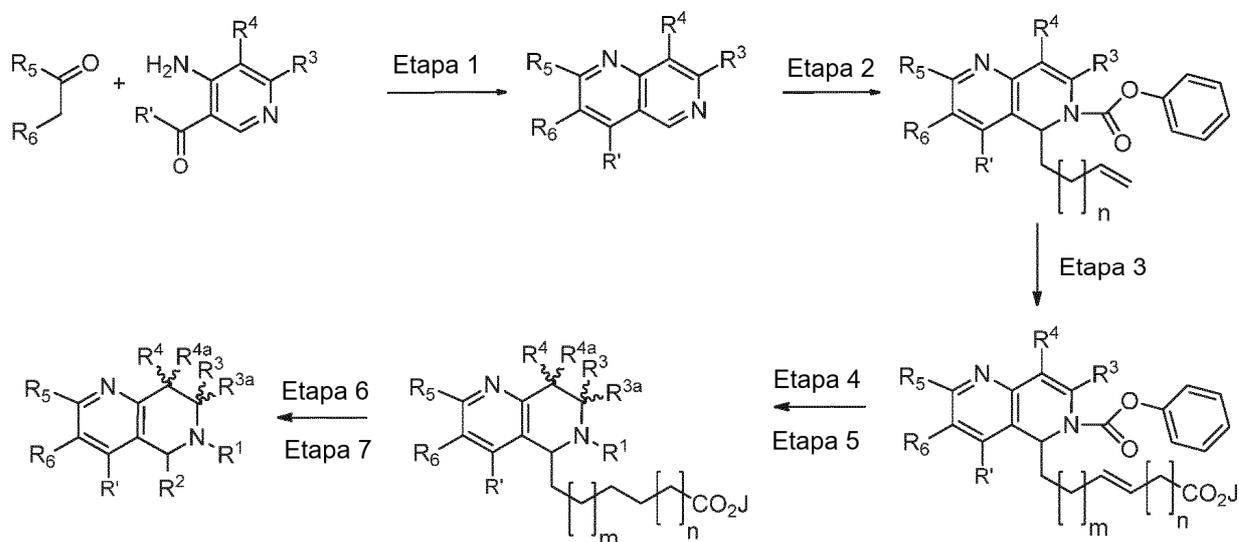
Esquema H



15

El Esquema H comienza con una Etapa 1 haciendo reaccionar materiales de partida (disponibles en el mercado o una preparación conocida por un experto en la materia) y condensando dichos materiales como se muestra. La Etapa 2 es una adición organometálica por ejemplo usando un reactivo adecuado tal como bromuro de metilmagnesio y protección *in situ*. La Etapa 3 es una hidrogenación. La Etapa 4 es una desprotección. La Etapa 5 es bien una alquilación o una aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 6 es una hidrólisis de éster si se requiere. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se define en la realización 1 de las cláusulas del consistorio.

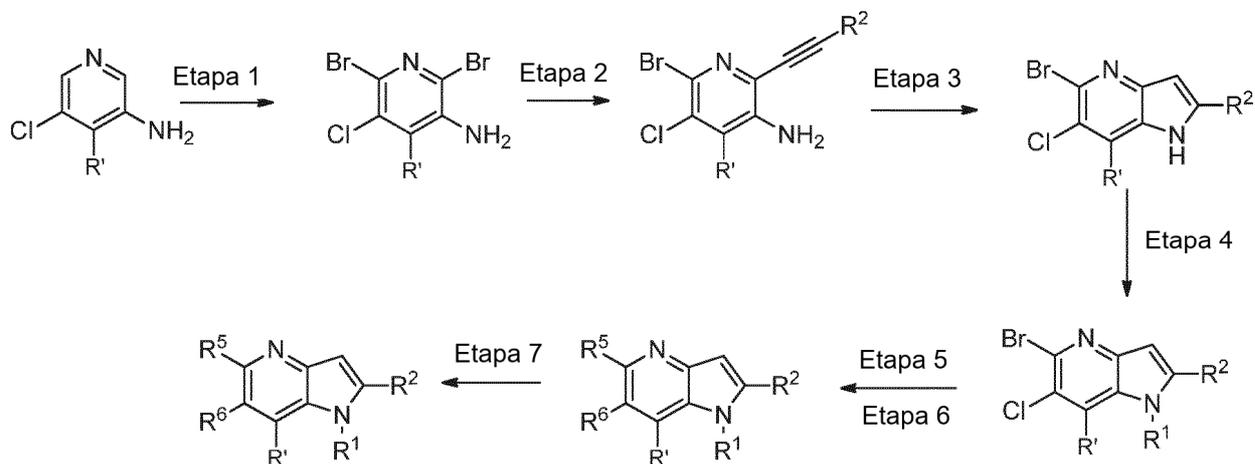
Esquema I:



El Esquema I comienza con una Etapa 1 haciendo reaccionar materiales de partida (disponibles en el mercado o una preparación conocida por un experto en la materia) y condensando el material como se muestra. La Etapa 2 es una adición organometálica y protección *in situ*. La Etapa 3 es una reacción de metatesis de olefina. La Etapa 4 es una hidrogenación. La Etapa 5 es una desprotección. La Etapa 6, si se requiere, es bien una alquilación o bien una aminación reductora dependiendo del producto deseado. La Etapa 7 es una hidrólisis de éster si se requiere. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se define en la realización 1 de las cláusulas del consistorio. J es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y m y n son como se define en la realización 5 de las cláusulas del consistorio.

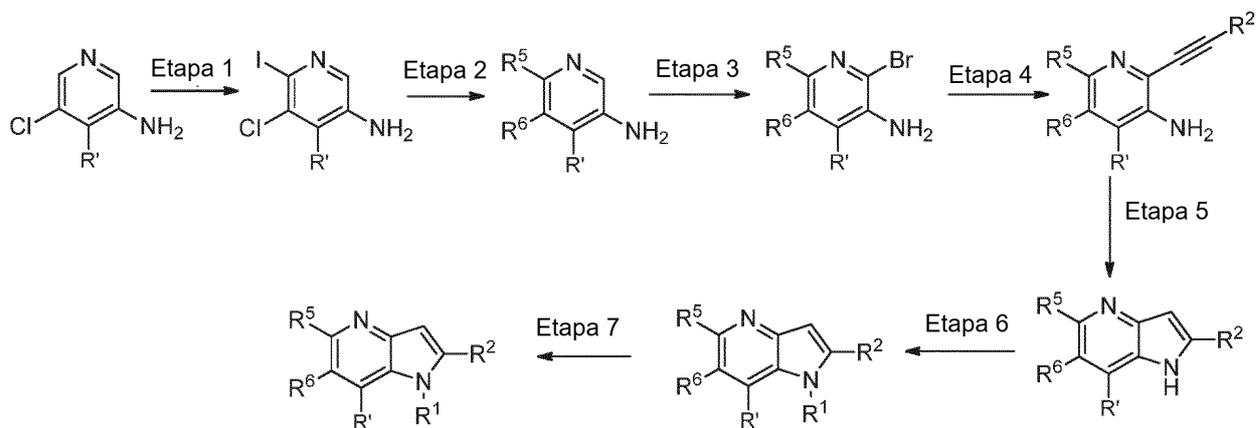
10

Esquema J



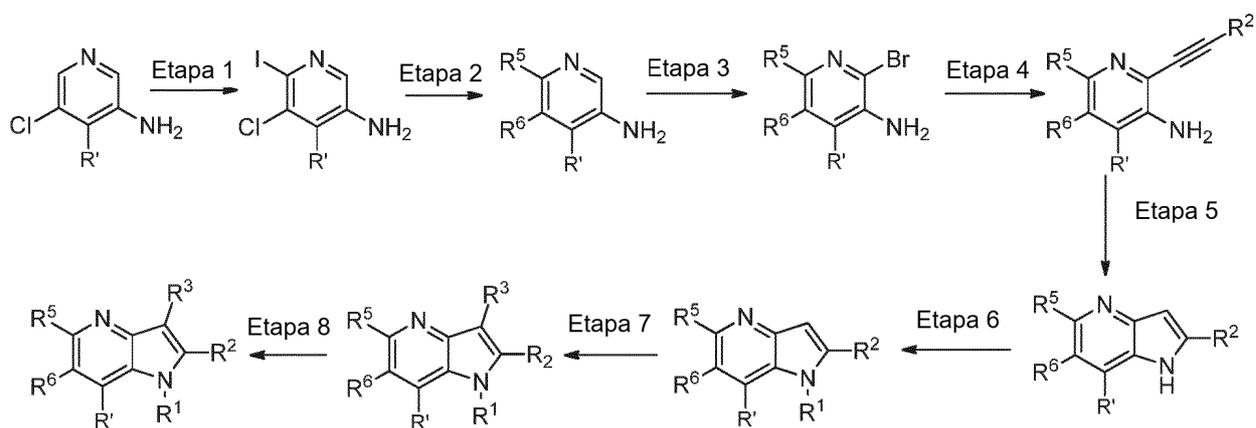
El Esquema J comienza con una Etapa 1 de bromación. La Etapa 2 es un acoplamiento de Sonogashira. La Etapa 3 es una ciclación. La Etapa 4 es una alquilación. Las Etapas 5 y 6 son reacciones de Suzuki consecutivas. La Etapa 7 es una hidrólisis de éster si se requiere. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se define en la realización 1 de las cláusulas del consistorio.

15



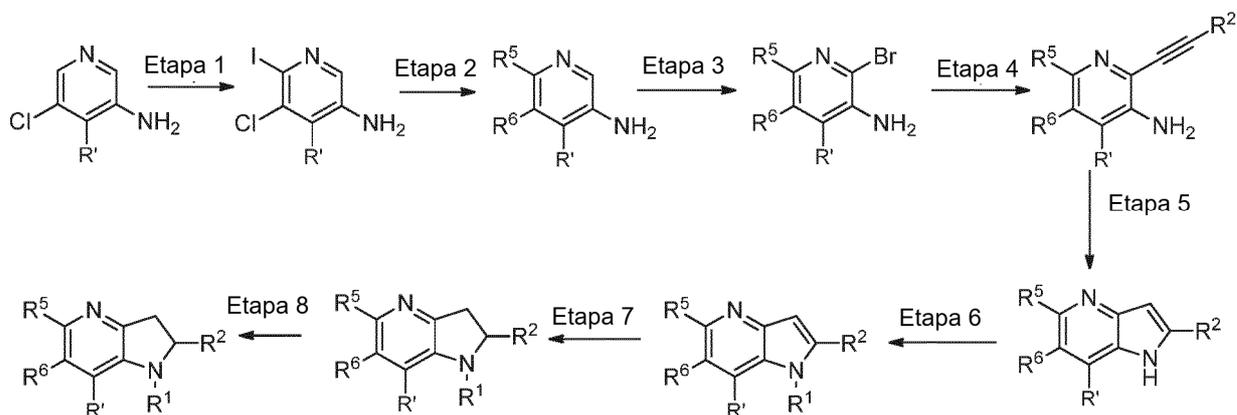
5 El Esquema 2 comienza con una Etapa 1 de yodación. La Etapa 2 es un acoplamiento de Suzuki. La Etapa 3 es una bromación. La Etapa 4 es un acoplamiento de Sonogashira. La Etapa 5 es una ciclación. La Etapa 6 es una alquilación. La Etapa 7 es una hidrólisis de éster si se requiere. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se define en la realización 1 de las cláusulas del consistorio.

Esquema L



10 El Esquema 3 comienza con una Etapa 1 de yodación. La Etapa 2 es un acoplamiento de Suzuki. La Etapa 3 es una bromación. La Etapa 4 es un acoplamiento de Sonogashira. La Etapa 5 es una ciclación. La Etapa 6 es una alquilación. La Etapa 7 es bien una formilación de Vilsmeier seguida de una aminación reductora; o bien una oxidación y después acoplamiento; o bien una reducción seguida de una alquilación si se requiere; o bien una bromación seguida de una alquilación, o bien un acoplamiento de Suzuki o de Grignard. La Etapa 8 es una hidrólisis de éster si se requiere. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como se define en la realización 1 de las cláusulas del consistorio.

Esquema M



15

El Esquema M comienza con una Etapa 1 de yodación. La Etapa 2 es un acoplamiento de Suzuki. La Etapa 3 es una bromación. La Etapa 4 es un acoplamiento de Sonogashira. La Etapa 5 es una ciclación. La Etapa 6 es una alquilación. La Etapa 7 es una hidrogenación. La Etapa 8 es una hidrólisis de éster si se requiere.

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

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

- 10 Los compuestos de fórmula Ia, en forma libre, pueden convertirse en forma de sal y viceversa, de una forma convencional entendida por aquellos expertos en la materia. Los compuestos en forma libre o de sal pueden obtenerse en forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente usado para la cristalización. Los compuestos de fórmula Ia, pueden recuperarse de las mezclas de reacción y purificarse de manera convencional. Los isómeros, tales como los estereoisómeros, pueden obtenerse de manera convencional, por ejemplo, por cristalización
- 15 fraccionada o síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida asimétricamente sustituidos de forma correspondiente, por ejemplo, ópticamente activos.

- Los compuestos de Fórmula Ia o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos 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. Se entenderá por aquellos expertos en la materia de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente 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.
- 20

- Los diversos sustituyentes en los 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 donde se requiera como se entiende por un experto en la materia, o en formas precursoras que puedan elaborarse después en sus formas finales por métodos familiares para un experto en la materia. Los sustituyentes también pueden añadirse en diversas fases a través de toda la secuencia sintética o después de completarse la secuencia sintética. En muchos casos, pueden usarse manipulaciones del grupo funcional comúnmente usado para transformar un intermedio en otro intermedio, o un compuesto de fórmula Ia, en otro compuesto de fórmula Ia. Los 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 sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. También pueden añadirse sustituyentes usando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Tales manipulaciones se conocen bien en la técnica y muchas
- 25 palabras de referencia resumen procedimientos y métodos para tales manipulaciones. Algunas palabras de referencia que dan ejemplos y referencias a la bibliografía primaria de la síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente usadas en la técnica de la síntesis orgánica son March's Organic Chemistry, 5ª Edición, Wiley y 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 series), Pergamon (1991); También se reconocerá que otra consideración principal en el plan 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 tal manera que cada uno de estos grupos protectores puedan bien retirarse sin la
- 30 retirada de otros grupos protectores en la misma molécula, o bien pueden retirarse varios grupos protectores usando la misma etapa de reacción, dependiendo del resultado deseado. Una cuenta autoritaria que describe muchas alternativas al médico entrenado es Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley y Sons, 4a Edición (2006).
- 35
- 40
- 45

#### Actividad Farmacológica

- 50 Los compuestos desvelados en el presente documento activan el receptor IP y son útiles en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos y en el alivio de los síntomas de los mismos. Sin limitación, estos incluyen los siguientes:

#### Hipertensión de la arteria pulmonar (HAP)

- 55 HAP tiene una patobiología multifactorial. La vasoconstricción, el remodelado de la pared de los vasos pulmonares y la trombosis contribuyen a una resistencia vascular pulmonar aumentada en la HAP (Humbert et al, J. Am. Coll.

Cardiol., 2004, 43:13S-24S.). Los compuestos de la presente invención desvelados en el presente documento son útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y síntomas de la misma. La HAP debe entenderse que abarca las siguientes formas de hipertensión arterial pulmonar descritas en la clasificación clínica de 2003 de World Health Organization (WHO) de la hipertensión arterial pulmonar: HAP idiopática (BHAP); HAP familiar (HAPF);

5 HAP asociada a otras afecciones (HAPA), tales como HAP asociada a enfermedad vascular del colágeno, HAP asociada a derivaciones congénitas sistémicas a pulmonares, HAP asociada a hipertensión portal; HAP asociada a infección por VIH, HAP asociada a fármacos o toxinas o HAP asociada a otros; y HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa. HAP idiopática se refiere a HAP de causa indeterminada. HAP familiar se refiere a HAP para la que se sospecha o se documenta la transmisión hereditaria. HAP asociada a enfermedad vascular del colágeno

10 debe entenderse que abarca HAP asociada a escleroderma, HAP asociada a síndrome de CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias), HAP asociada a lupus sistémico eritematoso (LSE), HAP asociada a artritis reumatoide, HAP asociada a arteritis de Takayasu, HAP asociada a polimiositis y HAP asociada a dermatomiositis. HAP asociada a derivaciones congénitas sistémicas a pulmonares congénitas debe entenderse que abarca HAP asociada a defecto séptico atrial (DSA), HAP asociada a defecto séptico ventricular (VSD) y HAP asociada a ducto arterial patente.

HAP asociada a fármacos o toxinas debe entenderse que abarca HAP asociada a ingestión de aminorex, HAP asociada a ingestión de un compuesto de fenfluramina (por ejemplo, HAP asociada a ingestión de fenfluramina o HAP asociada a ingestión de dexfenfluramina), HAP asociada a ingestión de ciertos aceites tóxicos (por ejemplo, HAP asociada a ingestión de aceite de colza), HAP asociada a ingestión de alcaloides de pirrolizidina (por ejemplo,

20 HAP asociada a la ingestión de té de arbusto) y HAP asociada a ingestión de monocrotalina. HAP asociada a otros debe entenderse que abarca HAP asociada a trastorno tiroideo, HAP asociada a enfermedad de almacenamiento de glucógeno, HAP asociada a enfermedad de Gaucher, HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria; HAP asociada a hemoglobinopatía, HAP asociada a un trastorno mieloproliferativo y HAP asociada a esplenectomía. HAP asociada a afectación venosa o capilar significativa debe entenderse que abarca HAP asociada a enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO) y HAP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH). (Véase, por ejemplo, Simonneau et al, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:5S-12S; McGoon et al., Chest, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007, 2:369-399; McLaughlin et al, Circulation, 2006, 114:1417-1431; Strauss et al, Clin. Chest, Med., 2007, 28:127-142; Taichman et al., Clin. Chest, Med., 2007, 28:1-22.).

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

La evidencia para la asociación de HAP con fenfluramina y con dexfenfluramina, anorexigénicos, se da por Archer et al. (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158: 1061 -1067). La evidencia para la asociación de HAP con telangiectasia hemorrágica hereditaria se da por McGoon et al. (Chest, 2004, 126:14-34). La evidencia para la asociación de HAP con esplenectomía se da por Hoepfer et al. (Ann. Intern. Med., 1999, 130:506-509). La evidencia para la asociación de HAP con hipertensión portal y el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en HAP se da 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 desvelados en el presente documento son útiles en el tratamiento de síntomas de HAP.

#### 50 Terapias antiplaquetarias (Afecciones relacionadas con la agregación de plaquetas)

Los agentes antiplaquetarios (antiplaquetarios) se prescriben para una diversidad de afecciones. Por ejemplo, en la enfermedad de la arteria coronaria se usan para ayudar a prevenir el infarto de miocardio o el ictus en pacientes quienes están en riesgo de desarrollar coágulos de sangre obstructivos (por ejemplo, trombosis coronaria).

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

Un ataque isquémico transitorio ("AIT" o "mini-ictus") es una breve interrupción del flujo de oxígeno al cerebro debido a un flujo sanguíneo disminuido a través de las arterias, habitualmente debido a un coágulo de sangre obstructivo. Se ha descubierto que los fármacos antiplaquetarios son eficaces previniendo AIT. La angina es un dolor de pecho temporal y normalmente recurrente, una presión o dihidronaftilo provocados por un flujo de sangre rica en oxígeno inadecuado (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 ictus es un evento en el que el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, habitualmente debido a un bloqueo de un vaso sanguíneo cerebral por un coágulo de sangre. En pacientes de alto riesgo, se ha descubierto que tomar antiplaquetarios regularmente previene la formación de coágulos de sangre que provocan primeros o segundos ictus. La angioplastia es una técnica basada en catéter usada para abrir arterias obstruidas por un coágulo de sangre. Se realice o no la colocación de endoprótesis inmediatamente después de este procedimiento para mantener la arteria abierta, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formar coágulos de sangre adicionales después del procedimiento o procedimientos.

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

La fibrilación auricular es el tipo más común de ritmo cardíaco irregular sostenido (arritmia). La fibrilación auricular afecta aproximadamente a dos millones de americanos cada año. En la fibrilación auricular, los atrios (las cámaras superiores del corazón) rápidamente disparan señales eléctricas que provocan que tiemblen en lugar de contraerse normalmente. El resultado es un latido cardíaco anormalmente rápido y altamente irregular. Cuando se dan después de un episodio de fibrilación auricular, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de que se formen coágulos de sangre en el corazón y que viajen al cerebro (embolia).

Hay evidencia de que un agonista del receptor IP inhibirá la agregación de las plaquetas y de esta manera será un tratamiento potencial como una terapia antiplaquetaria (véase, por ejemplo, Moncada et al., Lancet, 1977, 1: 18-20). Se ha mostrado que la deficiencia genética del receptor IP en ratones da lugar a una propensión aumentada hacia la trombosis (Murata et al, Nature, 1997, 388:678-682).

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

Los agonistas del receptor IP también pueden usarse solos o en combinación con terapia trombolítica, por ejemplo, activador del plasminógeno tipo tisular (t-PA), para proporcionar cardioprotección después de MI o disfunción de miocardio postisquémica o protección de lesión isquémica durante la intervención coronaria percutánea y similares, incluyendo complicaciones que resulten de la misma. Los agonistas del receptor IP también pueden usarse en terapias antiplaquetarias en combinación con, por ejemplo, alfa-tocoferol (vitamina E), equistatina (una desintegrina) o, en estados de hipercoagulabilidad, heparina. (Véase, por ejemplo, Chan., J. Nutr., 1998, 128:1593-1596; Mardla et al, Platelets, 2004, 15:319-324; Bernabei et al, Ann. Thorac. Surg., 1995, 59:149-153; Gainza et al, J. Nephrol., 2006, 19:648-655.).

Los agonistas del receptor IP descritos en el presente documento proporcionan mejora beneficiosa en la microcirculación a pacientes que necesitan una terapia antiplaquetaria antagonizando los productos vasoconstrictores de las plaquetas que se agregan en, por ejemplo y no limitado a las indicaciones descritas anteriormente.

### Aterosclerosis

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

Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede conferir protección de la aterosclerosis, tal como de la

aterotrombosis (Arehart et al, Curr. Med., Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham et al, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries et al, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, 445-451; Egan et al, Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al, J. Clin. Invest, 2004, 114:784-794; Arehart et al, Circ. Res. 6 de Mar 2008). 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 de la aterotrombosis en humanos (Arehart et al, Circ. Res. 6 de Mar 2008).

Los compuestos de la presente invención desvelados en el presente documento son útiles en el tratamiento de aterosclerosis y el tratamiento de los síntomas de la misma.

#### Asma

El asma es un trastorno inflamatorio de las vías aéreas caracterizado por eosinofilia de las vías aéreas, producción de moco aumentado por las células en cáliz y remodelación estructural de la pared de las vías aéreas. La prevalencia del asma ha aumentado drásticamente en todo el mundo en las décadas recientes. Se ha mostrado que la deficiencia genética del receptor IP en ratones aumenta la inflamación alérgica de las vías aéreas (Takahashi et al, Br J Pharmacol, 2002, 137:315-322). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede suprimir no solamente el desarrollo del asma cuando se da durante la fase de sensibilización, sino también las características cardinales del asma experimental cuando se dan durante la fase de desafío (Idzko et al, J. Clin. Invest, 2007, 117:464-72; Nagao et al, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320), al menos en parte a través de la interferencia marcada con la función de células dendríticas presentadoras de antígenos dentro de las vías aéreas (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 las fases de iniciación como para las de mantenimiento del asma alérgico, ya que el agotamiento de las células dendríticas durante el desafío secundario en ratones sensibilizados eliminó todos los rasgos característicos del asma, un efecto que podría restaurarse completamente por transferencia adoptiva de células dendríticas de tipo silvestre (van Rij et al., J. Exp. Med., 2005, 201:981-991). También se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos alveolares humanos (Raychaudhuri et al. , J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348). Los compuestos de la presente invención desvelados en el presente documento son útiles en el tratamiento de asma y el tratamiento de los síntomas de la misma.

#### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

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

#### Hiper glucemia

Aunque la hiper glucemia es la causa principal para la patogenia de complicaciones diabéticas tales como neuropatía periférica diabética (DPN), nefropatía diabética (DN) y retinopatía diabética (DR), la vasoconstricción y la agregación plaquetaria potenciadas en pacientes diabéticos también se ha implicado jugar un papel en el avance 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. Mejorar el flujo sanguíneo microvascular es capaz de beneficiar complicaciones diabéticas (Cameron, Diabetologia, 2001,44:1973-1988).

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

La evidencia para el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de nefropatía diabética se da por Owada et al. (Nephron, 2002, 92:788-796) y Yamashita et al. (Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57:149-161). La evidencia para el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de retinopatía diabética se da 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 del factor

de necrosis tumoral [alfa] (TNF-[alfa]) en pacientes diabéticos, implicando que un agonista del receptor IP puede contribuir a la prevención del avance en complicaciones diabéticas (Fujiwara et al, Exp. Clin. Endocrinol. (Diabetes, 2004, 112:390-394).

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

10 Los agonistas del receptor IP han demostrado tener actividad para la regulación del tono vascular, para la vasodilatación y para el alivio 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 para el efecto beneficioso de un agonista del receptor IP en el tratamiento de hipertensión se da por Yamada et al. (Peptides, 2008, 29:412-418). La evidencia de que un agonista del receptor IP puede proteger contra la isquemia cerebral se da por Dogan et al. (Gen. Pharmacol., 1996, 27:1163-1166) y Fang et al (J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26:491-501).

### Anti-inflamación

15 Los agentes antiinflamatorios se prescriben para una diversidad de afecciones. Por ejemplo, en una enfermedad inflamatoria se usan para interferir con y por lo tanto reducir un deletéreo subyacente.

Hay evidencia de que un agonista del receptor IP puede inhibir la inflamación y de esta manera ser un tratamiento potencial como una terapia anti-inflamación. Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la producción de citocinas y quimiocinas pro-inflamatorias (interleucina-12 (IL-12), factor de necrosis tumoral-[alfa] (TNF-[alfa]), DL-I[alfa], EL-6, proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa (MIP-I[alfa]), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-I)) y la función estimuladora de linfocitos T de las 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 citocinas pro-inflamatorias (TNF-[alfa], IL-1/3, EL-6, el factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)) por los 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 citocinas antiinflamatorias (DL-IO) por las 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 citocinas antiinflamatorias (DL-10) por los macrófagos (Shinomiya et al, Biochem. Pharmacol., 2001, 61: 1153-1160). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir una quimiotaxis de leucocitos (células CD4<+> Th2 T) inducida por quimiocinas (CCL 17) (Jaffar et al, J. Immunol., 2007, 179:6193-6203). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede conferir protección de la aterosclerosis, tal como de la aterotrombosis (Arehart et al, Curr. Med., Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham et al, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries et al, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, 445-451; Egan et al, Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al, J. Clin. Invest, 2004, 114:784-794; Arehart et al, Circ. Res. 6 de Mar 2008). 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-[alfa] en pacientes de 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 la lesión por isquemia-reperfusión (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 la lesión y el choque vascular pulmonar en un modelo de rata de choque séptico (Harada et al, Shock, 2008, Feb 21). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir los niveles en suero de TNF-[alfa] *in vivo* en pacientes con artritis reumatoide y esto se asocia a la mejora del transcurso clínico de la enfermedad (Gao et al, Rheumatol. Int., 2002, 22:45-51; Boehme et al, Rheumatol. Int., 2006, 26:340-347).

50 Los compuestos de la presente invención desvelados en el presente documento proporcionan una reducción beneficiosa de la inflamación. Los compuestos de la presente invención desvelados en el presente documento proporcionan una reducción beneficiosa de una respuesta inflamatoria deletérea asociada a una enfermedad inflamatoria.

### Fibrosis

55 Se ha demostrado que la señalización de PGI2 juega un papel beneficioso en las enfermedades fibróticas de diversos órganos, incluyendo el riñón, el corazón, los pulmones, la piel, el páncreas y el hígado, así como en esclerosis sistémica y patologías asociadas. Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede aliviar la fibrosis cardíaca (Chan EC et al (2010) J Mol Cell Cardiol. 18 de abril; Hirata Y et al (2009) Biomed Pharmacother.

63(10):781-6; Kaneshige T et al (2007) J Vet Med Sci. 69(12):1271-6). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede atenuar la fibrosis renal (Takenaka M et al (2009) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 80(5-6):263-7). Se ha 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 de factor de crecimiento de tejido conectivo, un mediador clave de la fibrosis, en pacientes de escleroderma (Stratton R et al (2001) J Clin Invest. 108(2):241-50). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la incidencia de ulceraciones digitales en pacientes con esclerosis sistémica M. Vayssairat (1999) J Rheumatol 26:2173-2178. Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la necrosis de las puntas de los dedos en niños con fenómeno de Renaud refractario (Shouval DS et al (2008) Clin Exp Rheumatol. 26(3 Suppl 49):S105-7; Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir los marcadores de la 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 gravedad, la frecuencia y la duración de los ataques de 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 fenómeno de Raynaud (Zardi et al (2006) In Vivo 20(3):377-80). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir el avance de la fibrosis pancreática en ratas Zucker obesas (Sato et al (2010) Diabetes 59(4):1092-100).

Los agonistas del receptor IP desvelados en el presente documento proporcionan efectos anti-fibróticos beneficiosos a pacientes que padecen fibrosis del riñón, del corazón, de los pulmones, de la piel, del páncreas y del hígado que puede ser idiopática o secundaria a la inflamación crónica y a la esclerosis sistémica, por ejemplo, y no limitado a las indicaciones descritas anteriormente.

Además, hay evidencia sustancial de que un agonista del receptor IP puede mejorar la función renal en fallo renal agudo y crónico. Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede restaurar la función renal en fallo renal agudo relacionado 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 por isquemia-reperfusión renal Sahsivar MO et al (2009) Shock 32(5):498-502). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede prevenir la nefropatía inducida por agente de contraste en pacientes con disfunción renal que se someten a cirugía cardíaca (Spargias K et al (2009) Circulation 3;120(18):1793-9.) Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede mejorar la función renal, reducir la inflamación y los cambios escleróticos del riñón en un modelo de nefropatía diabética Watanabe M et al (2009) Am J Nephrol. 2009;30(1):1-11).

Los agonistas del receptor IP desvelados en el presente documento proporcionan mejoras beneficiosas de la función renal en pacientes con lesión de riñón crónica y nefropatías secundarias a tintes-agentes de contraste, lesión por isquemia-reperfusión, inflamación sistémica y diabetes por ejemplo y no limitado a las indicaciones descritas anteriormente.

Hay evidencia considerable para un papel causal de la deficiencia de Prostaciclina en el desarrollo de preeclampsia (Mills JL et al (1999) JAMA 282: 356-362; Walsh SW (2004) Prostaglandins Leukot Essent FattyAcids 70: 223-232). La administración de un agonista del receptor IP ha demostrado disminuir la presión sanguínea en un modelo de rata de preeclampsia (Zlatnik MG et al (1999) Am J Obstet Gynecol. 180(5):1191-5).

Los agonistas del receptor IP desvelados en el presente documento proporcionan mejora beneficiosa de la hemodinámica en pacientes con preeclampsia.

Los agonistas del receptor IP desvelados en el presente documento pueden proporcionar tratamiento beneficioso de la fibrosis quística.

Los agonistas del receptor IP desvelados en el presente documento pueden proporcionar quimioprevención. La quimioprevención es la práctica del uso de fármacos, vitaminas o suplementos nutricionales para reducir el riesgo de desarrollar o tener una recurrencia de un cáncer. El iloprost oral (*Ventavis*), un análogo de prostaciclina, muestra prometer como un agente quimiopreventivo para el cáncer de pulmón. Los datos que soportan la quimioprevención del agonista del receptor de IP se presentaron por Paul Bunn Jr. MD, que es el Director Ejecutivo de la International Association for the Study of Lung Cancer en la American Association for Cancer Research 102<sup>o</sup> Annual Meeting mostró que mejoró significativamente la displasia endobronquial en ex fumadores.

El agonista de PGI<sub>2</sub>, incluyendo los compuestos de fórmula la son útiles también como agentes co-terapéuticos para su uso en combinación con agentes secundarios, tales como nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como nitroprusiato sódico, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1 y NO de inhalación; compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tales como inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5 tales como sildenafilo, vardenafilio y tadalafilio; estimulantes independientes de NO, pero hemo-dependientes de la guanilato ciclasa, tales como en particular los compuestos descritos en el documento WO

00/06568, el documento WO 00/06569, el documento WO 02/42301 y el documento WO 03/095451; activadores NO- y hemo-independientes de la guanilato ciclasa, tales como en particular los compuestos descritos en el documento WO 01/19355, el documento WO 01/19776, el documento WO 01/19778, el documento WO 01/19780, el documento WO 02/070462 y el documento WO 02/070510; compuestos que inhiben la elastasa neutrófila humana, tales como sivelestat o DX-890 (Reltran); compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como inhibidores de la tirosina quinasa y/o de la serina/treonina quinasa, en particular imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib y sunitinib; compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, por ejemplo y preferentemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina; agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferentemente del grupo que comprende inhibidores de la agregación plaquetaria, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas, sustancias activas para disminuir la presión sanguínea, por ejemplo y preferentemente del grupo que comprende antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonista de endotelina, inhibidores de renina, inhibidores de aldosterona sintasa, bloqueantes del receptor alfa, bloqueantes del receptor beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la Rho-quinasa y diuréticos; y/o sustancias activas que modifican el metabolismo lipídico, por ejemplo y preferentemente del grupo que comprende agonistas del receptor de tiroides, inhibidores de la síntesis de colesterol, por ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPARPPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar polimérico, antagonistas de inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y lipoproteína (a), particularmente en el tratamiento de HAP o enfermedades y trastornos tales como aquellos mencionados anteriormente en el presente documento, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como medios para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos.

En particular, otro aspecto de esta invención es una combinación farmacéutica que comprende los compuestos de Fórmula Ia, o sales farmacéuticas de los mismos y un agente secundario en el que el agente secundario es un inhibidor de PDEV o un inhibidor de la endopeptidasa neutra.

Los compuestos de Fórmula Ia, o las sales farmacéuticas de los mismos pueden mezclarse con un segundo agente en una composición farmacéutica fija o puede administrarse separadamente, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacéutica.

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

Los antibióticos adecuados incluyen antibióticos macrólidos, por ejemplo, tobramicina (TOBITM).

Las sustancias farmacéuticas de ADNasa adecuadas incluyen dornasa alfa (PulmozymeTM), una solución altamente purificada de desoxiribonucleasa I recombinante humana (ADNasarh), que escinde ADN selectivamente. La dornasa alfa se usa para tratar la fibrosis quística.

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

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

Los ingredientes activos secundarios adecuados incluyen agonistas de  $\beta_2$ . Los agonistas de  $\beta_2$  adecuados, incluyen arformoterol (por ejemplo, tartrato), albuterol/salbutamol (por ejemplo, racemato o enantiómero único tal como el enantiómero R, o una sal de los mismos especialmente sulfato), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (por ejemplo, mesilato), carmoterol, clenbuterol, etanterol, fenoterol (por ejemplo, racemato o enantiómero único tal como el enantiómero R, o una sal del mismo especialmente bromhidrato), flerbuterol, formoterol (por ejemplo, racemato o

5 enantiómero único tal como el diastereómero R,R, o una sal del mismo especialmente fumarato o fumarato dihidrato), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (por ejemplo, racemato o enantiómero único tal como el enantiómero R, o una sal del mismo especialmente maleato, acetato o xinafoato), LAS100977, metaproterenol, milveterol (por ejemplo, clorhidrato), naminterol, olodaterol (por ejemplo, racemato o enantiómero  
 10 único 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 único 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 el agonista de  $\beta_2$  es un agonista de  $\beta_2$  de ultra larga duración tal como indacaterol, o potencialmente carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 o vilanterol. Una realización preferida uno de los segundos ingredientes activos es indacaterol (es decir (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-1H-quinolin-2-ona] o una sal del mismo. Este es un agonista del adrenoreceptor  $\beta_2$  que tiene una duración de acción especialmente larga (es decir más de 24 horas) y una aparición de la acción corta (es decir aproximadamente 10 minutos). Este compuesto se prepara por los procesos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 2000/75114 y WO 2005/123684. Es capaz de formar sales de adición de ácidos, particularmente sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácidos. Una sal preferida de (R)-5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-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-hidroxi-1H-quinolin-2-ona]. Otra sal preferida es xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxi-1H-quinolin-2-ona].

20 Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como aclidinio (por ejemplo, bromuro), BEA-2108 (por ejemplo, bromuro), BEA-2180 (por ejemplo, bromuro), CHF-5407, darifenacina (por ejemplo, bromuro), darotropio (por ejemplo, bromuro), glicopirrolato (por ejemplo, racemato o enantiómero único, o 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  
 25 (por ejemplo, bromhidrato), solifenacina (por ejemplo, succinato), SVT-40776, TD-4208, terodilina, tiotropio (por ejemplo, bromuro), tolterodina (por ejemplo, tartrato) y tropio (por ejemplo, cloruro). En ciertas realizaciones preferidas los antagonistas muscarínicos son antagonistas muscarínicos de larga duración tales como bromuro de darotropio, glicopirrolato o bromuro de tiotropio.

30 Los fármacos dobles antiinflamatorios y broncodilatadores adecuados incluyen agonistas del adrenoreceptor beta-2/antagonistas muscarínicos dobles tales como GSK-961081 (por ejemplo, succinato) y aquellos descritos en el documento USP 2004/0167167, el documento WO 04/74246 y el documento WO 04/74812.

35 Las sustancias farmacéuticas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetiricina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como aquellas desveladas en el documento JP 2004107299, el documento WO 03/099807 y el documento WO 04/026841.

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

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

40 En consecuencia, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de agonista del receptor IP con segundos agentes que son inhibidores de la triptófano hidrolasa 1 (TPH1).

45 En consecuencia, la invención incluye como un aspecto adicional una combinación de agonista del receptor IP con segundos agentes que son inhibidores multi-quinasa. tales como misilato de imatinib, Gleevec. El imatinib funciona como un inhibidor específico de un número de enzimas tirosina quinasa. Ocupa el sitio *TK* activo, dando lugar a una disminución de la actividad. Las enzimas *TK* en el cuerpo incluyen el receptor de insulina. El imatinib es específico para el dominio *TK* en el protooncogén de Abelson, c-kit y PDGF-R (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

50 En otro aspecto de esta invención, el agonista del receptor IP de esta invención se dosifica junto con un segundo agente activo seleccionado de inhibidores de la fosfodiesterasa V, inhibidores de la endopeptidasa neutra 1, inhibidores de THP1, inhibidores multi-quinasa, antagonista de endotelina, diuréticos, bloqueante del receptor de aldosterona y bloqueante del receptor de endotelina.

En otro aspecto de esta invención, el agonista del receptor IP de esta invención se dosifica junto con un segundo agente activo seleccionado de inhibidores de la fosfodiesterasa V, inhibidores de la endopeptidasa neutra 1, inhibidores de THP1 e inhibidores multi-quinasa, tales como PDGFR o c-Kit.

En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de fórmula la en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección sensible a la actividad agonista del receptor IP, particularmente en HAP.

5 Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier ruta apropiada, por ejemplo oralmente, por ejemplo, en forma de un comprimido o una cápsula; parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente; por inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas; intranasalmente, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel; o rectalmente. En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula la en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente  
10 aceptables para los mismos. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco antiinflamatorio, bronco-dilatador, antihistamínico o antitusivo como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Tales composiciones pueden prepararse usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Estas formas de dosificación oral pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para la administración tópica pueden tomar la forma de cremas, pomadas, geles o sistemas de  
15 administración transdérmicos, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones de polvo seco.

20 Cuando la composición comprende una formulación de aerosol, preferentemente contiene, por ejemplo, un propulsor de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co-disolventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20 % en peso), y/o uno o más tensioactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán y/o uno o más agentes de carga, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, preferentemente contiene, por ejemplo, el compuesto de Fórmula la o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que tienen un diámetro de partícula de hasta 10 micrómetros, opcionalmente junto con un diluyente o un vehículo, tales como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a  
25 la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferentemente contiene, por ejemplo, el compuesto de Fórmula la, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo bien disueltas o bien suspendidas, en un vehículo que contiene agua, un co-disolvente, tal como etanol o propilenglicol y un estabilizante, que puede ser un tensioactivo.

Los aspectos adicionales de la invención incluyen:

- 30 (a) un compuesto de Fórmula la o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en forma inhalable, por ejemplo, en un aerosol u otra composición atomizable o en particulado inhalable, por ejemplo, forma micronizada;
- (b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de Fórmula la o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en forma inhalable;
- 35 (c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (la) en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y
- (d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de Fórmula la o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en forma inhalable.

40 Las dosificaciones de compuestos de Fórmula la o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos empleados en la práctica de la presente invención por supuesto variarán dependiendo, por ejemplo, de la afección concreta a tratarse, del efecto deseado y del modo de administración. En general, las dosificaciones 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 y Ensayo Farmacéuticos

45 Los compuestos de y sus sales farmacéuticamente aceptables, en lo sucesivo en el presente documento denominados alternativamente "agentes de la invención", son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son agonistas del receptor IP adecuados y pueden ensayarse en las siguientes pruebas.

50 La actividad de los compuestos en el receptor IP (receptor IP) se evalúa midiendo la acumulación de AMPc en células CHO que expresan de forma estable el receptor IP (CHO-IP) usando la prueba AlphaScreen de PerkinElmer. Esta tecnología mide la producción endógena de AMPc, en una prueba homogénea de proximidad de luminiscencia no radiactiva. Ocurre una reacción biológica entre las perlas donadoras recubiertas de estreptavidina, el AMPc biotinilado y las perlasceptoras anti-AMPc, poniendo las perlas donadoras y receptoras lo suficientemente cerca para que se produzca tras la excitación una señal de fluorescencia. En la producción de AMPc endógeno, la

competición entre el AMPc biotinilado y el AMPc derivado celular provoca una reducción en la señal fluorescente. La reducción en la señal es proporcional a la cantidad de AMPc que se está produciendo, de esta manera es posible cuantificar la cantidad de AMPc que se produce en la estimulación con agonista.

5 Los compuestos de ensayo y de referencia se preparan a 100x [final] en 100 % de DMSO y se diluyen 1:3 usando un Biomek Fx (Beckman Coulter). Esto se sigue de una dilución intermedia para dar 5x [final] en tampón de ensayo (HBSS que contiene HEPES 5 mM, BSA al 0,1 % (p/v)). Se transfieren después 5 µl de compuestos de ensayo 5x [final], compuestos de referencia y control tampón/DMSO a una OptiPlaca blanca de 384 pocillos, que contiene 20 µl de una suspensión de células CHO-IP (15.000 células/pocillo, preparadas a partir de congelado) y la placa se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se construye una curva patrón de AMPc para cada experimento (intervalo de concentración de 10000 nM a 0,001 nM, en tampón de ensayo) y se añaden 25 µl de cada concentración a las dos últimas columnas de la placa de prueba. La incubación se termina mediante la adición de tampón de lisis (dH<sub>2</sub>O; Tween-20 al 0,3 % (v v<sup>-1</sup>)) que contiene 20 unidades ml<sup>-1</sup> de perlas donadoras recubiertas de estreptavidina (pre-incubadas durante 30 minutos) y 20 unidades ml<sup>-1</sup> de perlasceptoras anti-AMPc, que se añaden al tampón de lisis justo antes de la adición a la placa de prueba. La placa de prueba se incuba después a temperatura ambiente en la oscuridad, durante 60 minutos con agitación suave y se lee en el lector de placas Envision (Perkin Elmer).

20 Los datos brutos de los compuestos de referencia, los compuestos de ensayo y los controles se convierten en concentraciones de AMPc, usando la curva patrón de AMPc, en GraphPadPrism (GraphPad Software Inc). Se determinan CE<sub>50</sub> así como los valores máximos de las curvas agonistas usando una ecuación logística de 4 parámetros. Los valores de respuesta máximos en % de todos los compuestos de ensayo se determinan usando la parte de arriba de la curva de concentración-respuesta de teprostinilo.

Los compuestos de los Ejemplos, a continuación en el presente documento, generalmente tienen valores EC<sub>50</sub> en las mediciones de datos descritas anteriormente por debajo de 5 µM. La Tabla 1 proporciona una lista de compuestos representativos con su valor CE<sub>50</sub>.

Tabla 1.

25

Ejemplo	CE <sub>50</sub> /µM
1,	0,000455

### Ejemplos

#### Condiciones Generales:

30 Los espectros de masas se adquirieron en sistemas CL-EM, SFC-EM o CG-EM usando métodos de electropulverizado, químicos y de ionización de impacto de electrones a partir de un abanico de instrumentos de las siguientes configuraciones: Sistemas Agilent 1100 HPLC con un Espectrómetro de masas Agilent 6110, o Espectrómetro de masas Micromass Platform o Espectrómetro de Masas Thermo LTQ; un sistema UPLC de Waters Acquity con Espectrómetro de masas SQD, un sistema HPLC de Waters FractionLynx con Espectrómetro de masas 3100, un sistema Waters UPC2 con Espectrómetro de masas TQD o un sistema Waters Prep100 SFC-MS con Espectrómetro de masas SQD2. [M+H]<sup>+</sup> se refiere al ion molecular protonado de la especie química. Los espectros de RMN se ejecutaron en espectrómetros de RMN Bruker AVANCE 400 MHz o 500 MHz usando ICON-RMN, bajo el control del programa TopSpin. Los espectros se midieron a 298 K, a menos que se indique otra cosa, y se hizo referencia con respecto a la resonancia del disolvente.

40 Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar la invención y no han de construirse siendo limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferentemente entre aproximadamente 2 kPa y 13,33 kPa (15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar)). La estructura de los productos finales, los intermedios y los materiales de partida se confirma por métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, EM, IR, RMN. Las abreviaturas usadas son aquellas convencionales en la técnica. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

45 Abreviaturas:

- a ancho
- d doblete
- dd doblete de dobles

---

DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
h	hora u horas
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
CLEM	cromatografía líquida y espectrometría de masas
MeOH	metanol
EM	espectrometría de masas
m	multiplete
ml	millilitro o mililitros
m/z	proporción masa a carga
RMN	resonancia magnética nuclear
Tr	tiempo de retención
s	singlete
SCX-2	intercambio catiónico fuerte (por ejemplo, columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)
t	Triplete
THF	tetrahidrofurano

---

Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas se sintetizaron usando los métodos descritos en el presente documento, u otros métodos, que se conocen en la técnica.

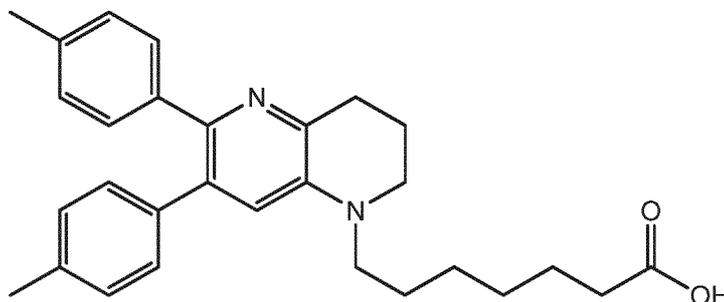
5 Los diversos materiales de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas pueden aislarse y purificarse, cuando sea apropiado, usando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron si purificación adicional. Las sales pueden prepararse a partir de compuestos mediante procedimientos conocidos de formación de sales.

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

Si no se indica de otra manera, las condiciones de HPLC analítica son como sigue:

Método 2 minLowpHv01

Columna:	Waters Acquity CSH 1,7 $\mu$ m, 2,1 x 50 mm
Temperatura:	50 °C
Fase móvil:	A: Agua + Ácido fórmico al 0,1 % B: Acetonitrilo + Ácido fórmico al 0,1 %
Caudal:	1,0 ml/min
Gradiente:	0,0 min al 5 % de B, 0,2-1,55 min al 5-98 % de B, 1,55-1,75 min al 98 % de B, 1,75-1,8 min al 98-5 % de B

**Ejemplo 1:****Ácido 7-(6,7-di-p-tolil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico****Etapa 1:** 4-(2-Fenil-1H-imidazol-1-il)butanonitrilo

- 5 Una solución enfriada (0 °C) de 2-fenil-1H-imidazol (disponible en el mercado) (2,88 g, 20 mmol) en DMF (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató porción a porción con hidruro sódico (0,880 g, 22,00 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió 4-bromobutanonitrilo (2,58 ml, 26,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente en nitrógeno durante una noche, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua,
- 10 NaHCO<sub>3</sub> sat. ac., salmuera, se secaron pasando a través de una columna de separación de fases y se concentraron a presión reducida. El aceite naranja/marrón resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 0 -100 % de EtOAc en iso-hexano y las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDC<sub>3</sub>) δ 7,58 (2H, m), 7,47 (3H, m), 7,19 (1H, s a), 7,05 (1H, s a), 4,23 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,05 (2H, m),

**Etapa 2:** 4-(2-Fenil-1H-imidazol-1-il)butanimidhidrazida

- Se enfrió hidrazina en THF (10,89 ml, 10,89 mmol) en un baño de hielo/agua y se añadió NaH (60 %) en aceite mineral (0,457 g, 11,43 mmol) en 3 porciones durante 10 minutos. Después de unos 10 minutos adicionales a 0 °C, se añadió una solución de 4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)butanonitrilo (etapa 1) (1,15 g, 5,44 mmol) en THF (10,89 ml).
- 20 La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después de agitar durante 2 horas, la reacción se interrumpió con agua (5 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) and los extractos orgánicos combinados se secaron pasando a través de una columna de separación de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 3:** 3-(3-(2-Fenil-1H-imidazol-1-il)propil)-5,6-di-p-tolil-1,2,4-triazina

- Una mezcla que comprende 4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)butanimidhidrazida (etapa 2) (1,324 g, 5,44 mmol) y 4,4-dimetilbencilo (1,296 g, 5,44 mmol) en EtOH (54 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 0-100 % de EtOAc en iso-hexano y las fracciones de producto se concentraron a presión
- 30 reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.  
CLEM: Tr =1,97 min; MS m/z 446,6 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2 minLowpH\_v01

**Etapa 4:** 6,7-Di-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina

- Una solución de 3-(3-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)propil)-5,6-di-p-tolil-1,2,4-triazina (etapa 3) (136 mg, 0,305 mmol) y 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (67,3 mg, 0,305 mmol) en 1,3,5-triisopropilbenceno (0,75 ml) se calentó a 250 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se cargó sobre sílice. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna eluyendo con 0-100 % de EtOAc en iso-hexano. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida y se secaron en un horno de alto vacío para proporcionar el compuesto del título;
- 35 CLEM: Tr 0,9 min; MS m/z 315,5 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2 minLowpH\_v01

**Etapa 5:** 7-(6,7-Di-p-tolil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo

Una suspensión que comprende 6,7-di-p-tolil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina (etapa 4) (43 mg, 0,100 mmol) y 7-oxoheptanoato de etilo (172 mg, 0,998 mmol) en DCM (998 μl) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

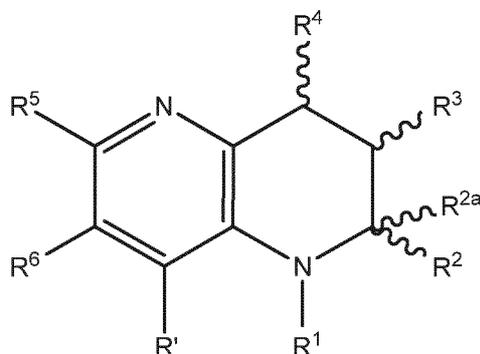
- A esta mezcla se añadió triacetoxiborohidruro sódico (106 mg, 0,499 mmol) y la agitación continuó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se cargó sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-100 % de EtOAc en iso-hexano. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para producir un aceite naranja. Este aceite se cargó sobre un cartucho pre-humedecido (MeOH) Isolute® SCX-2 y se eluyó con NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
- 5 CLEM: Tr 1,19 min; MS m/z 471,8 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2 minLowpH\_v01

Etapa 6: Ácido 7-(6,7-di-p-tolil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)heptanoico

- 10 Una solución que comprende 7-(6,7-di-p-tolil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)heptanoato de etilo (etapa 5)(45 mg, 0,091 mmol) en EtOH (908 µl) se trató con NaOH (136 µl, 0,272 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución resultante se acidificó a pH 2 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron pasando a través de una columna de separación de fases y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;
- 15 CLEM: Tr 1,13 mins; MS m/z 444,7 [M+H]<sup>+</sup>; Método 2 minLowpH\_v01
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 (1 H, s), 7,25 (2H, d), 7,11 (4H, m), 7,00 (2H, d), 3,49 (2H, t), 3,43 (2H, m), 3,37 (2H, t), 2,34 (3H, s), 2,32 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,09 (2H, m), 1,63 (4H, m), 1,39 (4H, m).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula la



la

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R<sup>1</sup> es -X-Y; o -W-R<sup>7</sup>-X-Y;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, u OR<sup>1</sup>;

R<sup>2a</sup> es hidrógeno;

o 10 R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> tomados juntos son oxo;

10 R<sup>3</sup> es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, CN, halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos;

R<sup>4</sup> es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, CN, halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos;

15 R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, OR<sup>1</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, CN o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>; -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo de 4 a 14 miembros o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en el que el heteroarilo y el heterociclilo contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

20 R<sup>6</sup> es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>; -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo de 4 a 14 miembros o -(alquil C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-heterociclilo de 3 a 14 miembros en el que el arilo, el heteroarilo y el heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes Z;

W es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógenos o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 Y es -C(O)OH, -C(O)OR<sup>x</sup>, tetrazolilo, carbamoilo, monoalquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo o -CONH-S(O)<sub>q</sub>-R<sup>x</sup>, en el que R<sup>x</sup> es alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, NR<sup>18</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>21</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, (SO<sub>2</sub>)R<sup>21</sup>, NR<sup>18</sup>C(O)R<sup>21</sup>, C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, NR<sup>18</sup>C(O)NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, NR<sup>18</sup>C(O)OR<sup>19</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, C(O)OR<sup>19</sup>, C(O)R<sup>19</sup>, SR<sup>19</sup>, OR<sup>19</sup>, oxo, CN, NO<sub>2</sub>, halógeno un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en el que el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

q es 2;

35 R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos,

R<sup>7</sup> es un resto divalente representado por aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-D-; heterociclil de 3 a 14 miembros-D-, en el que el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que D es O;

R<sup>18</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>19</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno independientemente H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,

40 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>n</sup>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>7</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>n</sup>;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos,

R<sup>3</sup> es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, CN, halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos;

45 R<sup>4</sup> es H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, -NR<sup>19</sup>R<sup>21</sup>, CN, halógeno, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos;

m is 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 0, 1, 2 o 3;

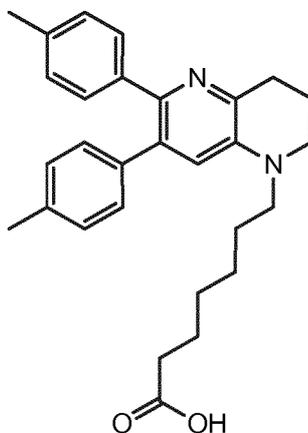
R<sup>n</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo; y

R<sup>7</sup> es un resto divalente representado por aril C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-D-; heterociclil de 3 a 14 miembros-D-, en el que el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en el que D es O.

- 5 3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más átomos halógenos, y

R<sup>6</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH o grupos NH<sub>2</sub>.

- 10 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 7-(6,7-Di-p-tolil-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1 (2H)-il)heptanoico de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica, que comprende:

- 15 una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

6. Una combinación farmacéutica, que comprende:

- 20 una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente activo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de HAP, trastornos en necesidad de terapia antiplaquetaria, aterosclerosis, asma, EPOC, hiperglucemia, enfermedad inflamatoria o enfermedades fibróticas.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de HAP, asma, EPOC o fibrosis quística.

- 30 10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HAP, trastornos en necesidad de terapia antiplaquetaria, aterosclerosis, asma, EPOC hiperglucemia, enfermedad inflamatoria o enfermedades fibróticas.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, que es para el tratamiento de HAP, asma, EPOC o fibrosis quística.