

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 367**

51 Int. Cl.:

C07D 317/40	(2006.01)	C07C 69/736	(2006.01)
C07D 321/00	(2006.01)	C07C 69/712	(2006.01)
C07D 453/02	(2006.01)	C07C 235/06	(2006.01)
C07D 257/06	(2006.01)	C07C 235/08	(2006.01)
C07D 263/24	(2006.01)	C07C 235/10	(2006.01)
C07D 265/30	(2006.01)		
C07D 295/088	(2006.01)		
C07D 211/60	(2006.01)		
C07D 295/145	(2006.01)		
C07D 307/20	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2014 PCT/US2014/011260**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14110491**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2014 E 14713945 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2943479**

54 Título: **Profármacos de treprostinil**

30 Prioridad:

11.01.2013 US 201361751608 P

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

11.02.2021

73 Titular/es:

**CORSAIR PHARMA, INC. (100.0%)
400 Oyster Point Boulevard
South San Francisco, California 94080, US**

72 Inventor/es:

**BECKER, CYRUS;
RESCOURIO, GWENAELLA;
PFISTER, JÖRG;
VENKATRAMAN, MEENAKSHI y
ZHANG, XIAOMING**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 805 367 T3

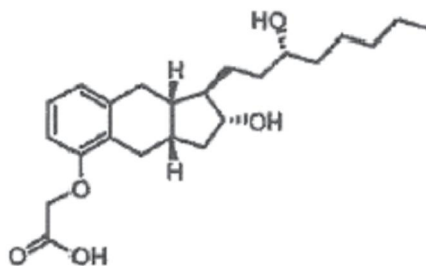
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Profármacos de treprostinil

5 Antecedentes

La hipertensión pulmonar (PH) o la hipertensión arterial pulmonar (PAH) es una enfermedad que puede provocar la muerte y se caracteriza por un aumento de la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Existe la necesidad de mejores compuestos y métodos para tratar PH y PAH. Véase, por ejemplo, la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2013/0274261. Muchos compuestos farmacológicamente activos valiosos, incluidos algunos de interés con respecto a PH y PAH, no pueden administrarse eficazmente por vía oral por diversas razones y generalmente se administran por vía intravenosa o intramuscular. Por lo general, estas rutas de administración requieren la intervención de un médico u otro profesional de la salud y pueden acarrear una incomodidad considerable así como un posible trauma local para el paciente. Un ejemplo de dicho compuesto es el treprostinil y los derivados del mismo, que se ha usado en el tratamiento de PH y PAH. Véase, por ejemplo, el documento WO 2005/007081. La fórmula química central es (en este documento también etiquetado, Compuesto A):



incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables tales como la sal de sodio.

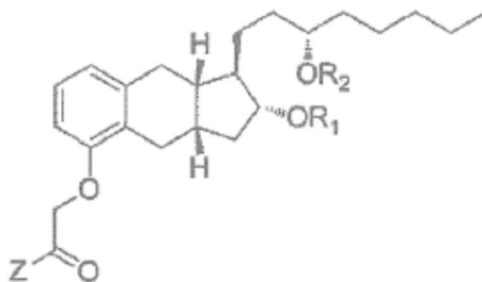
20 De acuerdo con lo anterior, existe una necesidad clínica de proporcionar treprostinil mediante formulaciones y métodos mejorados, por ejemplo, ya sea por vía oral o transdérmica. Más particularmente, existe la necesidad de un método seguro y eficaz para aumentar la disponibilidad sistémica de treprostinil mediante la administración de treprostinil o análogos de treprostinil.

25 La aplicación de la tecnología de administración transdérmica de fármacos a la administración de una amplia variedad de fármacos ha sido propuesta y diversos sistemas para lograr esto se describen en numerosas publicaciones técnicas y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,598,122, 4,144,317, 4,201,211, 4,262,003, y 4,379,454,

30 son representativos de diversos sistemas de administración de fármacos transdérmicos de la técnica anterior, sistemas que tienen la capacidad de administrar cantidades controladas de fármacos a los pacientes durante períodos de tiempo prolongados que varían en duración desde varias horas a varios días. Ninguna de las patentes anteriores ni ninguna otra técnica anterior de la que tengan conocimiento los inventores describe un sistema de administración transdérmica que esté destinado a administrar treprostinil o sus derivados, ni conocen datos sobre permeabilidad de la piel o tasas terapéuticas de administración transdérmica apropiadas para diseñar dicho sistema.

35 Sumario

La presente invención está dirigida a un compuesto según la fórmula (1A)



40 en el que,

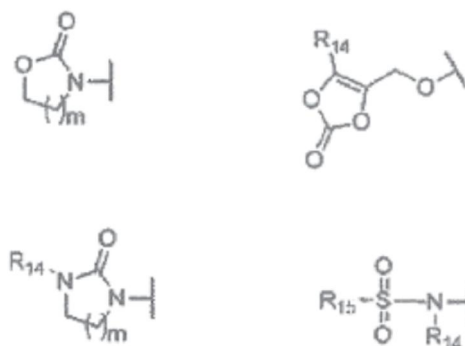
Z es -OH, -OR₁₁, o P₁;

45 R₁₁ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo sustituido, alquilocicloheteroalquilo o alquilocicloheteroalquilo sustituido,

en el que una unidad estructural sustituida está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo (o heterocíclico), tior, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino

5 arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, hidroxilo, alquiloxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico y ácido fosfónico;

P₁ se selecciona del grupo que consiste en:



10 en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

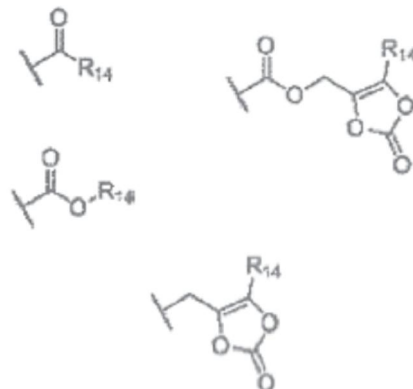
15 R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido,

20 en el que una unidad estructural sustituida está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo (o heterocíclico), tior, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, hidroxilo, alquiloxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico y ácido fosfónico; o

25 R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros; y

R₁ y R₂ son independientemente H o P₂, en el que al menos uno de R₁ y R₂ es P₂, en el que

30 P₂ se selecciona del grupo que consiste en:



en el que,

35 R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en H, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido,

40 en el que una unidad estructural sustituida está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo (o heterocíclico), tior, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo,

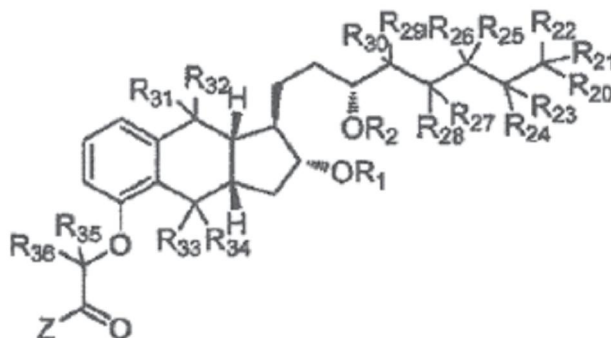
alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico y ácido fosfónico

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, la presente invención se dirige a una composición que comprende al menos un compuesto según la presente invención y al menos otro componente. Adicionalmente, la presente invención está dirigida a un compuesto según la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Las realizaciones descritas en este documento incluyen compuestos, composiciones y compuestos para su uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Se describe un compuesto representado por la fórmula (I)



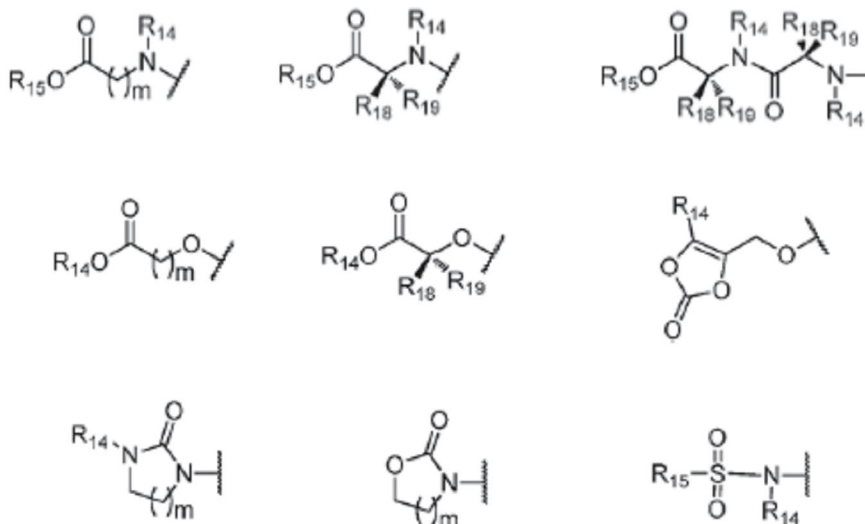
en el que R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ son independientemente H o deuterio;

Z es -OH, -OR₁₁, -N(R₁₁)R₁₂, -SR₁₁, o P₁;

R₁₁ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo sustituido, alquilocicloheteroalquilo, alquilocicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alquilheteroarilo o alquilheteroarilo sustituido;

R¹² es H, haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo;

P₁ se selecciona del grupo que consiste en:



en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido;

5 R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y metoxi;

10 R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la lista que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi, amino, tio, metiltio, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo), -CONH₂, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos de la lista que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi, haloalcoxi;

15 R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

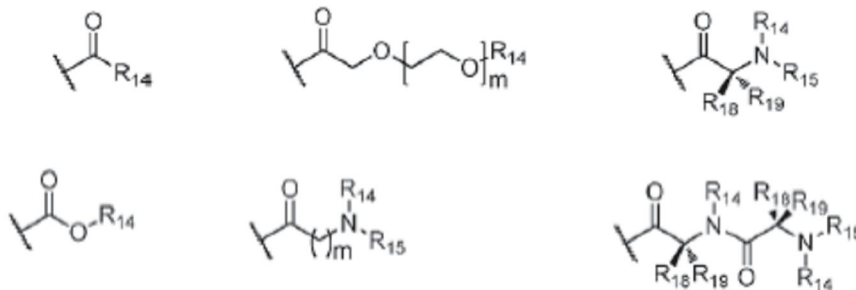
R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

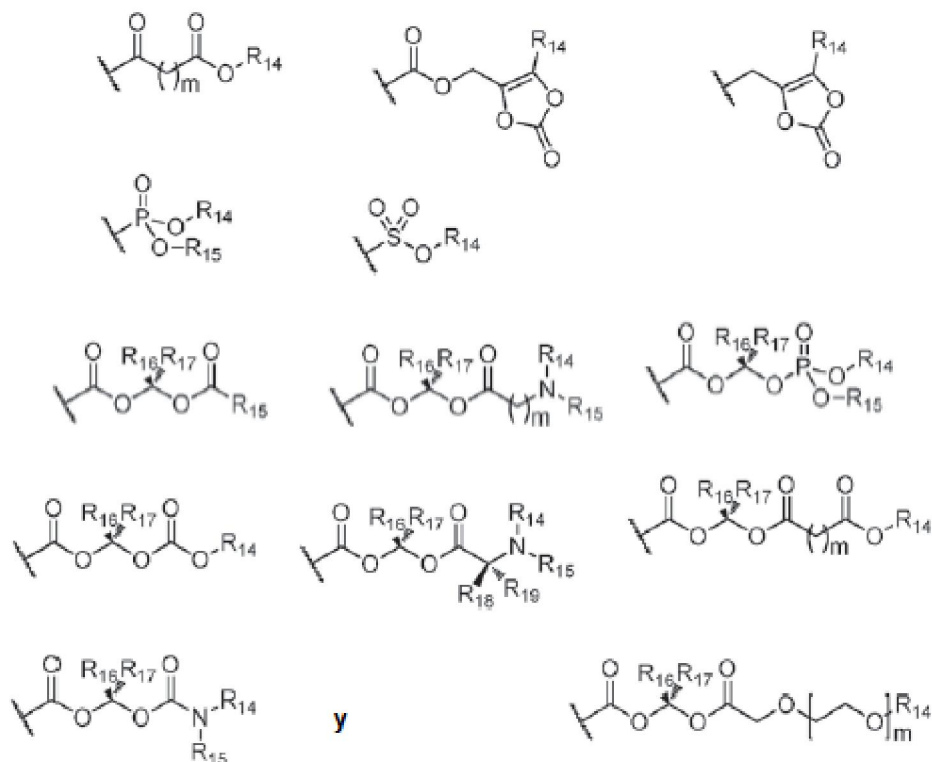
R₁₅ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

20 R₁₅ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

y, R₁ y R₂ son independientemente H o P₂, en el que al menos uno de R₁ y R₂ es P₂, en el que

25 P₂ se selecciona del grupo que consiste en:





en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

5

R₁₄ y R₁₅ son como se definieron anteriormente;

R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista que consiste en halo, metilo y metoxi;

10

R₁₆ y R₁₇ son independientemente en cada caso H o alquilo;

15

R₁₆ y R₁₇ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros;

R₁₈ y R₁₉ son como se definieron anteriormente;

R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

20

R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

en el que la fórmula I incluye enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de los compuestos de fórmula I.

25

En otra realización, los parámetros de fórmula I se definen de la siguiente manera:

R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ son independientemente H o deuterio;

30

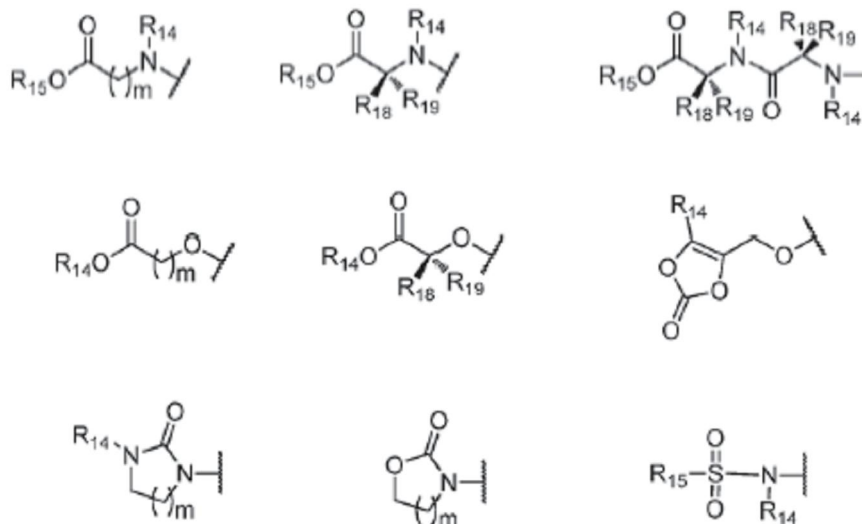
Z es -OR₁₁, -N(R₁₁)R₁₂, -SR₁₁, o P₁;

R₁₁ es alquilo ramificado, haloalquilo, halocicloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, bicicloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo sustituido, alquilocicloheteroalquilo, alquilocicloheteroalquilo sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alquilheteroarilo, alquilheteroarilo sustituido

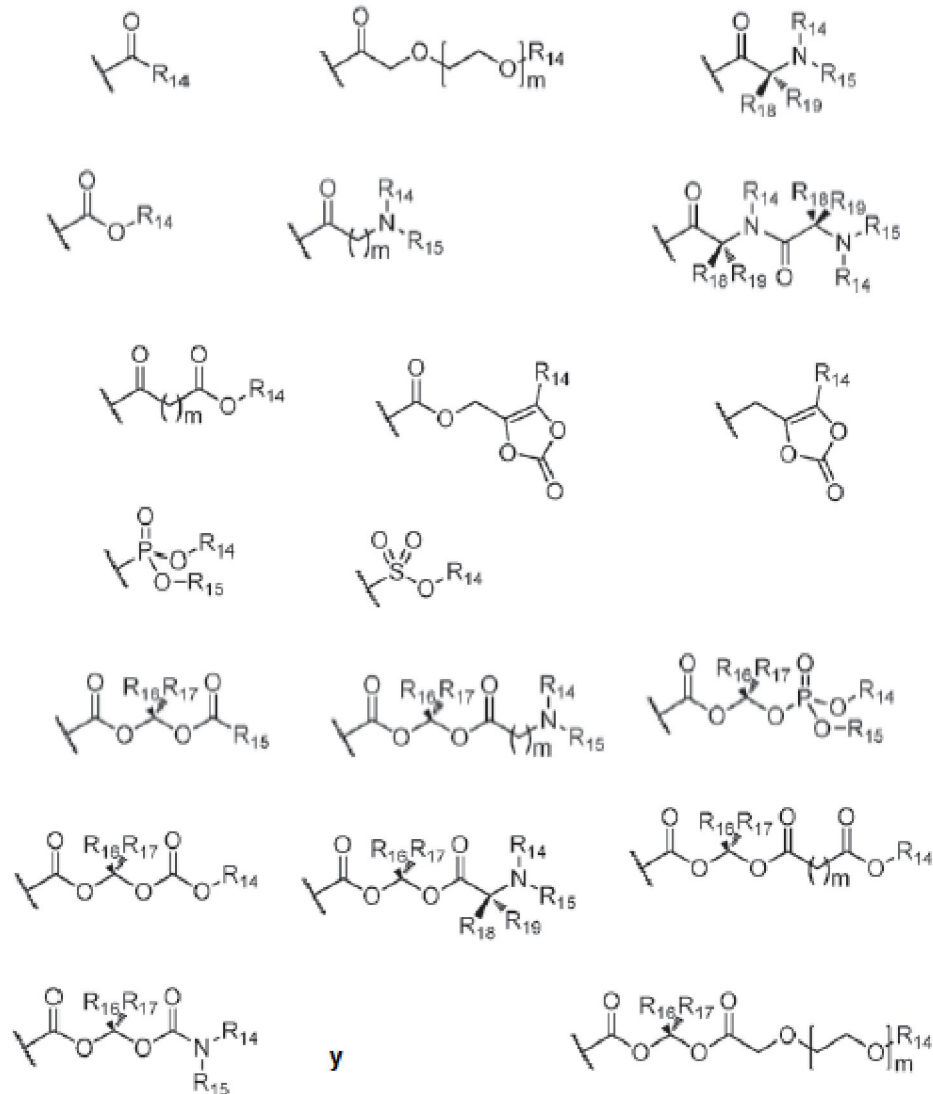
35

R₁₂ es H, alquilo ramificado, haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo;

P₁ se selecciona del grupo que consiste en:



- 5 en el que,
m es 1, 2, 3 o 4;
- 10 R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido, y heteroarilalquilo sustituido;
- 15 R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y metoxi;
- 20 R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la lista que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi, amino, tio, metiltio, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo), -CONH₂, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos de la lista que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi, haloalcoxi;
- 25 R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
R₁₅ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
- 30 R₁₅ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
y, R₁ y R₂ son independientemente H o P₂, en el que
P₂ se selecciona del grupo que consiste en:



en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

5

R₁₄ y R₁₅ son como se definieron anteriormente;

R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista que consiste en halo, metilo y metoxi;

10

R₁₆ y R₁₇ son independientemente en cada caso H o alquilo;

15

R₁₆ y R₁₇ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros;

R₁₈ y R₁₉ son como se definieron anteriormente;

R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

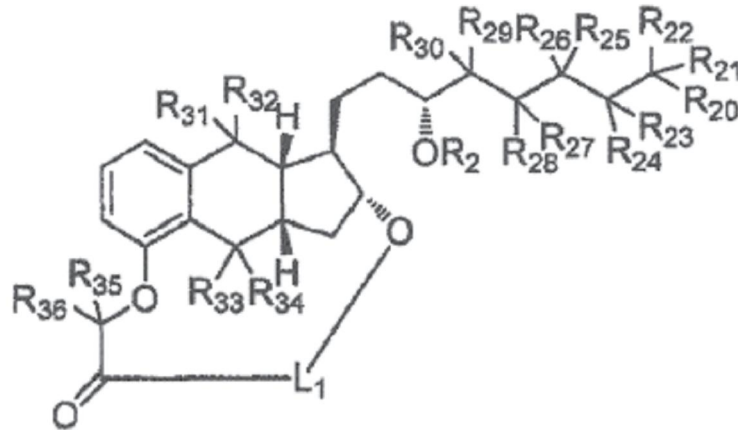
20

R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

en el que la fórmula I incluye enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de los compuestos de fórmula I.

25

Se describe además un compuesto representado por la fórmula II:



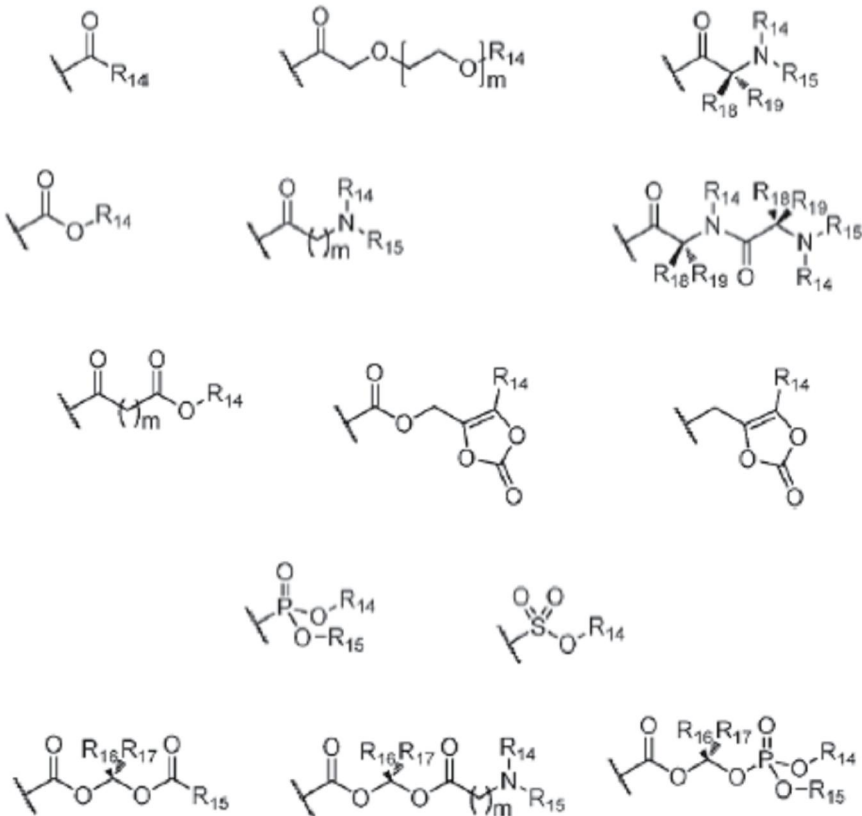
en el que,

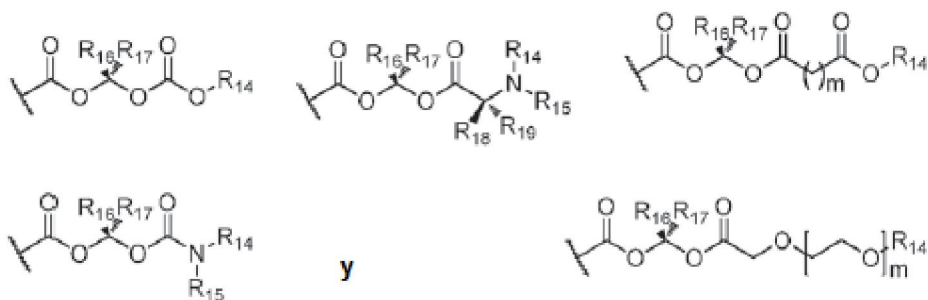
- 5 R_2 se selecciona del grupo que consiste en H y P_2 ;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , y R_{36} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y deuterio;

- 10 L_1 se selecciona del grupo que consiste en -O-alkileno-C(O)-, -O-alkileno-OC(O)-, o un enlace; en el que

P_2 se selecciona del grupo que consiste en:





en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

5

R₁₄ y R₁₅ son como se definieron anteriormente;

R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista que consiste en halo, metilo y metoxi;

10

R₁₆ y R₁₇ son independientemente en cada caso H o alquilo;

15

R₁₆ y R₁₇ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros;

R₁₈ y R₁₉ son como se definieron anteriormente;

R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

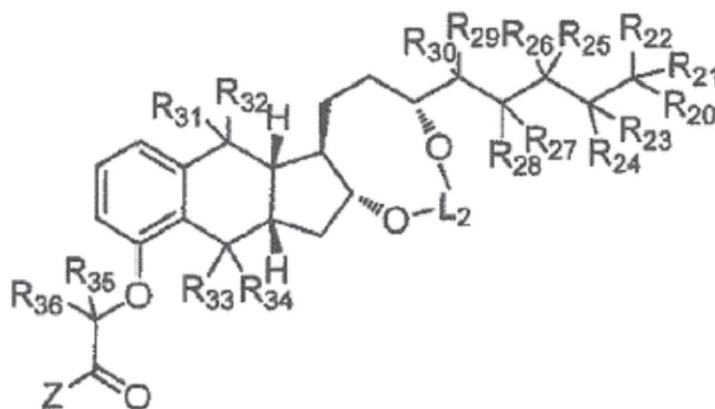
20

R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

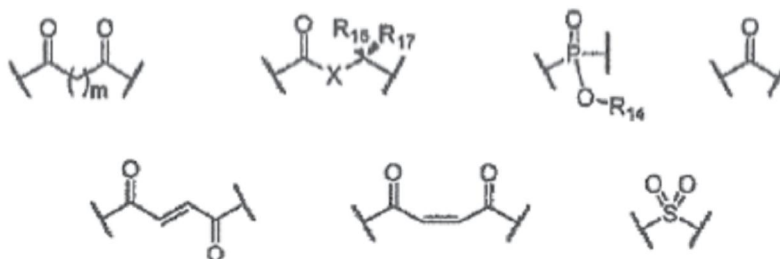
en el que la fórmula II incluye enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de los compuestos de fórmula II.

25

Se describe además un compuesto representado por la fórmula III:



L₂ se selecciona del grupo que consiste en:



en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

5 X es NR₁₄ u O;

R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido;

10

R₁₆ y R₁₇ son independientemente en cada caso H o alquilo;

R₁₆ y R₁₇ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros; y

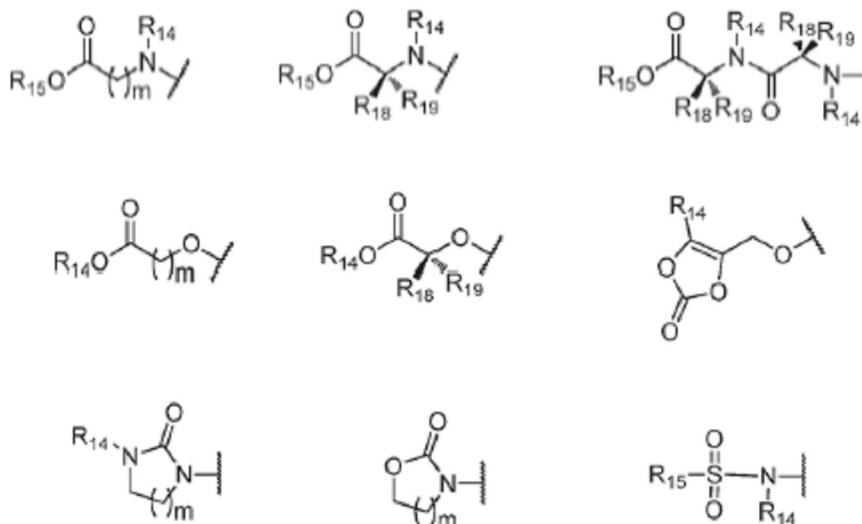
15 R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y deuterio;

en el que Z es -OH, -OR₁₁, -N(R₁₁)R₁₂, -SR₁₁, o P₁;

20 R₁₁ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo sustituido, alquilocicloheteroalquilo, alquilocicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alquilheteroarilo o alquilheteroarilo sustituido;

25 R₁₂ es H, haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo;

P₁ se selecciona del grupo que consiste en:



en el que,

30

m es 1, 2, 3 o 4;

R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido;

35

R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y metoxi;

40

R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la lista que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi, amino, tio, metililo, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo), -CONH₂, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos de la lista que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi, haloalcoxi;

45

R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

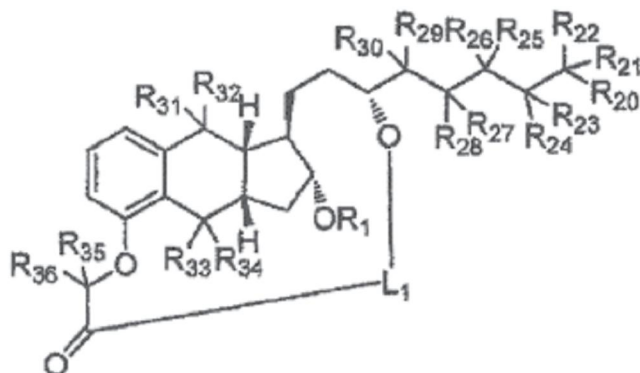
R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

5 R₁₅ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

R₁₅ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

10 en el que la fórmula III incluye enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de los compuestos de fórmula III.

Se describe además un compuesto representado por la fórmula IV:

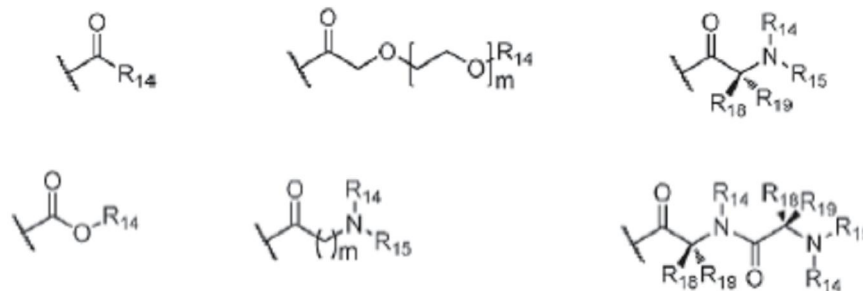


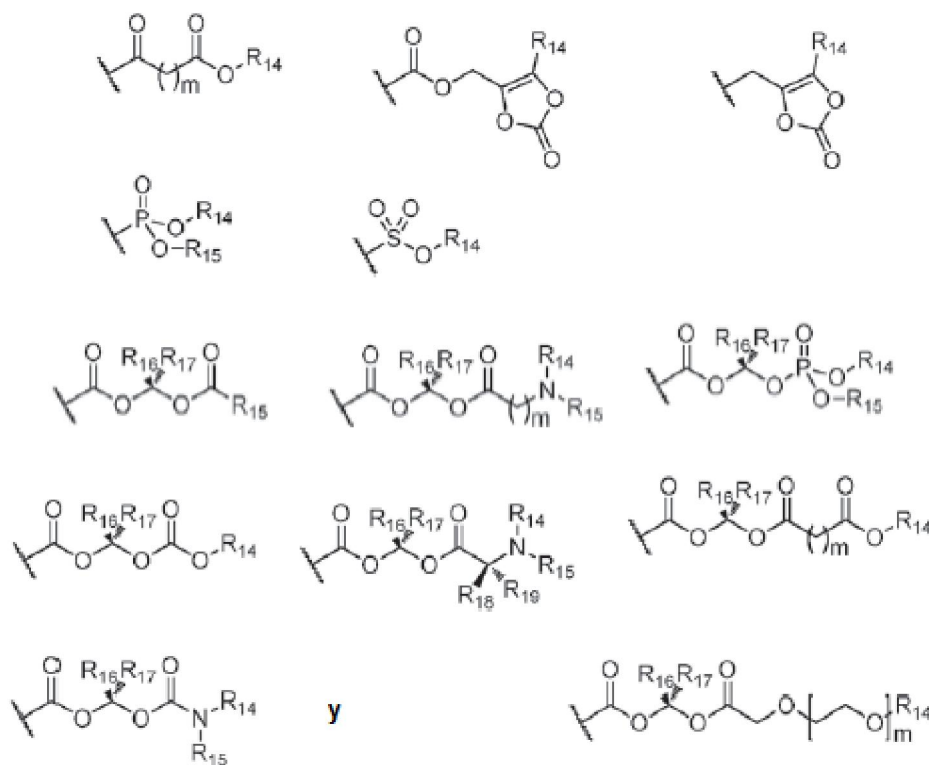
15 R₁ se selecciona del grupo que consiste en H y P₂;

R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y deuterio;

20 L₁ se selecciona del grupo que consiste en -O-alkileno-C(O)-, -O-alkileno-OC(O)-, o un enlace; en el que

P₂ se selecciona del grupo que consiste en:





en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

- 5 R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido, y heteroarilalquilo sustituido;
- 10 R_{14} y R_{15} tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y metoxi;
- 15 R_{16} y R_{17} son independientemente en cada caso H o alquilo;
- R_{16} y R_{17} tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros;
- 20 R_{18} y R_{19} se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la lista que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi, amino, tio, metiltio, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -(alquilo), $-CONH_2$, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos de la lista que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi, haloalcoxi;
- 25 R_{14} y R_{18} tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
- R_{14} y R_{19} tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros; en el que la fórmula IV incluye enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de los compuestos de fórmula IV.
- 30 Las composiciones también se describen incluyendo una composición que comprende al menos un compuesto según la fórmula I, II, III y IV, y al menos otro componente. La composición se puede formular para administración transdérmica. La composición se puede formular para administración transdérmica con un parche. La composición puede comprender además al menos un disolvente. La cantidad del compuesto según la fórmula I, II, III o IV se puede adaptar para proporcionar un perfil de suministro útil para el tratamiento de un ser humano. El tratamiento se
- 35 puede llevar a cabo en un sujeto, tal como un mamífero, pero el sujeto no es un ser humano.

Al menos una ventaja para al menos una realización incluye la capacidad de adaptar la estructura química de un motivo farmacéuticamente útil para sus usos particulares que incluyen tratamiento y uso profiláctico contra, por

ejemplo, PH y PAH. Por ejemplo, el perfil de administración de fármacos se puede adaptar para una aplicación particular.

- 5 Al menos una ventaja adicional para al menos una realización incluye la capacidad de usar los compuestos para proporcionar una mejor biodisponibilidad, incluido el uso en aplicaciones de administración transdérmica de fármacos.

Descripción detallada

10 Introducción

Se conocen varios análogos de prostaciclina, incluido treprostínil, y métodos para su uso. Por ejemplo, se pueden usar para promover la vasodilatación, inhibir la agregación plaquetaria y la formación de trombos, estimular la trombólisis, inhibir la proliferación celular (incluida la remodelación vascular), proporcionar citoprotección y prevenir la aterogénesis e inducir la angiogénesis. A través de estos mecanismos miméticos de prostaciclina, estos compuestos se pueden usar en el tratamiento de/para: hipertensión pulmonar, enfermedades isquémicas (por ejemplo, enfermedad vascular periférica, fenómeno de Raynaud, esclerodermia, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular isquémico, insuficiencia renal), insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva), afecciones que requieren anticoagulación (por ejemplo, post MI, post cirugía cardíaca), microangiopatía trombótica, circulación extracorpórea, oclusión venosa central de la retina, aterosclerosis, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, COPD, psoriasis), hipertensión (por ejemplo, preeclampsia), reproducción y parto, cáncer u otras condiciones de crecimiento celular no regulado, preservación de células/tejidos y otras áreas terapéuticas emergentes donde el tratamiento con prostaciclina parece tener un papel beneficioso. Estos compuestos también pueden demostrar un beneficio aditivo o sinérgico en combinación con otros agentes cardiovasculares (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas endoteliales y agentes antiplaquetarios).

El treprostínil es un análogo químicamente estable de la prostaciclina. Aunque el treprostínil sódico (Remodulin®) está aprobado por the Food and Drug Administration (FDA) para administración subcutánea, el treprostínil como ácido libre tiene una biodisponibilidad oral absoluta de menos del 10% y una vida media sistémica muy corta debido a metabolismo significativo

Definiciones

35 En este documento, se proporcionan listados de grupos químicos representados por múltiples fórmulas químicas (por ejemplo, P₁, P₂, L₁ y L₂). Como se usa en este documento, estos listados de grupos también describen cualquier combinación de subgrupos de fórmulas químicas en el listado de grupos, así como cualquier fórmula individual en el listado de grupos.

40 El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente. El alquilo C₁-C₈ es un alquilo que tiene desde 1 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₅ y alquilo C₁-C₇. Un alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

45 El término "haloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente unido a uno o más halógenos seleccionados de Cl y F. Los ejemplos específicos incluyen 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoropropilo y 2,2-difluoropropilo.

50 El término "heteroalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente unido a uno o más heteroátomos seleccionados de O, N y S. El heteroalquilo C₁-C₈ es un alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono seguido de un heteroátomo seleccionado de O, N, S e incluye, por ejemplo, C₁-C₃-OH, C₁-C₅-SH y C₁-C₇-NH₂. También incluye C₁-C₂-O-C₃-C₄-OH y C₁-C₂-NH-C₃-C₄-OH

55 El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico. El término "cicloalquilo C₃-C₁₄" se refiere a un cicloalquilo en el que el número de átomos de carbono del anillo es desde 3 a 14. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₄ incluyen cicloalquilo C₃-C₁₀ y cicloalquilo C₃-C₆. Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos incluyen sistemas de anillos condensados, en puente y espirocíclicos. Ejemplos más particulares de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cis y transdecalinilo, norbornilo, adamantilo y espiro [4.5] decanilo.

60 El término "cicloheteroalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo saturado monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que de 1 a 4 átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El término "cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros" se refiere a un cicloheteroalquilo en el que el número de átomos en el anillo es de 3 a 14. Los ejemplos de cicloheteroalquilo de 3 a 14 miembros incluyen cicloheteroalquilo de 3 a 10 miembros y cicloheteroalquilo de 3 a 6 miembros. Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos incluyen sistemas de anillos condensados, en puente y

espirocíclicos. Ejemplos más particulares de grupos cicloheteroalquilo incluyen azepanilo, azetidino, aziridinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, y α - metil-1, 3-dioxol-2- onilo.

5 El término "alquilcicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo saturado monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico. El término "cicloalquilo C₃-C₁₄" se refiere a un cicloalquilo en el que el número de átomos de carbono del anillo es de 3 a 14. Los ejemplos de cicloalquilo C₃-C₁₄ incluyen cicloalquilo C₃-C₁₀ y cicloalquilo C₃-C₆. Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos incluyen sistemas de anillos condensados, en puente y espirocíclicos unidos a un grupo alquilo que se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente. El alquilo C₁-C₈ es un alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₅ y alquilo C₁-C₇. Ejemplos particulares incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo y ciclohexiletilo.

10 El término "alquilheterocicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un alquilo que se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente. El alquilo C₁-C₈ es un alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, alquilo C₁-C₃, alquilo C₁-C₅ y alquilo C₁-C₇ unido a cicloalquilo que se refiere a un sistema de anillo saturado monovalente monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que de 1 a 4 átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El término "heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros" se refiere a un heterocicloalquilo en el que el número de átomos en el anillo es de 3 a 14. Ejemplos de heterocicloalquilo de 3 a 14 miembros incluyen heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros. Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos incluyen sistemas de anillos condensados, en puente y espirocíclicos. Los ejemplos específicos incluyen N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, 4-etilpiperidina, 1-metil-4-etilpiperidina y N-etilpiperazina.

15 El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, que puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico condensado o tricíclico condensado. El término "arilo C₆-C₁₄" se refiere a un arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un ejemplo de arilo C₆-C₁₄ es arilo C₆-C₁₀. Ejemplos más particulares de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracilo y fenantrilo.

20 El término "heteroarilo", como se usa en este documento, se refiere a radicales heterocíclico aromáticos insaturados. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, tetrazolilo, etc. grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, quinolilo, benzotrazolilo, tetrazolopiridazinilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, oxadiazolilo, etc.; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno; grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo, etc.; y grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno.

25 El término "alquilarilo", como se usa en este documento, se refiere a radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo y feniletilo.

30 El término "alquilheteroarilo", como se usa en este documento, se refiere a radicales alquilo sustituidos con heteroarilo tales como imidazoilmetilo, tiazoilmetilo y piridiletilo.

35 Como se usa en este documento, los términos descritos en este documento tales como alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, alquilcicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo y alquilheteroarilo, se entienden en algunas realizaciones opcionales en las que forman anillos. Por ejemplo, como se describe adicionalmente en este documento, en algunos casos, opcionalmente, grupos tales como R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ pueden formar anillos con otros grupos R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉.

40 El término sustituido se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado que incluye, pero no se limita a: halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxi, alcoxi, ariloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, alquilhalo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, hidroxilo, alquiloxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, carbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede sustituirse adicionalmente dentro de los límites normales del experto en la materia. Una unidad estructural o grupo puede estar opcionalmente sustituido, lo que significa que el grupo puede tener o no uno o más sustituyentes.

45 Se forma una sal de un compuesto de esta invención entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo amino funcional, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. Según otra realización preferida, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

50

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a un componente que está, dentro del alcance de un juicio médico sólido, apropiado para su uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida y similares, y son proporcionales a una proporción beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto o un profármaco de un compuesto de esta invención. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un receptor.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como para-toluenosulfónico, salicílico, tartárico, bitartárico, ascórbico, maleico, besílico, fumárico, glucónico, glucurónico, fórmico, glutámico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, láctico, oxálico, para-bromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico y acético, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen de este modo sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexeno-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, beta-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y sales similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

Como se usa en este documento, el término "hidrato" significa un compuesto que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en este documento, el término "solvato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unidos por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Isótopos y abundancia isotópica

Se reconocerá que se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. De este modo, una preparación de treprostinil contendrá inherentemente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno y carbono estables naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial con respecto al grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de esta invención. Véase, por ejemplo, Wada E et al, Seikagaku 1994, 66:15; Ganes L Z et al, Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998, 119:725. En un compuesto de esta invención, cuando se designa una posición particular como que tiene deuterio, se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural de deuterio, que es 0.015%. Una posición designada como que tiene deuterio por lo general tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 3000 (45% de incorporación de deuterio) en cada átomo designado como deuterio en dicho compuesto.

El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en este documento significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

En algunas realizaciones, un compuesto de esta invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), 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).

En los compuestos de esta invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

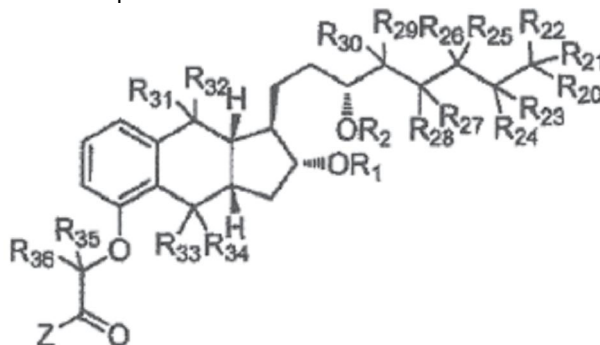
En otra realización, un compuesto de la invención contiene menos del 10%, preferiblemente menos del 6%, y más preferiblemente menos del 3% de todos los demás isotopólogos combinados, incluida una forma que carece de cualquier deuterio. En ciertos aspectos, el compuesto contiene menos del "X" % de todos los demás isotopólogos combinados, incluida una forma que carece de deuterio; donde X es cualquier número entre 0 y 10 (por ejemplo, 1, 0.5, 0.001), inclusive. Las composiciones de materia que contienen más del 10% de todos los demás isótopos

combinados se denominan en este documento "mezclas" y deben cumplir los parámetros establecidos a continuación. Estos límites de composición isotópica y todas las referencias a la composición isotópica en este documento, se refieren únicamente a las cantidades relativas de deuterio/hidrógeno presentes en la forma de base libre activa del compuesto de fórmula I o II, y no incluyen la composición isotópica de porciones hidrolizables. de profármacos o de contraiones.

El término "isotópologo" se refiere a especies que difieren de un compuesto específico de esta invención solo en la composición isotópica de sus moléculas o iones.

10 Estructura principal formula I

Se describe un compuesto representado por la fórmula I:



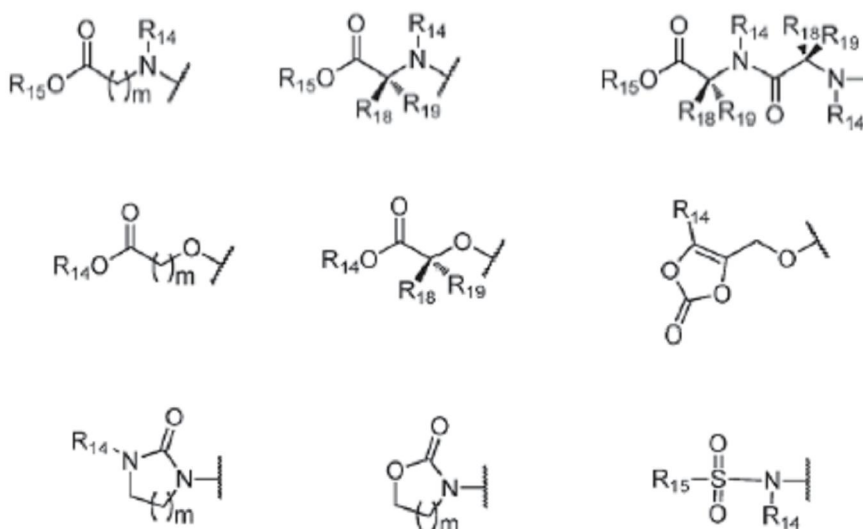
15 En la fórmula I, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ pueden ser independientemente H o deuterio;

Z puede ser -OH, -OR₁₁, -N(R₁₁)R₁₂, -SR₁₁, o P₁;

20 R₁₁ puede ser alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo sustituido, alquilocicloheteroalquilo, alquilocicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alquilheteroarilo o alquilheteroarilo sustituido;

25 R₁₂ puede ser H, haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo;

P₁ se puede seleccionar del grupo que consiste en:



30 en el que,
m es 1, 2, 3 o 4;

ES 2 805 367 T3

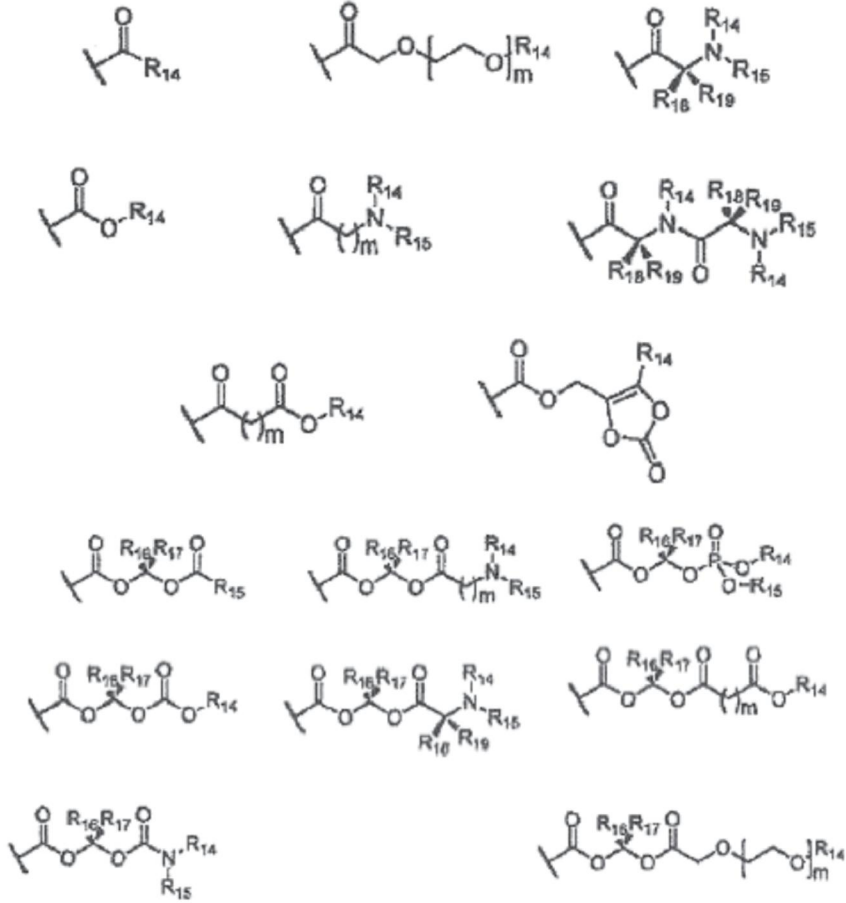
- R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido, y heteroarilalquilo sustituido;
- 5 R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y metoxi;
- 10 R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la lista que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi, amino, tio, metiltio, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo), -CONH₂, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos de la lista que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi, haloalcoxi;
- 15 R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
- 20 R₁₅ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
R₁₅ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
- y, R₁ y R₂ son independientemente H o P₂, en el que al menos uno de R₁ y R₂ es P₂, en el que
- 25 P₂ se selecciona del grupo que consiste en:

fórmula 1. En esta fórmula I, los grupos Z, R₁ y R₂ no están unidos entre sí, en contraste con las fórmulas II, III y IV descritas en este documento.

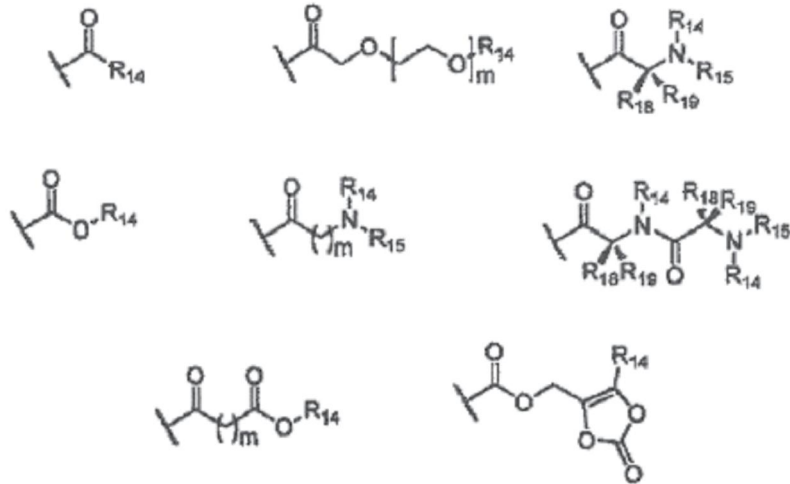
R₁ puede ser P₂ y R₂ puede ser H. R₁ puede ser H y R₂ puede ser P₂. R₁ puede ser P₂ y R₂ puede ser P₂.

5

El grupo P₂ se puede describir más particularmente. P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:

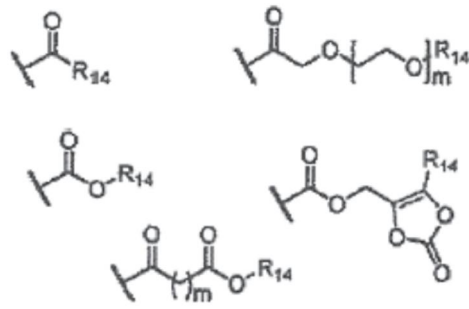


P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:

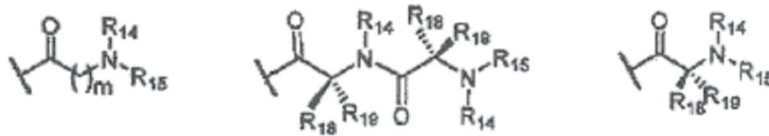


10

P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:

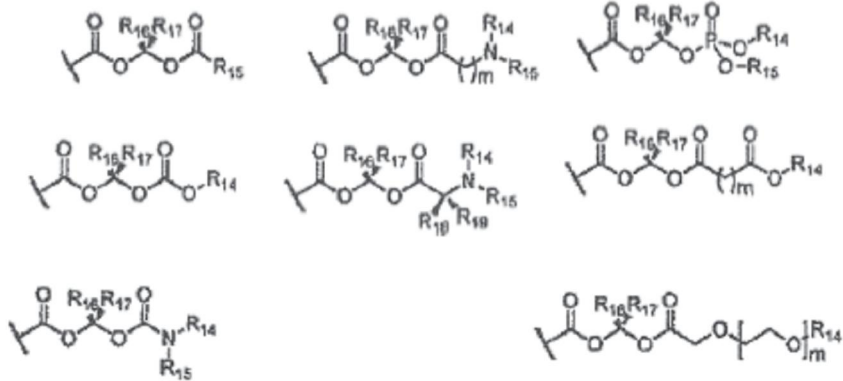


P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:

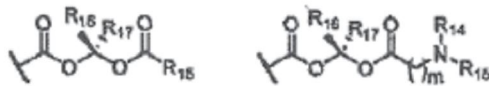


5

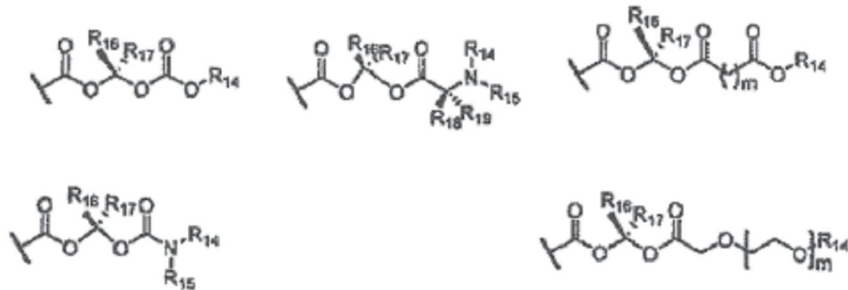
P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:



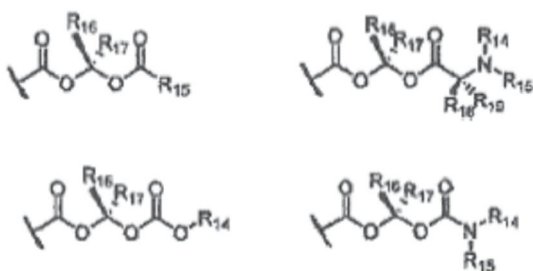
P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:



10



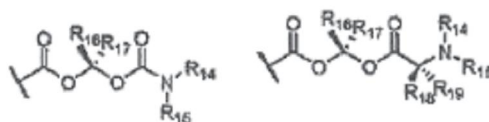
P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:



P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:

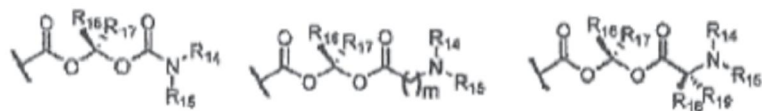


P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:

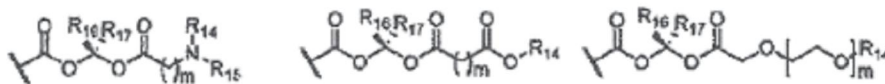


5

P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:



10 P₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:



R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ pueden ser H;

Z puede ser -OR₁₁, -N(R₁₁)R₁₂, o P₁. Z puede ser P₁. Z puede ser -OH, -OR₁₁, -N(R₁₁)R₁₂, o P₁,

15

Z puede ser -OH.

Z puede no ser -OH y R₁₁ puede ser bencilo no sustituido o sustituido.

20

En la fórmula I,

R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ pueden ser independientemente H o deuterio;

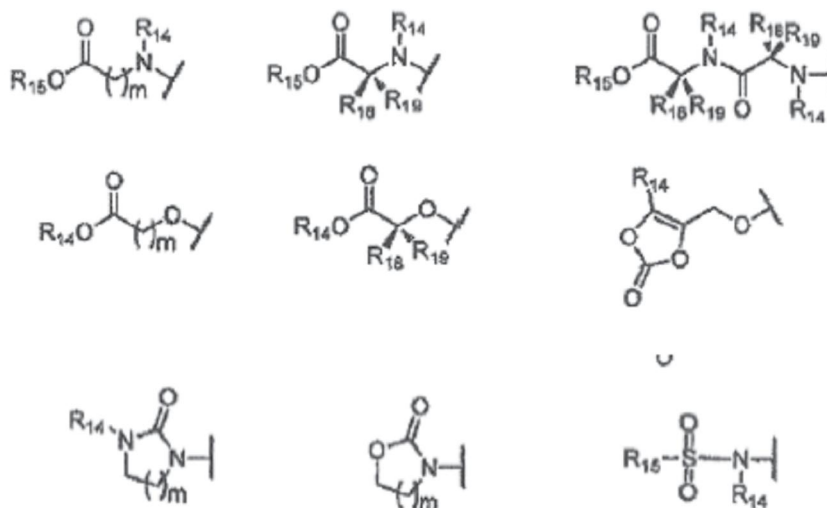
25 Z puede ser -OR₁₁, -N(R₁₁)R₁₂, -SR₁₁, o P₁;

R₁₁ puede ser alquilo ramificado, haloalquilo, halocicloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, bicicloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo sustituido, alquilocicloheteroalquilo, alquilocicloheteroalquilo sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alquiheteroarilo, alquiheteroarilo sustituido;

30

R₁₂ puede ser H, alquilo ramificado, haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo;

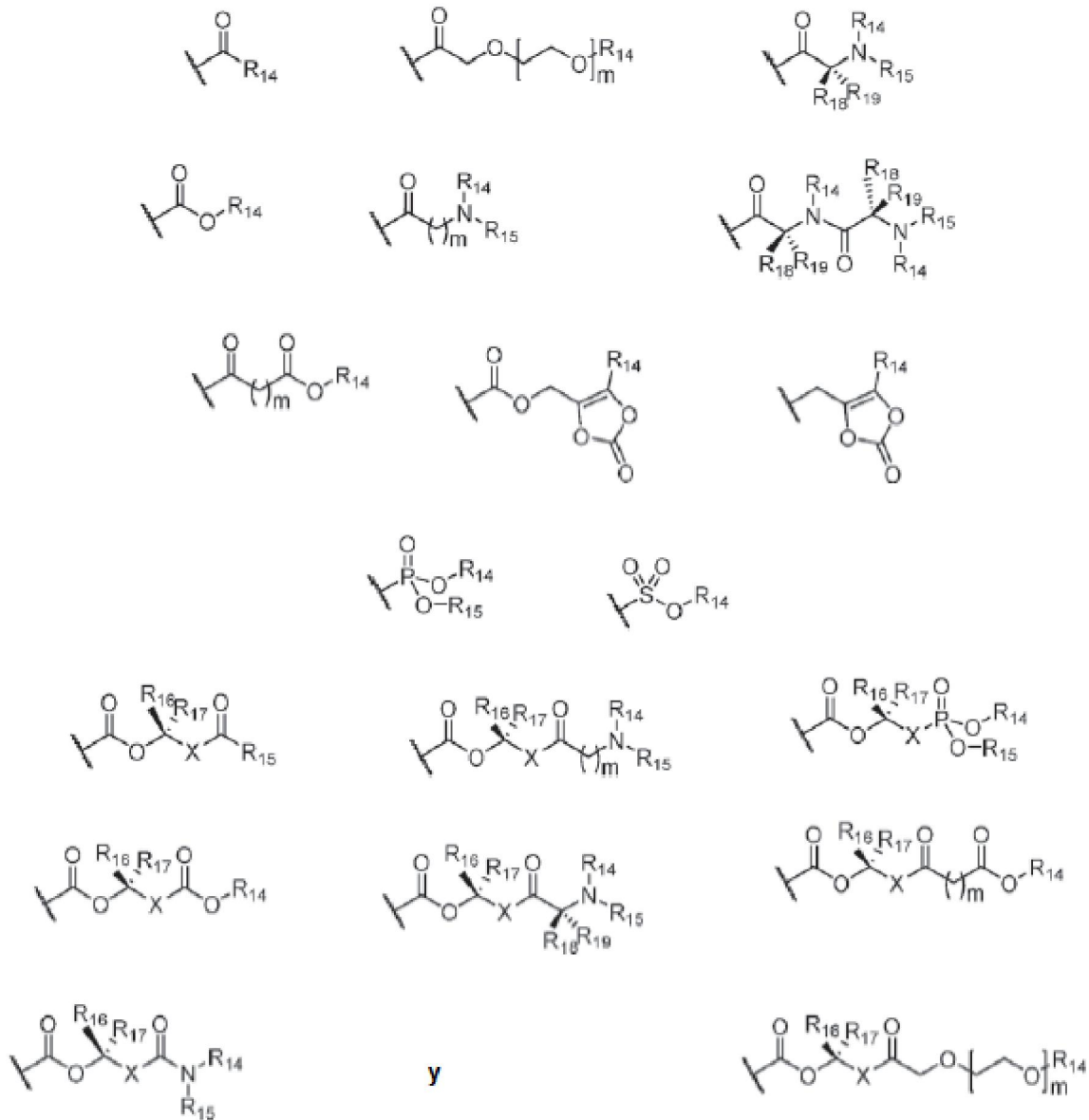
35 P₁ se puede seleccionar del grupo que consiste en:



en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

- 5 R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido, y heteroarilalquilo sustituido;
- 10 R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y metoxi;
- 15 R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la lista que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi, amino, tio, metiltio, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo), -CONH₂, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos de la lista que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi, haloalcoxi;
- 20 R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
- R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
- R₁₅ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
- 25 R₁₅ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;
- y, R₁ y R₂ son independientemente H o P₂, en el que
- 30 P₂ se selecciona del grupo que consiste en:



en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

5

R₁₄ y R₁₅ son como se definieron anteriormente;

R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista que consiste en halo, metilo y metoxi;

R₁₆ y R₁₇ son independientemente en cada caso H o alquilo;

15 R₁₆ y R₁₇ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros;

R₁₈ y R₁₉ son como se definieron anteriormente;

R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

20

R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

en el que la fórmula I incluye enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de los compuestos de fórmula I.

5 En una realización, Z es -OR₁₁. En una realización, Z es -N(R₁₁)R₁₂. En una realización, Z es -SR₁₁. En una realización, Z es P₁. En una realización, Z es OR₁₁ y R₁₁ es bicicloalquilo, alquilcicloalquilo o alquilcicloheteroalquilo. En una realización, Z es P₁.

En una realización, R₁₁ es haloalquilo, o más particularmente, fluoroalquilo.

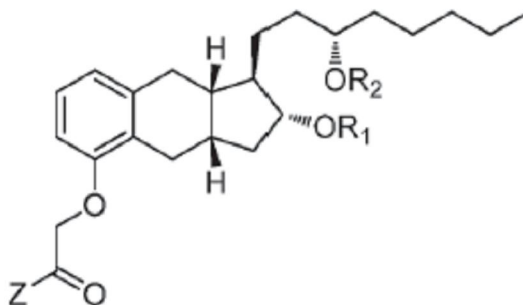
10 En una realización, R₁ es hidrógeno o R₂ es hidrógeno. En una realización, R₁ es hidrógeno y R₂ es P₂. En una realización, R₁ es P₂ y R₂ es hidrógeno. En una realización, R₁ y R₂ son hidrógeno. En una realización, R₁ y R₂ son P₂.

15 En una realización, al menos uno de R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ son deuterio.

En una realización, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ son hidrógeno.

Formula IA

20 Una subrealización particular también para la fórmula I es un compuesto representado por la fórmula (IA):

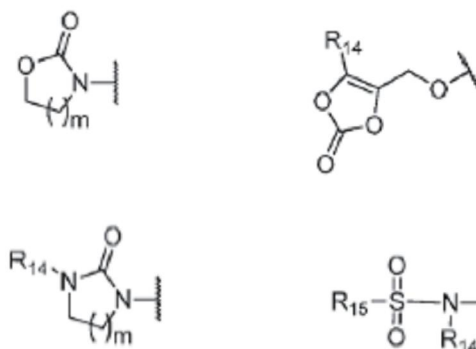


en la que,

25 Z es -OH, -OR₁₁ o P₁;

R₁₁ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilo sustituido, alquilcicloheteroalquilo, alquilcicloheteroalquilo sustituido,

30 P₁ se selecciona del grupo que consiste en:



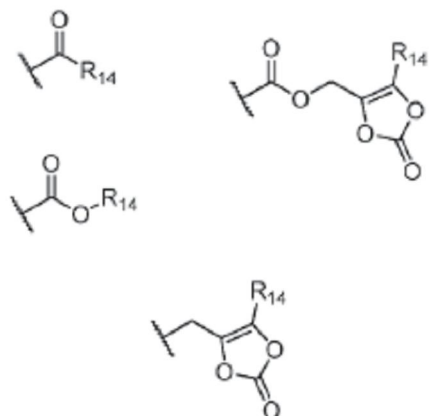
en el que,

35 m es 1, 2, 3 o 4;

R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido;

40 y, R₁ y R₂ son independientemente H o P₂, en el que al menos uno de R₁ y R₂ es P₂, en el que

P₂ se selecciona del grupo que consiste en:



en el que,

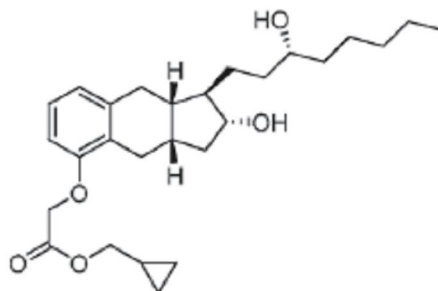
- 5 R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido;

R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

- 10 en el que la fórmula IA incluye enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de los compuestos de fórmula IA.

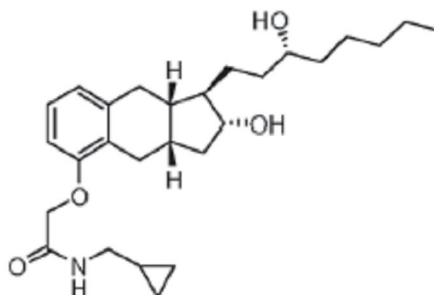
Compuestos específicos para la fórmula I

- 15 Los siguientes son compuestos específicos para la fórmula I (observando el compuesto A que como se discutió anteriormente es el control, no un profármaco):



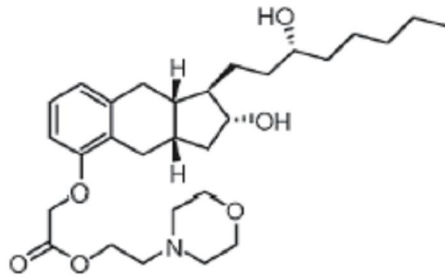
Compuesto 1

- 20 Ciclo-propilmetil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxy]-acético



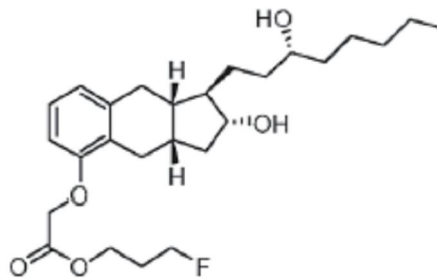
Compuesto 2

- 25 N-ciclopropilmetil-2-[2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxy]-acetamida



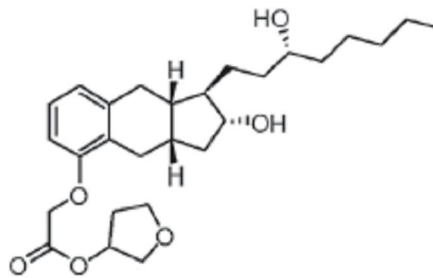
Compuesto 3

5 2-morfolin-4-il-etil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



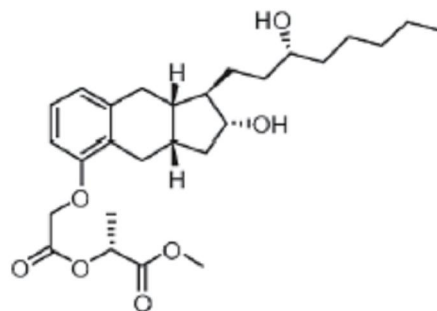
Compuesto 4

10 3-Fluoro-propil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



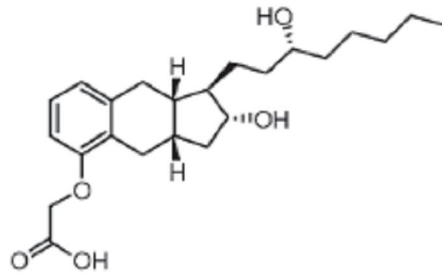
Compuesto 5

15 Tetrahidro-furan-3-il éster del ácido [2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



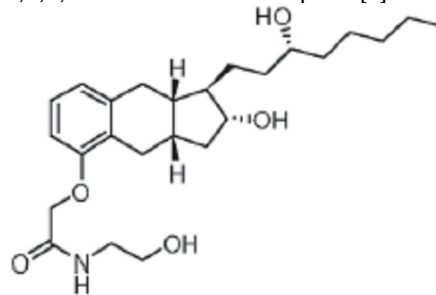
Compuesto 6

20 Metil éster del ácido 2-{2-[2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acetoxi}-propiónico



Compuesto A

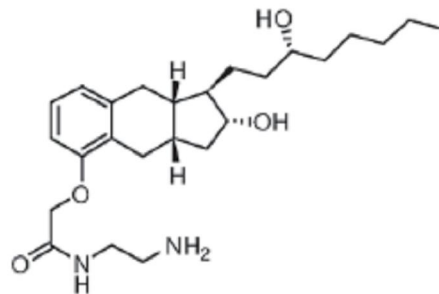
Ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



5

Compuesto 7

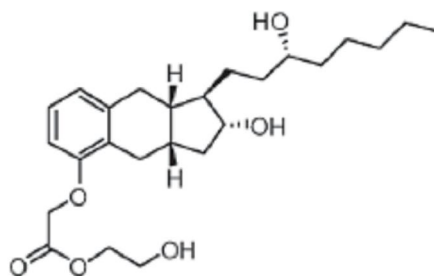
N-(2-Hidroxi-etil)-2-[2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acetamida



10

Compuesto 8

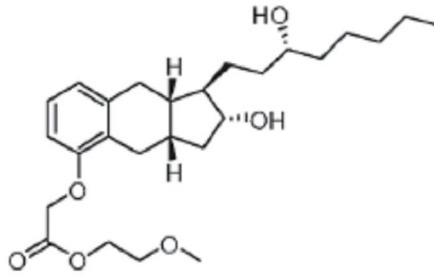
N-(2-Amino-etil)-2-[2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acetamida



15

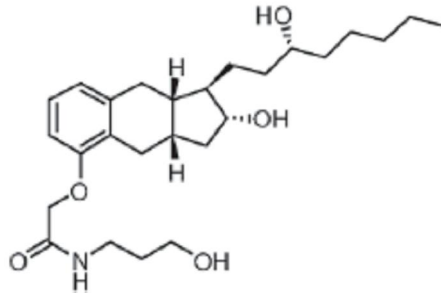
Compuesto 9

2-Hidroxi-etil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



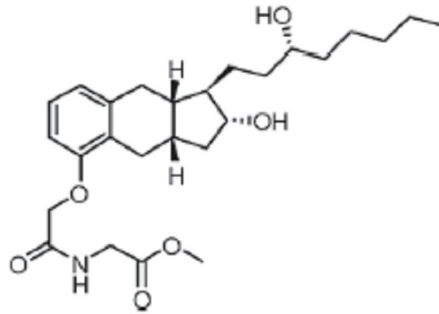
Compuesto 10

5 2-metoxi-etil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



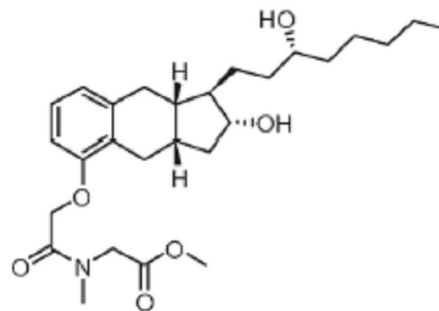
Compuesto 11

10 2-[2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida



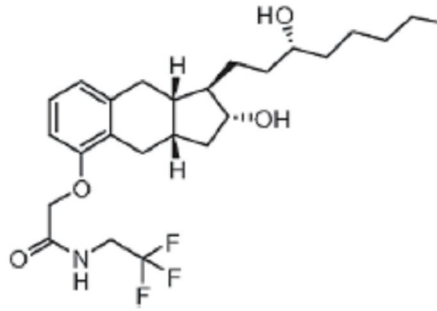
Compuesto 12

15 Metil éster del ácido {2-[2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acetilamino}-acético



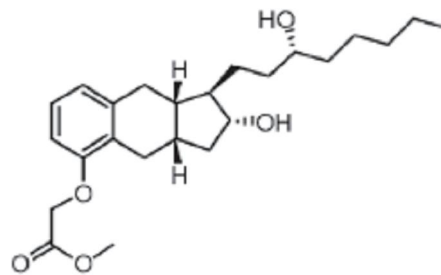
Compuesto 13

20 Metil éster del ácido ((2-[2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acetil)-metil-amino)-acético



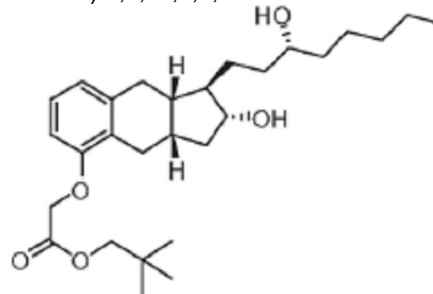
Compuesto 14

5 2-[2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-N-(2,2,2-trifluoro- etil)- acetamida



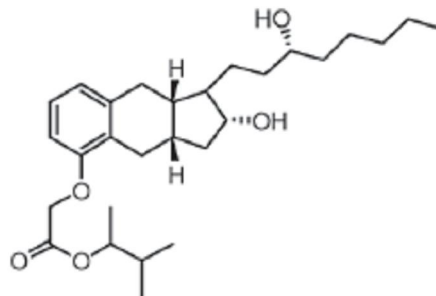
Compuesto 15

Metil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



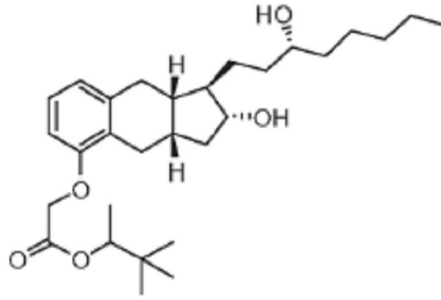
10 Compuesto 16

2,2- dimetil-propil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5- iloxi]-acético



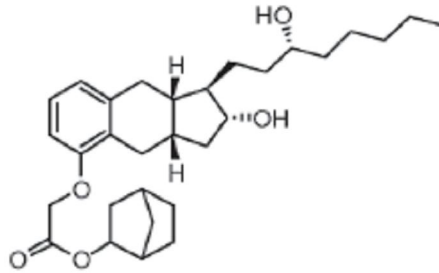
15 Compuesto 17

1,2-dimetil-propil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5- iloxi]-acético



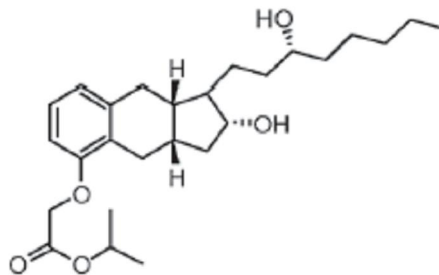
Compuesto 18

5 1,2,2-tri- metil-propil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



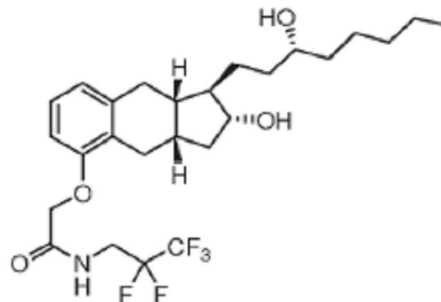
Compuesto 19

10 Biciclo[2.2.1]hept-2-il éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



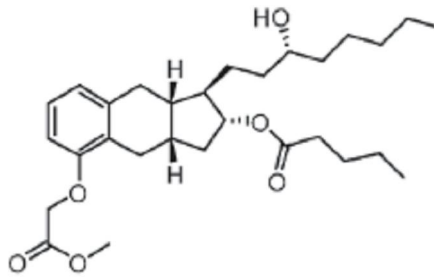
Compuesto 20

Isopropil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



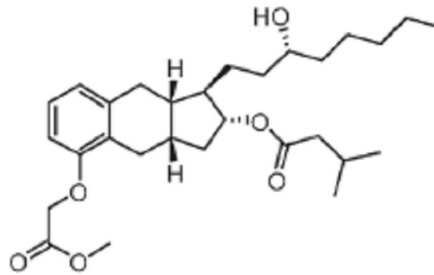
15 Compuesto 21

2-[2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-N-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propil)-acetamida



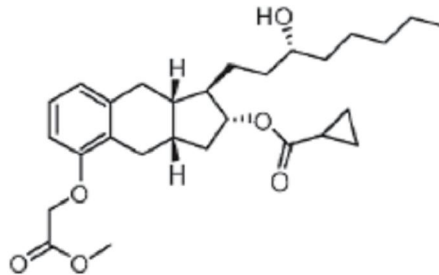
Compuesto 22

5 1-(3-Hidroxi-octil)-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il éster del ácido pentanoico



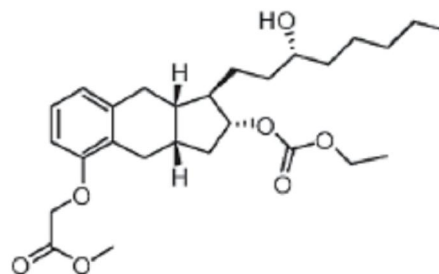
Compuesto 23

10 1-(3-Hidroxi-octil)-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il éster del ácido 3-metil-butírico



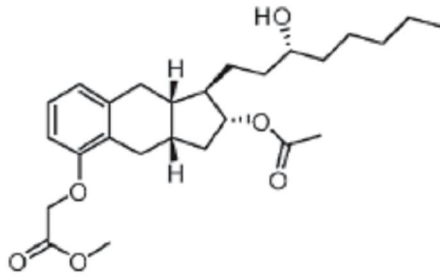
Compuesto 24

15 1-(3-Hidroxi-octil)-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il éster del ácido ciclopropanocarboxílico



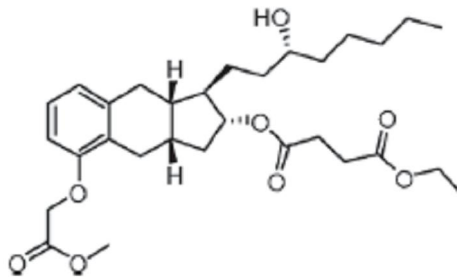
Compuesto 25

20 Metil éster del ácido [2-etoxicarboniloxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



Compuesto 26

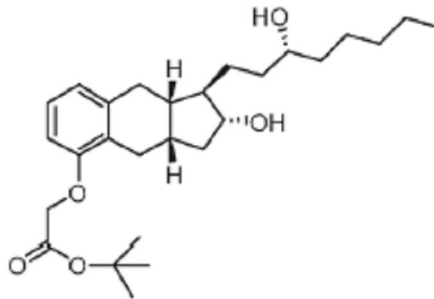
Metil éster del ácido [2-acetoxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



5

Compuesto 27

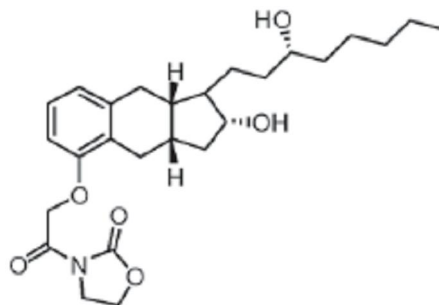
Etil éster 1-(3-hidroxi-octil)-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il éster del ácido succínico



10

Compuesto 28

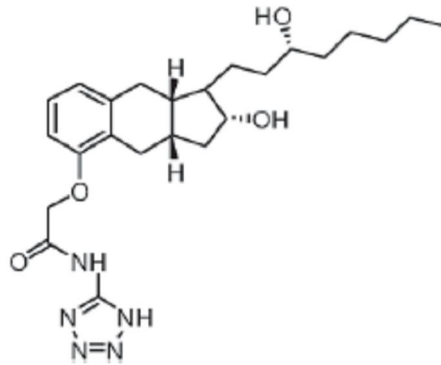
Tert- butil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



15

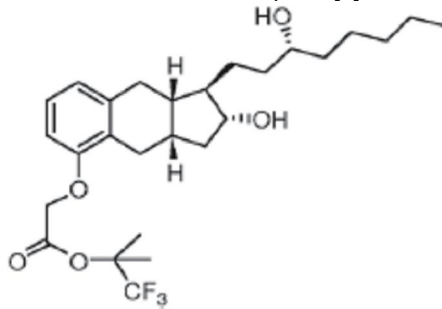
Compuesto 29

3-{2-[2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acetil}-oxazolidin-2-ona



Compuesto 30

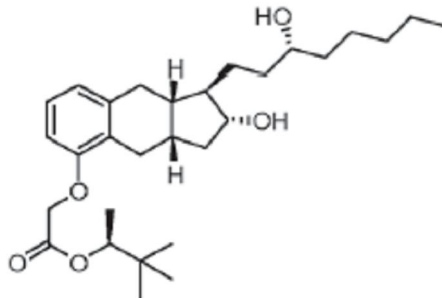
2-[2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida



5

Compuesto 31

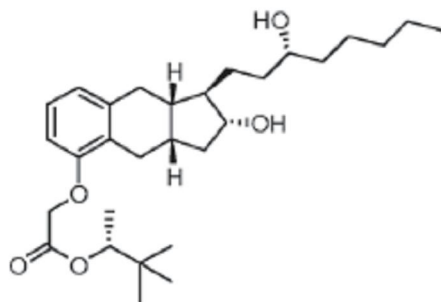
2,2,2-tri-Fluoro-1,1-dimetil-etil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



10

Compuesto 32

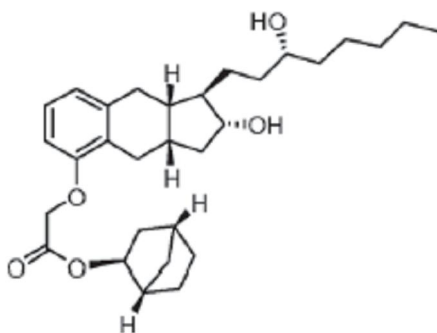
1,2,2-tri-metil-propil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



15

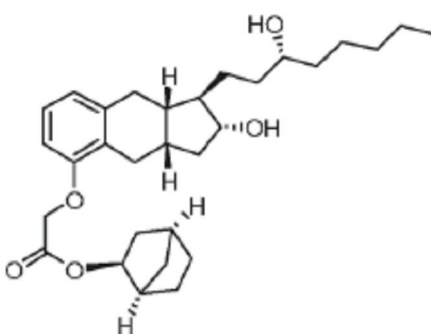
Compuesto 33

1,2,2-tri- metil-propil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



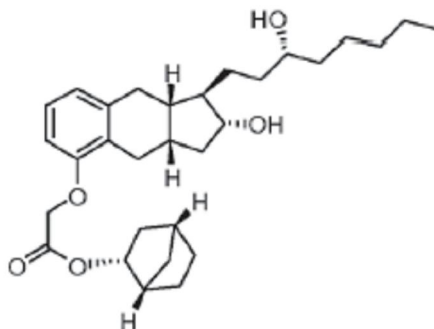
Compuesto 34

5 Bicyclo[2.2.1]hept-2-il éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



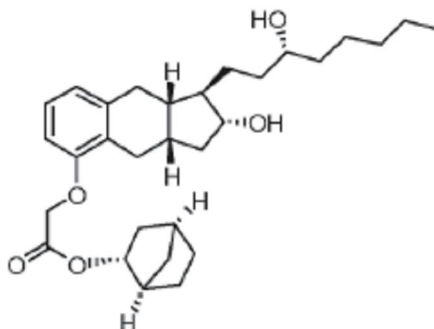
Compuesto 35

10 Bicyclo[2.2.1]hept-2-il éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



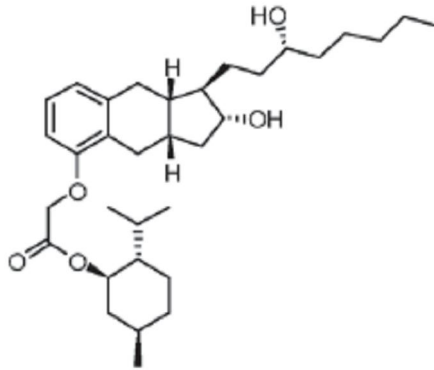
Compuesto 36

15 Bicyclo[2.2.1]hept-2-il éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



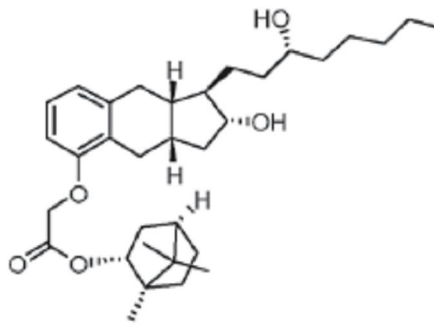
Compuesto 37

20 Bicyclo[2.2.1]hept-2-il éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



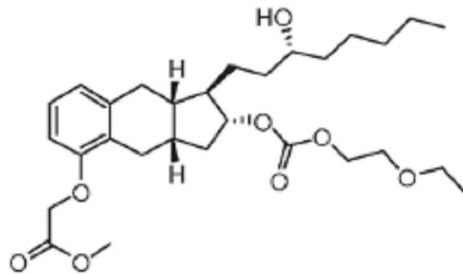
Compuesto 38

5 2-Iso-propil-5-metil-ciclohexil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



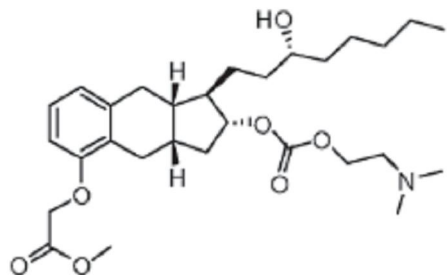
Compuesto 39

10 1,7,7-tri-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-il éster del ácido [2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



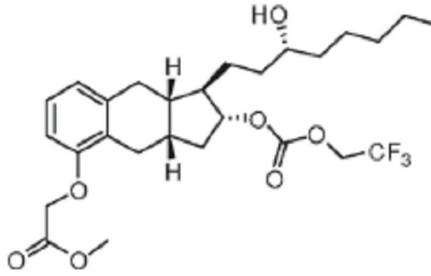
Compuesto 40

15 Metil éster del ácido [2-(2-etoxi-etoxicarboniloxi)-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



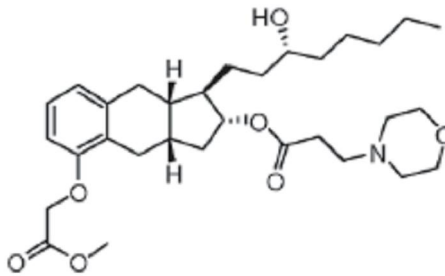
Compuesto 41

20 Metil éster del ácido [2-(2-dimetilamino-etoxicarboniloxi)-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



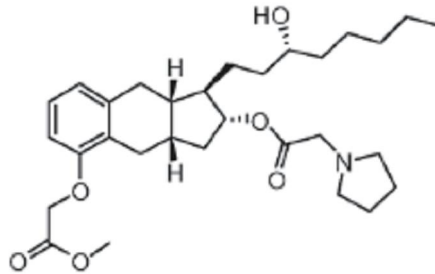
Compuesto 42

5 Metil éster del ácido [1-(3-hidroxi-octil)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxicarboniloxi)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



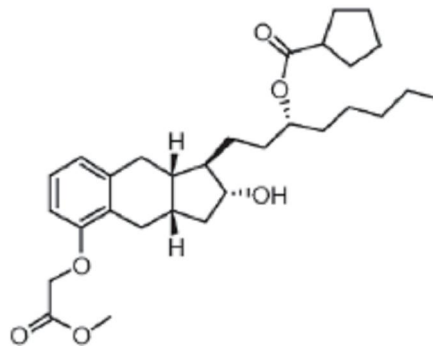
Compuesto 43

10 1-(3-hidroxi-octil)-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il éster del ácido 3-morfolin-4-il-propiónico



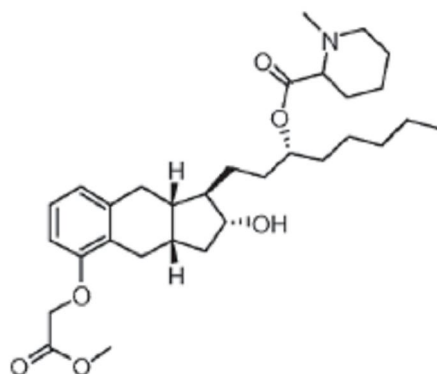
Compuesto 44

15 Metil éster del ácido [1-(3-hidroxi-octil)-2-(2-pirrolidin-1-il-acetoxi)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



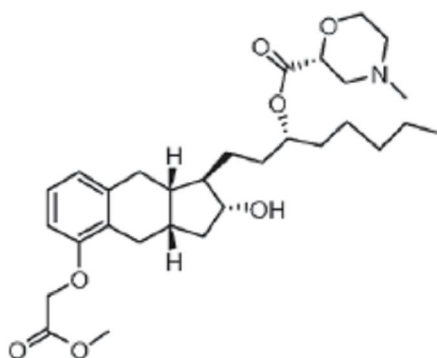
Compuesto 45

20 1-[2-(2-hidroxi-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-1-il)-etil]-hexil éster del ácido ciclopentano carboxílico



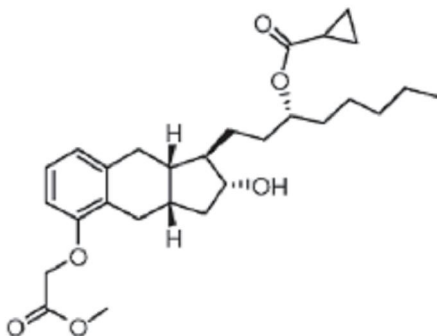
Compuesto 46

5 1-[2-(2-Hidroxi-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-1-il)-etil]-hexil éster del ácido 1-metil-piperidina-2- carboxílico



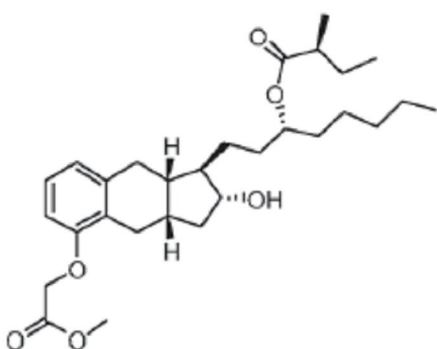
Compuesto 47

10 1-[2-(2-Hidroxi-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-1-il)-etil]-hexil éster del ácido 4-metil-morfolina-2- carboxílico



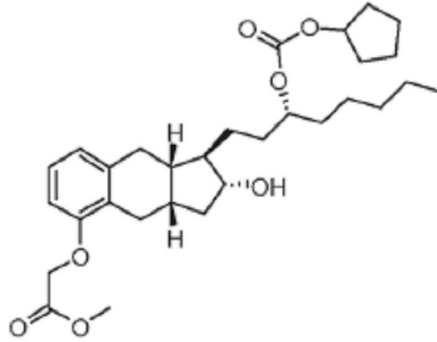
Compuesto 48

15 1-[2-(2-Hidroxi-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-1-il)-etil]-hexil éster del ácido ciclopropanocarboxílico



Compuesto 49

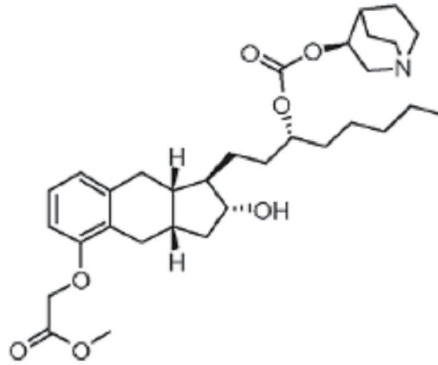
1-[2-(2-hidroxi-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-1-il)-etil]-hexil éster del ácido 2-metil-butírico



Compuesto 50

5

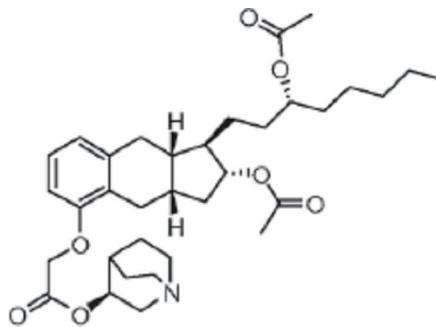
Metil éster del ácido [1-(3-ciclopentiloxycarboniloxi-octil)-2-hidroxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



Compuesto 51

10

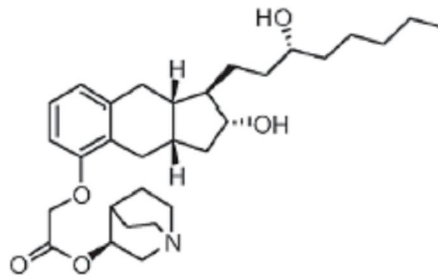
Metil éster del ácido {1-[3-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-iloxycarboniloxi)-octil]-2-hidroxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi}-acético



Compuesto 52

15

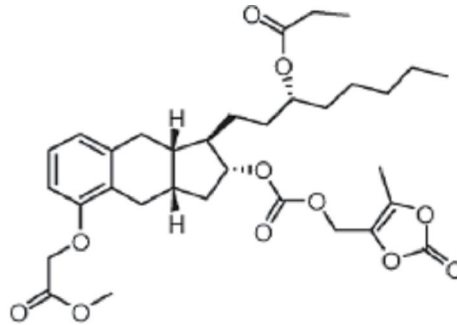
1-Aza-bi-ciclo[2.2.2]oct-3-il éster del ácido [2-acetoxi-1-(3-acetoxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



Compuesto 53

20

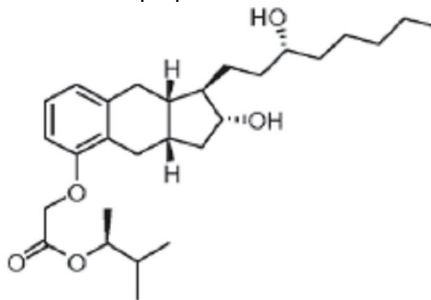
1-Aza- bicyclo[2.2.2]oct-3-il éster del ácido [2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



Compuesto 54

5

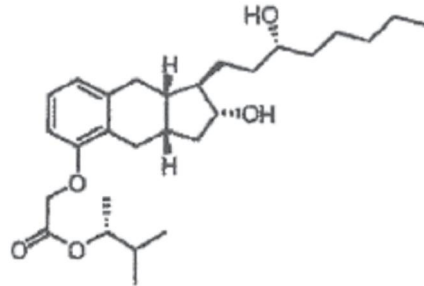
1-{2-[5-Metoxicarbonilmetoxi-2-(5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetoxicarboniloxi)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta [b]naftalen-1-il]-etil}-hexil éster del ácido propiónico



Compuesto 55

10

1,2- Dimetil-propil éster del ácido [2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



Compuesto 56

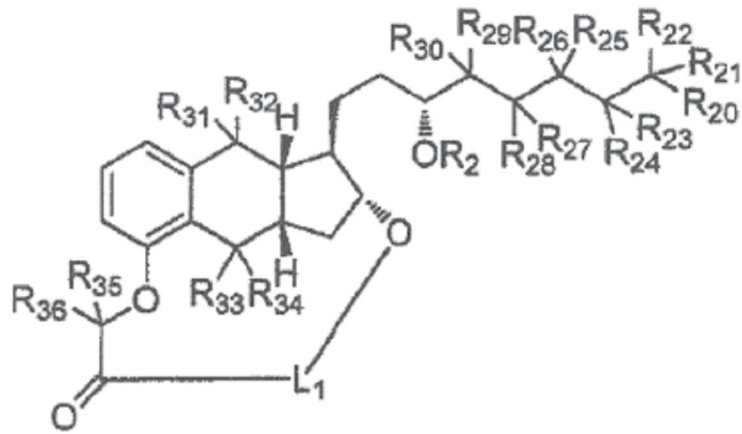
15

1,2-dimetil-propil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético

Estructura principal formulas II y IIA

20

Se describe además un compuesto representado por la fórmula II:



en la que,

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H y P₂;

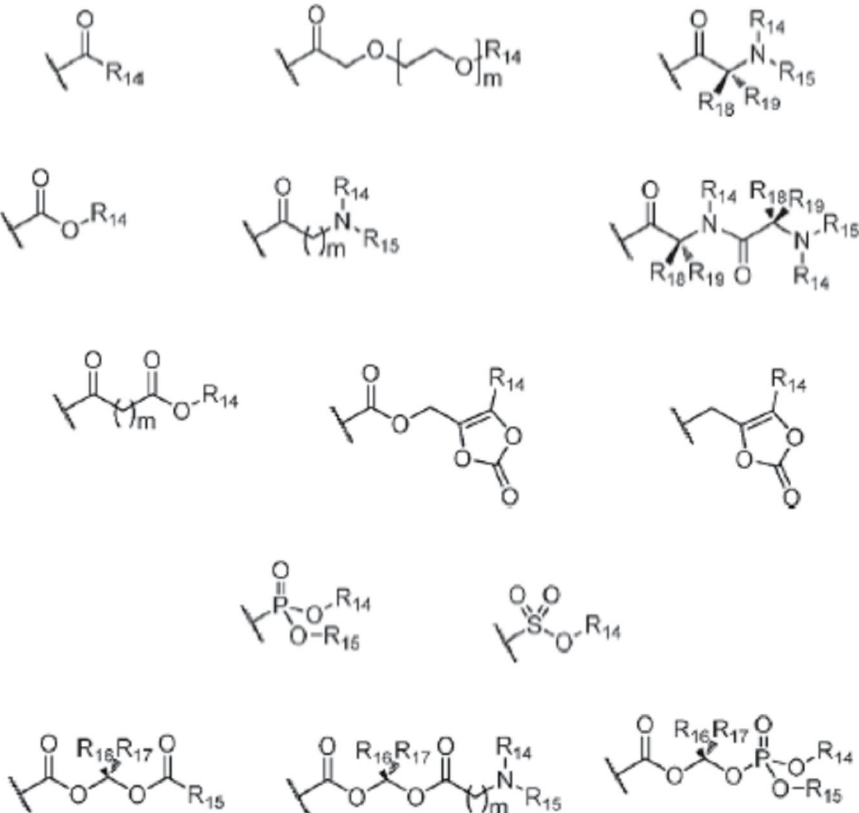
5

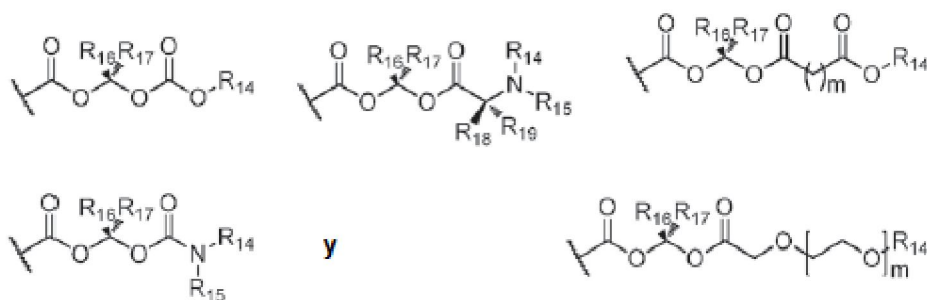
R₂₀, R₂₃, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, deuterio;

L₁ se selecciona del grupo que consiste en -O-alkileno-C(O)-, -O-alkileno-OC(O)-, o un enlace; en la que

10

P₂ se selecciona del grupo que consiste en:





en la que,

m es 1, 2, 3 o 4;

5

R₁₄ y R₁₅ son como se definieron anteriormente;

R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de la lista que consiste en halo, metilo y metoxi;

10

R₁₆ y R₁₇ son independientemente en cada caso H o alquilo;

15

R₁₆ y R₁₇ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros;

R₁₈ y R₁₉ son como se definieron anteriormente;

20

R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

en el que la fórmula II incluye enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de los compuestos de fórmula II.

25

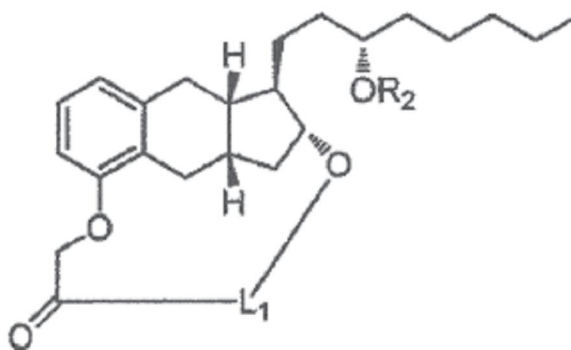
R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ pueden ser H. Al menos uno R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ puede ser deuterio.

30

L₁ se puede seleccionar del grupo que consiste en -O-alquilo-C(O)-, -O-alquilo-OC(O)-. L₁ puede ser -O-alquilenno-C(O)-.

L₁ puede ser -O-alquilenno-OC(O)-.

Se describe un compuesto representado por la fórmula IIA:



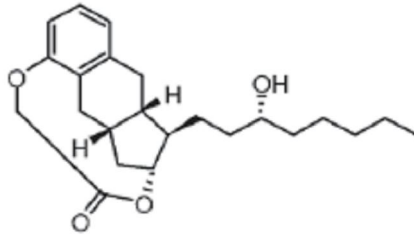
35

en el que L₁ y R₂ se definen como en la fórmula II.

Compuestos específicos según la fórmula II

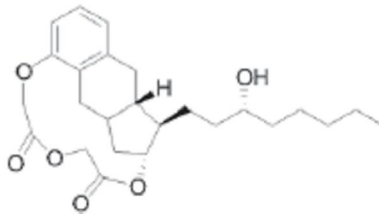
40

Los siguientes representan compuestos específicos de fórmula II:



Compuesto 57

Treprostínil 2-hidroxilactona

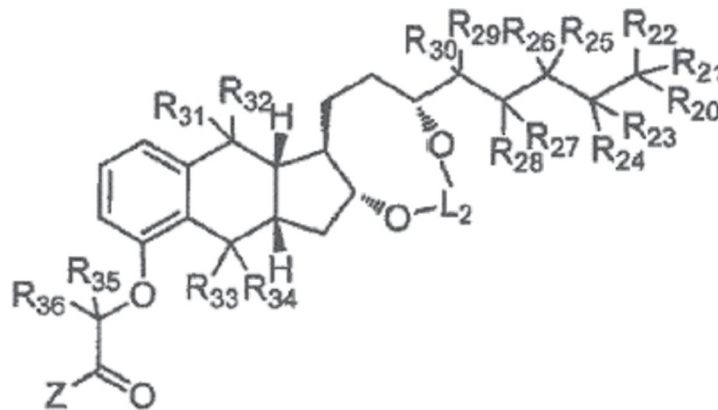


5 Compuesto 58

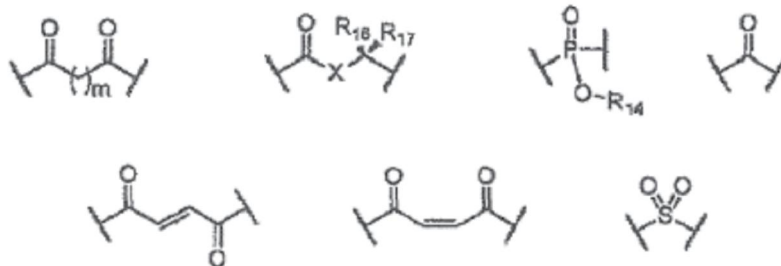
Carboximetil lactona del ácido [2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético

10 Estructura principal fórmula III

Se describe también un compuesto representado por la fórmula III:



15 en el que L₂ se selecciona del grupo que consiste en:



en la que,

20 m es 1, 2, 3 o 4;

X es NR₁₄ u O;

25 R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido;

R₁₆ y R₁₇ son independientemente en cada caso H o alquilo;

R₁₆ y R₁₇ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros; y

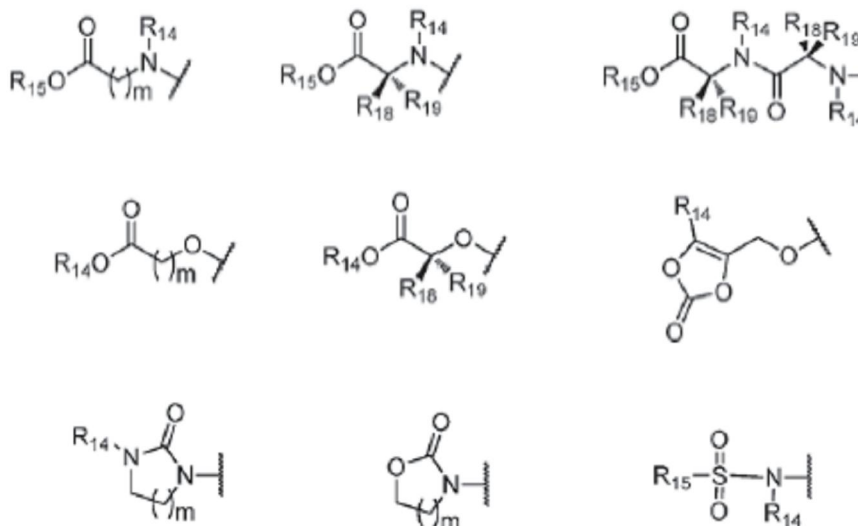
R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, deuterio;

en el que Z es -OH, -OR₁₁, -N(R₁₁)R₁₂, -SR₁₁, o P₁;

R₁₁ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo sustituido, alquilocicloheteroalquilo, alquilocicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, alquilarilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, alquilheteroarilo o alquilheteroarilo sustituido;

R₁₂ es H, haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo o heteroarilo;

P₁ se selecciona del grupo que consiste en:



en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido, y heteroarilalquilo sustituido;

R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y metoxi;

R₁₈ y R₁₉ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la lista que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi, amino, tio, metiltio, -C(O)OH, -C(O)O-(alquilo), -CONH₂, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos de la lista que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi, haloalcoxi;

R₁₄ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

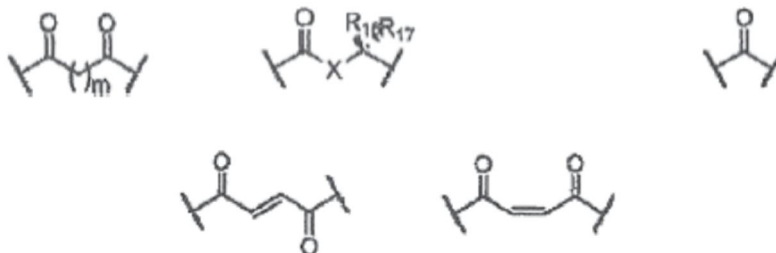
R₁₄ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

R₁₅ y R₁₈ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

R₁₅ y R₁₉ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

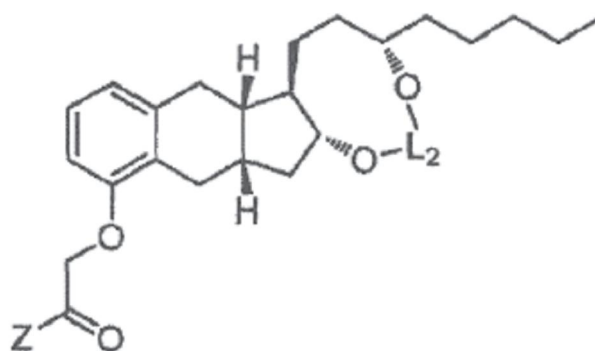
en el que la fórmula III incluye enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de los compuestos de fórmula III.

L₂ se puede seleccionar del grupo que consiste en:



5 Al menos uno de R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ ser deuterio, o son todos hidrógeno.

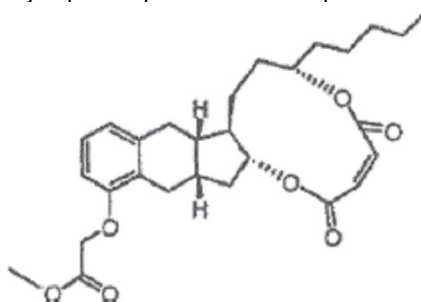
Una subfórmula particular de la fórmula III incluye un compuesto representado por la fórmula IIIA:



10 en el que Z y L₂ se definen como en la fórmula III.

Ejemplos específicos de compuestos de la fórmula III

15 Los siguientes compuestos representan ejemplos específicos de compuestos de la fórmula III:

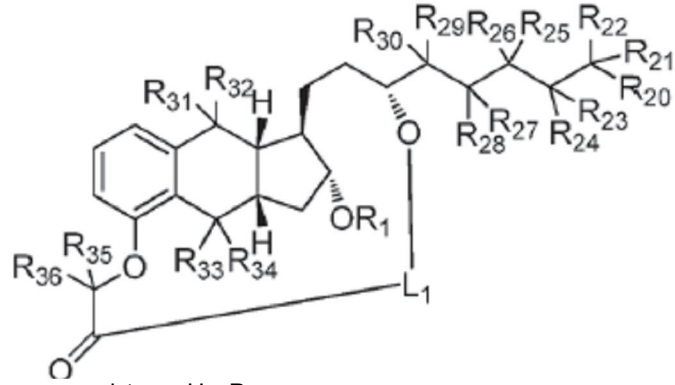


Compuesto 59

20 Metil éster 2,3-maleatoe del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético

Estructura principal para compuestos de fórmula IV

25 Se describe además un compuesto representado por la fórmula IV, en el que, a diferencia de la fórmula II, el grupo L₁ se une a R₂ en lugar de R₁:

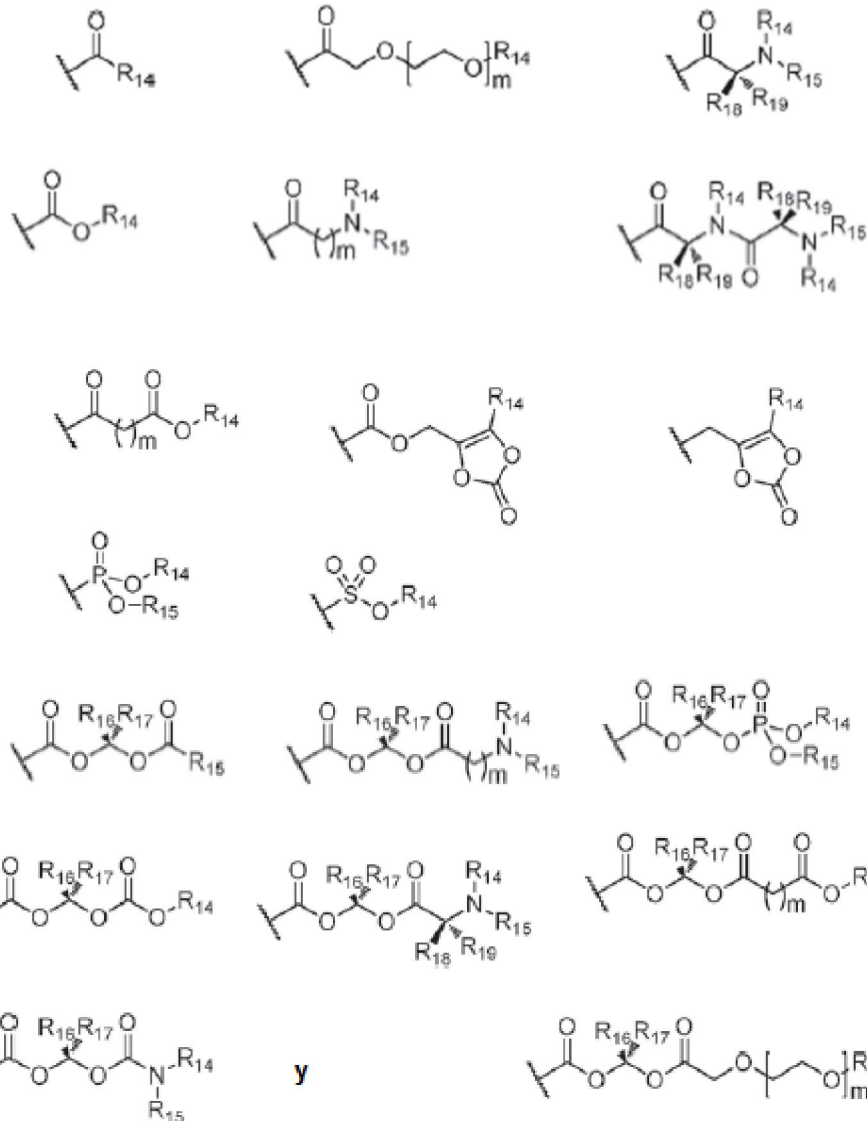


R₁ se selecciona del grupo que consiste en H y P₂;

5 R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, y R₃₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y deuterio;

L₁ se selecciona del grupo que consiste en -O-alkileno-C(O)-, -O-alkileno-OC(O)-, o un enlace; en el que

P₂ se selecciona del grupo que consiste en:



en la que,

m es 1, 2, 3 o 4;

5 R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido, y heteroarilalquilo sustituido;

10 R_{14} y R_{15} tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo elegidos entre N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, metilo y metoxi;

R_{16} y R_{17} son independientemente en cada caso H o alquilo;

15 R_{16} y R_{17} tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 3 a 6 miembros;

20 R_{18} y R_{19} se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 sustituyente seleccionado de la lista que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi, amino, tio, metililo, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -(alquilo), $-CONH_2$, arilo y heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos de la lista que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi, haloalcoxi;

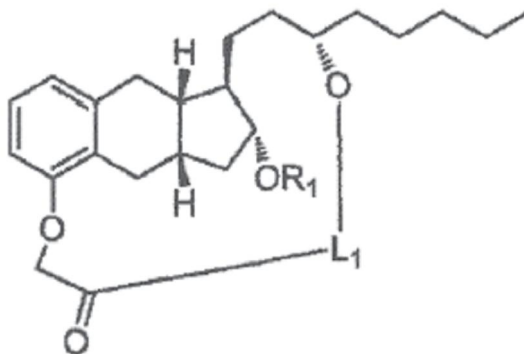
R_{14} y R_{18} tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

R_{14} y R_{19} tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

25 en el que la fórmula IV incluye enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de los compuestos de fórmula IV.

30 Al menos uno de R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , y R_{36} pueden ser deuterio, o son todos hidrógeno.

En una fórmula particular de fórmula IV, un compuesto está representado por la fórmula IVA:

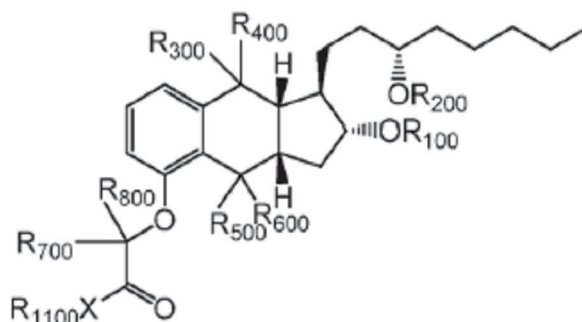


en el que L_1 y R_1 se definen como en la fórmula IV.

35 Se pueden usar enfoques similares para preparar y usar compuestos de fórmula IV como para los compuestos de fórmula II.

Realizaciones de la prioridad provisional 61/751,608

40 Una realización de la prioridad provisional es un compuesto según la fórmula (IAA).



en el que,

R_{100} y R_{200} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, $\text{CONR}_{900}\text{R}_{1000}$, $\text{CR}_{900}\text{R}_{1000}\text{OCOP3R}_{900}\text{R}_{1000}$ en el que, R_{900} y R_{1000} se seleccionan independientemente de H, alquilo y cicloalquilo.

5 R_{300} , R_{400} , R_{500} , R_{600} , R_{700} y R_{800} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y deuterio.

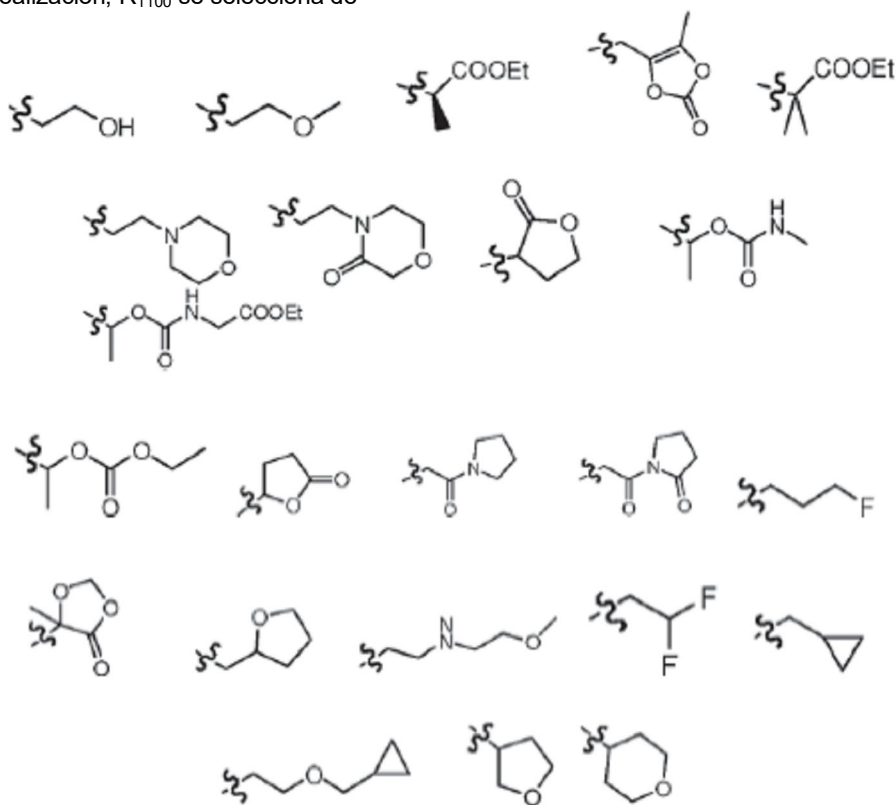
X es O, NHR_{1200} o S

10 P_3 es N u O

R_{1100} es haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo;

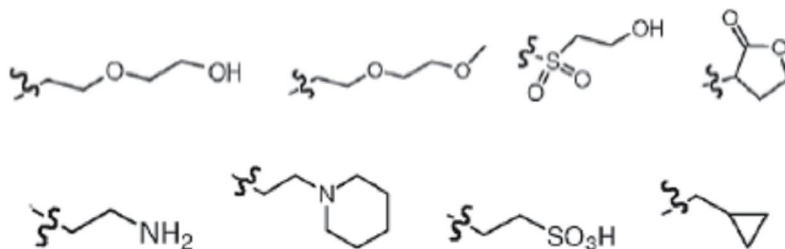
R_{1200} es haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo.

15 En una realización, R_{100} , R_{200} , son H. En una realización, R_{300} , R_{400} , R_{500} , R_{600} , R_{700} y R_{800} son H. En una realización, X es O. En una realización, R_{1100} se selecciona de



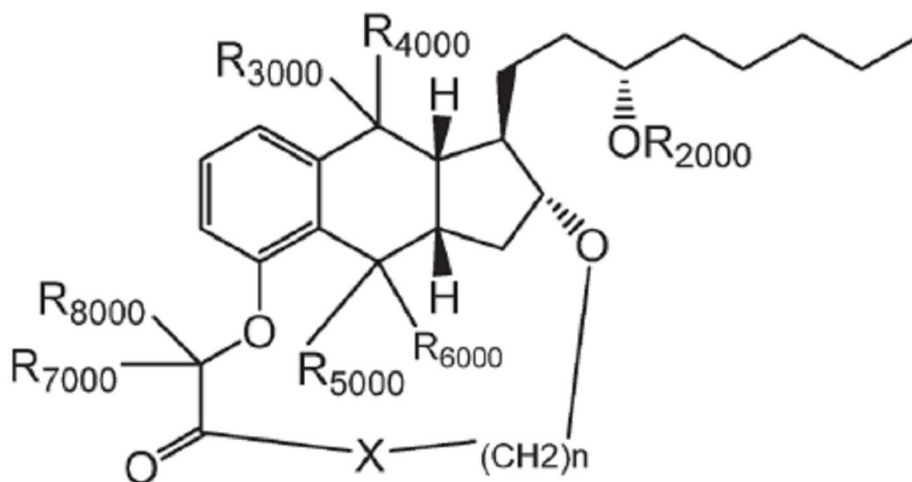
20 En una realización, X es NHR_{1200} .

En una realización, R_{1100} se elige entre



25 En una realización, X es O. En una realización, R_{300} , R_{400} , R_{500} , R_{600} , R_{700} y R_{800} son H. En una realización, R_{1100} es alquilo.

Otra realización de la prioridad provisional es un compuesto de fórmula II (AA) representado por:



en el que,

5 R₂₀₀₀ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, CONR₉₀₀₀R₁₀₀₀₀, CR₉₀₀₀R₁₀₀₀₀OCOPR₉₀₀₀R₁₀₀₀₀, en el que, R₉₀₀₀ y R₁₀₀₀₀ se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo.

R₃₀₀₀, R₄₀₀₀, R₅₀₀₀, R₆₀₀₀, R₇₀₀₀ y R₈₀₀₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, deuterio.

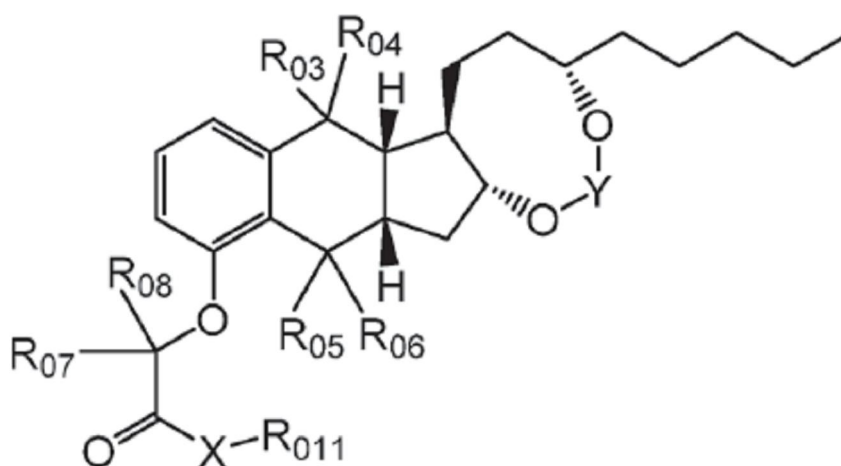
10 X es O, NR₁₂₀₀₀, S

P es N, O

R₁₂₀₀₀ es haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo.

15 n es un número entero entre 1-7; y enantiómeros de fórmula II (AA), sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula II (AA) y polimorfos de fórmula II (AA).

Otra realización de la prioridad provisional es un compuesto que tiene la fórmula III (AA):



20 en el que,

R₁₁ es haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo.

25 en el que R₀₃, R₀₄, R₀₅, R₀₆, R₀₇ y R₀₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, deuterio.

en el que, X es O, NR₀₁₂, S

R₀₁₂ es haloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo.

30 Y es C = O,

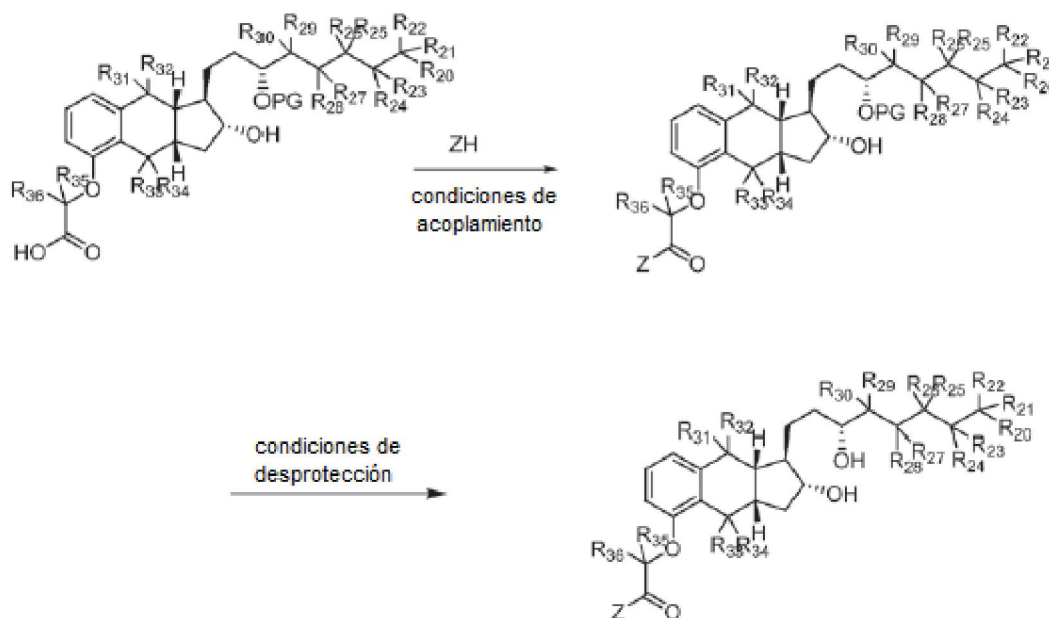
y los enantiómeros del compuesto de fórmula III (AA); y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula III (AA) y los polimorfos de fórmula III (AA).

Métodos de fabricación de los compuestos de fórmula I

5 La síntesis orgánica se usa para preparar los compuestos. Véase, por ejemplo, March's Advanced Organic Chemistry, 6th Ed., Wiley, 2007.

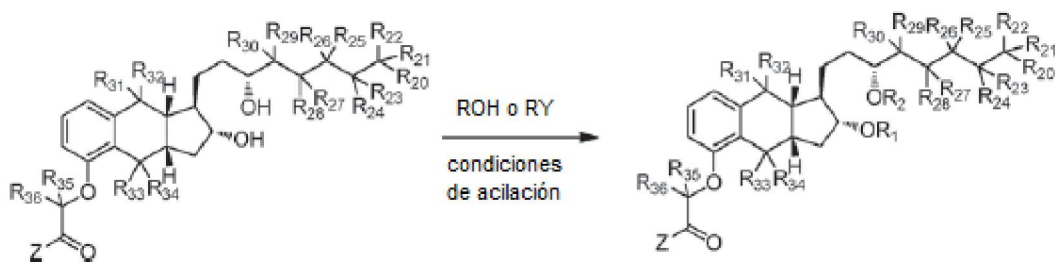
10 Los compuestos de fórmula I en la que R1 = R2 = H se pueden sintetizar según el esquema 1 a partir del compuesto de fórmula I donde Z es OH y R1 es H y R2 es PG que representa un grupo protector como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis de Greene and Wuts. El ácido carboxílico se activa usando condiciones de acoplamiento que implican el uso de un agente activador, que incluye pero no se limita a EDC, DCC, DIC, BOP, HATU, HBTU, CDI, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Las condiciones de acoplamiento también pueden incluir o no incluir un aditivo, que incluye, pero no se limita a DMF, HOSu, HOBT, o HOAT, y pueden incluir o no una o más bases o aditivos nucleófilos o no nucleófilos que incluyen, pero no se limitan a, DMAP, TEA, DIPEA, N-metilmorfolina, piridina y/o imidazol. Las condiciones de acoplamiento también se pueden realizar en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados que incluyen, pero no se limitan a DCM, THF, DMF, dioxano, acetato de etilo, acetonitrilo. El ácido activado se puede aislar o purificar o se puede tratar directamente con ZH. Alternativamente, ZH puede estar presente durante las condiciones de acoplamiento. Se pueden encontrar ejemplos representativos de condiciones de acoplamiento y definiciones de los agentes activadores, aditivos y bases en The Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups, John Wiley and Sons. El compuesto resultante de fórmula I donde Z no es OH, R1 es H y R2 es PG se desprotege usando condiciones de desprotección apropiadas para el tipo de grupo protector representado por PG para dar el compuesto de fórmula I. Se pueden encontrar ejemplos de condiciones de desprotección apropiadas en Protective Groups in Organic Synthesis de Greene and Wuts.

Esquema 1



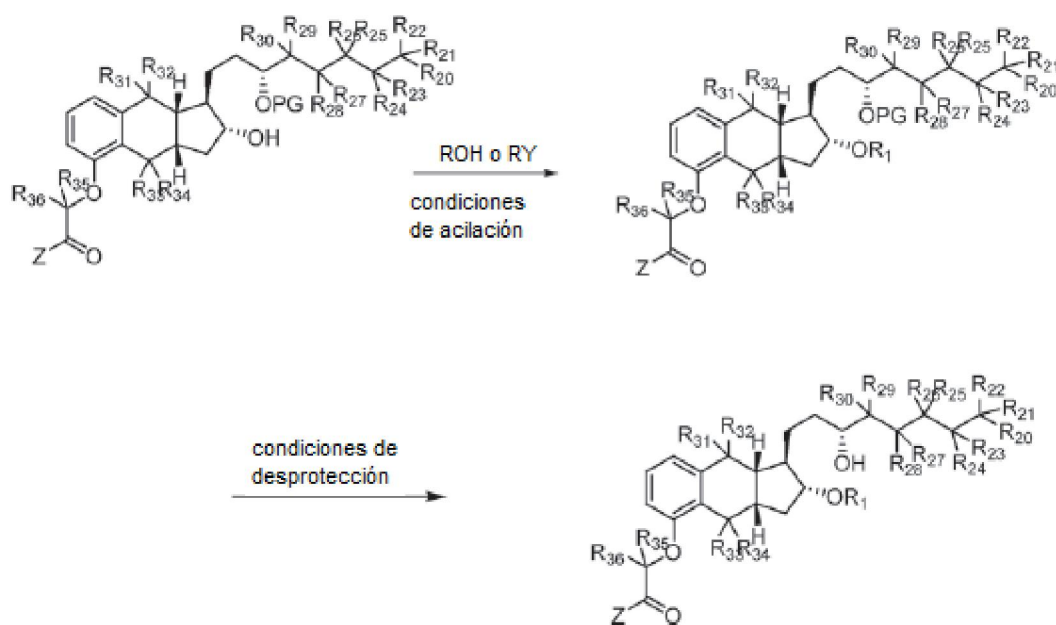
30 El compuesto de fórmula I donde R1 = R2 o donde R1 es H se puede sintetizar según el esquema 2 a partir del compuesto de fórmula I donde R1 = R2 = H empleando condiciones de acilación y la molécula reactiva ROH o RY donde Y es un grupo saliente que incluye, pero no se limita a halógeno, sulfonilo, fosforilo o acilo. En el caso donde se usa la molécula reactiva ROH, las condiciones de acilación son idénticas a las condiciones de acoplamiento como se describió anteriormente. En el caso donde se usa la molécula reactiva RY, las condiciones de acilación pueden incluir o no una o más bases o aditivos nucleofílicos o no nucleofílicos que incluyen, pero no se limita a, DMAP, TEA, DIPEA, N-metilmorfolina, piridina y/o imidazol y se puede realizar en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes que incluye, pero no se limita a, DCM, THF, DMF, dioxano, acetato de etilo y acetonitrilo.

Esquema 2



Los compuestos de fórmula I donde R2 es H se pueden sintetizar según el esquema 3 a partir del compuesto de fórmula I donde R1 es H y R2 es PG como se definió anteriormente, empleando condiciones de acilación usando ROH o RY como se definió anteriormente seguido por condiciones de desprotección como se definió anteriormente.

Esquema 3



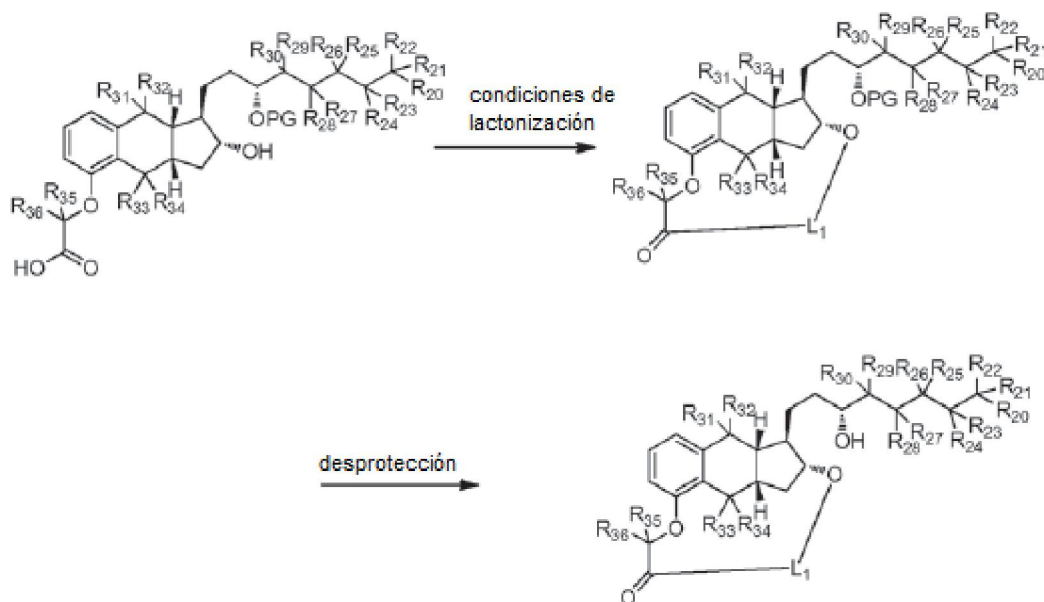
5

Método de fabricación de los compuestos de fórmula II

Los compuestos del esquema II se pueden sintetizar según el esquema 4 a partir del compuesto del esquema I donde Z es OH y R2 es PG como se definió anteriormente, empleando condiciones de lactonización. Se pueden encontrar ejemplos de condiciones de lactonización en Chemical Reviews (2007), 107, 239 and Beilstein Journal of Organic Chemistry (2012), 8, 1344, e incluyen, pero no se limitan a, anhídrido 2,4,6-triclorobenzoico, TEA y DMAP; anhídrido 4-nitrobenzoico, TEA y DMAP; Yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y tributilamina; 2,2'-dipiridil disulfuro y trifetilfosfina; y todas las reacciones en las condiciones de acoplamiento y las condiciones de acilación descritas anteriormente. Las reacciones de lactonización se pueden realizar en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes que incluye, pero no se limita a DCM, THF, DMF, dioxano, acetato de etilo, acetonitrilo y tolueno.

15

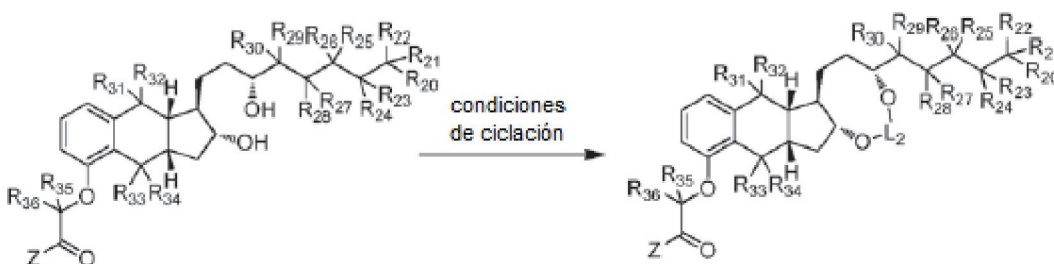
Esquema 4



Método de fabricación de los compuestos de fórmula III

- 5 Los compuestos de fórmula III se pueden sintetizar según el esquema 5 a partir del compuesto de fórmula 1 en la que R1 = R2 = H, al reaccionar con un equivalente de carbonilo activado que incluye pero no se limita a fosgeno, carbonil diimidazol o 4-nitrofenilo cloroforniato, en presencia o ausencia de una o más bases o aditivos nucleofílicos o no nucleofílicos, que incluyen, pero no se limitan a, DMAP, TEA, DIPEA, N-metilmorfolina, piridina y/o imidazol y se pueden realizar en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados que incluye, pero no se limita a DCM, THF, DMF, dioxano, acetato de etilo, acetonitrilo y tolueno.

Esquema 5



- 10 Composiciones

- 15 Los compuestos descritos en este documento se pueden usar solos o en combinación con otros componentes como se conoce en la técnica. En particular, se pueden preparar formulaciones de múltiples ingredientes que se adaptan para su uso en tratamientos profilácticos y terapéuticos. La composición puede estar en forma de, por ejemplo, una formulación sólida, líquida, semisólida, solución, suspensión o emulsión. El agua se puede usar como agente de formulación. Puede estar en forma pura o combinada con uno o más excipientes.

- 20 En una realización, el compuesto se formula en forma de matriz, que comprende un material de matriz en el que el fármaco está contenido o disperso. El material de matriz controla además la liberación del fármaco controlando la disolución y/o difusión del fármaco desde el depósito, y puede mejorar la estabilidad de la molécula del fármaco mientras se almacena en el depósito. En una realización, el fármaco se formula con un material excipiente que es útil para acelerar la liberación, por ejemplo, un material hinchable en agua que puede ayudar a expulsar el fármaco del depósito y a través de cualquier cápsula de tejido sobre el depósito. Los ejemplos incluyen hidrogeles y agentes generadores de presión osmótica conocidos en la técnica. En otra realización, el fármaco se formula con un potenciador de penetración. El potenciador de penetración controla además la liberación del fármaco al facilitar el transporte del fármaco a través de la piel hacia el sitio de administración local o el suministro sistémico.

Más particularmente, el fármaco se puede dispersar en un material de matriz, para controlar adicionalmente la velocidad de liberación del fármaco. Este material de matriz puede ser un "sistema de liberación", como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,797,898, cuyas propiedades de degradación, disolución o difusión pueden proporcionar un método para controlar la velocidad de liberación de las moléculas químicas.

El sistema de liberación puede proporcionar un perfil de liberación modulado temporalmente (por ejemplo, liberación pulsátil) cuando se desea una variación en el tiempo en los niveles plasmáticos o un perfil de liberación más continuo o consistente cuando se necesita un nivel plasmático constante para mejorar un efecto terapéutico, por ejemplo. La liberación pulsátil se puede lograr desde un depósito individual, desde una pluralidad de depósitos, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, donde cada depósito proporciona solo un pulso único, se logran múltiples pulsos (esto es, liberación pulsátil) escalonando temporalmente la liberación del pulso único de cada uno de varios depósitos. Alternativamente, se pueden lograr múltiples pulsos desde un solo depósito incorporando varias capas de un sistema de liberación y otros materiales en un solo depósito. La liberación continua se puede lograr mediante la incorporación de un sistema de liberación que degrada, disuelve o permite la difusión de moléculas a través de él durante un período prolongado. Además, la liberación continua se puede aproximar liberando varios pulsos de moléculas en rápida sucesión (liberación "digital"). Los sistemas de liberación activa descritos en este documento se pueden usar solos o en combinación con sistemas de liberación pasiva, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,797,898.

El agente farmacéutico se puede formular con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos representativos incluyen agentes de carga, agentes humectantes, estabilizantes, inhibidores del crecimiento de cristales, antioxidantes, antimicrobianos, conservantes, agentes reguladores (por ejemplo, ácidos, bases), surfactantes, desecantes, dispersantes, agentes osmóticos, ligantes (por ejemplo, almidón, gelatina), desintegrantes (por ejemplo, celulosas), deslizantes (por ejemplo, talco), diluyentes (por ejemplo, lactosa, fosfato dicálcico), agentes colorantes, lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, aceites vegetales hidrogenados) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el excipiente es una cera o un polímero. En una realización, el polímero comprende polietilenglicol (PEG), por ejemplo, por lo general uno que tiene un peso molecular entre aproximadamente 100 y 10,000 Daltons (por ejemplo, PEG 200, PEG 1450). En otra realización, el polímero comprende ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), copolímeros de los mismos (PLGA) o polímeros de acetato de etilvinilo (EVA). En otra realización más, el material excipiente comprende un aceite farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, aceite de sésamo).

En una realización, el material excipiente incluye una solución saturada de fármaco. Es decir, el material excipiente comprende una solución líquida formada por el fármaco disuelto en un disolvente para el fármaco. La solución está saturada para que el disolvente no disuelva la forma de matriz sólida del fármaco. La solución saturada actúa como un material excipiente no disolvente, llenando sustancialmente los poros y huecos en la matriz sólida.

En otra realización, el material excipiente comprende un perhalohidrocarburo farmacéuticamente aceptable o un hidrocarburo saturado no sustituido. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,264,990 de Knepp et al., Que describe, líquidos anhidros apróticos hidrófobos, no polares, tales como perhalohidrocarburos biocompatibles o hidrocarburos saturados no sustituidos, tales como perfluorodecalina, perfluorobutilamina, perfluorotripropilamina, perfluoro-N-metildecahidroquinidina, perfluoro-octohidroquinolidina, perfluoro-N-ciclohexilpirilidina, perfluoro-N, N-dimetilciclohexil-metilamina, perfluoro-dimetil-adamantano, perfluorotri-metilbicyclo (3.3.1) nonano, bis(perfluorohexil)eteno, bis (per-fluorobutil)eteno, perfluoro-1-butil-2-hexil eteno, tetradecano, metoxiflurano y aceite mineral).

En una realización, el material excipiente farmacéuticamente aceptable comprende dimetilsulfóxido (DMSO), glicerol o etanol.

Se pueden usar mezclas de compuestos según las fórmulas I, II, III y IV.

Ejemplos

Se proporcionan realizaciones adicionales en los siguientes ejemplos no limitantes.

Se llevaron a cabo cuatro ensayos sobre compuestos mediante los siguientes métodos con los resultados mostrados en la tabla I:

(Prueba 1) El ensayo de estabilidad microsomal del hígado humano se realizó incubando compuestos de prueba 0.5 μM a 37 °C, durante hasta 45 minutos en 50 mM de solución reguladora de fosfato de potasio (pH 7.4) que contiene 0.5 mg de proteína microsomal y 50 μL de sistema generador de NADPH (7.8 mg de glucosa 6-fosfato, 1.7 mg de NADPH y 6 U de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa) por mL en 2% p/v de bicarbonato de sodio). A los 0, 5, 15, 30 y 45 min., se tomó una parte alícuota, se inactivó con el patrón interno que contenía solución de parada. También se prepararon controles sin cofactor a los 45 minutos. Después de la incubación, las muestras se analizaron por LC-MS/MS. Las proporciones de área de pico de analito a patrón interno se usaron para calcular el aclaramiento intrínseco. El aclaramiento intrínseco (CLint) se determinó a partir de la constante de eliminación de primer orden por

regresión no lineal. La formación del fármaco activo Compuesto A, a lo largo del tiempo también se controló mediante análisis LCMS/MS.

5 (Prueba 2) El ensayo de estabilidad del plasma humano se realizó incubando compuestos de prueba 0.5 μM a 37 °C, durante hasta 120 minutos en plasma humano heparinado. A los 0, 5, 15, 30, 60 y 120 min., se tomó una parte alícuota, se inactivó con el patrón interno que contenía solución de parada. Después de la incubación, las muestras se analizaron por LC-MS/MS. Las proporciones de área pico de analito a patrón interno se usaron para calcular la vida media. La formación del fármaco activo Compuesto A, a lo largo del tiempo también se controló mediante análisis LCMS/MS.

10 (Prueba 3) Se realizó el ensayo de estabilidad del homogeneizado de la piel humana, de la misma manera que en el ensayo de estabilidad microsomal del hígado humano, incubando compuestos de prueba 0.5 μM a 37 °C, durante hasta 45 minutos en 50 mM de solución reguladora de fosfato de potasio (pH 7.4) que contiene 0.5 mg de proteína homogeneizada de la piel humana y 50 μL de sistema generador de NADPH (7.8 mg de glucosa 6-fosfato, 1.7 mg de NADPH y 6 U de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa) por mL en 2% p/v de bicarbonato de sodio). A los 0, 5, 15, 30 y 45 min., se tomó una parte alícuota, se inactivó con el patrón interno que contenía solución de parada. También se prepararon controles sin cofactor a los 45 minutos. Después de la incubación, las muestras se analizaron por LC-MS/MS. Las proporciones de área de pico de analito a patrón interno se usaron para calcular el aclaramiento intrínseco. El aclaramiento intrínseco (CLint) se determinó a partir de la constante de eliminación de primer orden por regresión no lineal. La formación del fármaco activo Compuesto A, a lo largo del tiempo también se controló mediante análisis LCMS/MS.

25 (Prueba 4) El ensayo de estabilidad de hepatocitos humanos se realizó incubando el compuesto de prueba 0.5 μM a 37 °C, durante hasta 240 minutos. Los hepatocitos humanos criopreservados se obtuvieron de Celsis IVT (Baltimore MD). Las células se descongelaron según las instrucciones del proveedor y se suspendieron en el Medio E de William a 0.5 millones de células/mL. Los compuestos de prueba se añadieron a la suspensión celular para iniciar las reacciones. A los 0, 10, 30, 60, 120 y 240 min., se tomó una parte alícuota, se inactivó con el patrón interno que contenía solución de parada. Después de la incubación, las muestras se analizaron por LC-MS/MS. Las proporciones de área de pico de analito a patrón interno se usaron para calcular el aclaramiento intrínseco. El aclaramiento intrínseco (CLint) se determinó a partir de la constante de eliminación de primer orden por regresión no lineal. La formación del fármaco activo Compuesto A, a lo largo del tiempo también se controló mediante análisis LCMS/MS.

35 Los resultados del ensayo (vida media) se muestran en la tabla I. En la Tabla I, el código para los resultados de las pruebas de ensayo es:

A = <15 min.

B = 15-30 min

40 C = 31-60 min

D => 60 min

Tabla I

45

Compuesto No.	MW (g/mol)	m/z [M+Na] ⁺	Prueba 1 T _{1/2}	Prueba 2 T _{1/2}	Prueba 3 T _{1/2}	Prueba 4 T _{1/2}
1	444.62	467.62	A	A		
2	443.63	466.63	A	D		C
3	503.68	526.68				
4	450.6	473.6	A	A		
5	460.62	483.62	A	A		
6	476.62	499.62	A	A		
A	390	413				
7	433.59	456.59	A	D		B
8	432.61	455.61	A			
9	434	457	A			

(continuación)

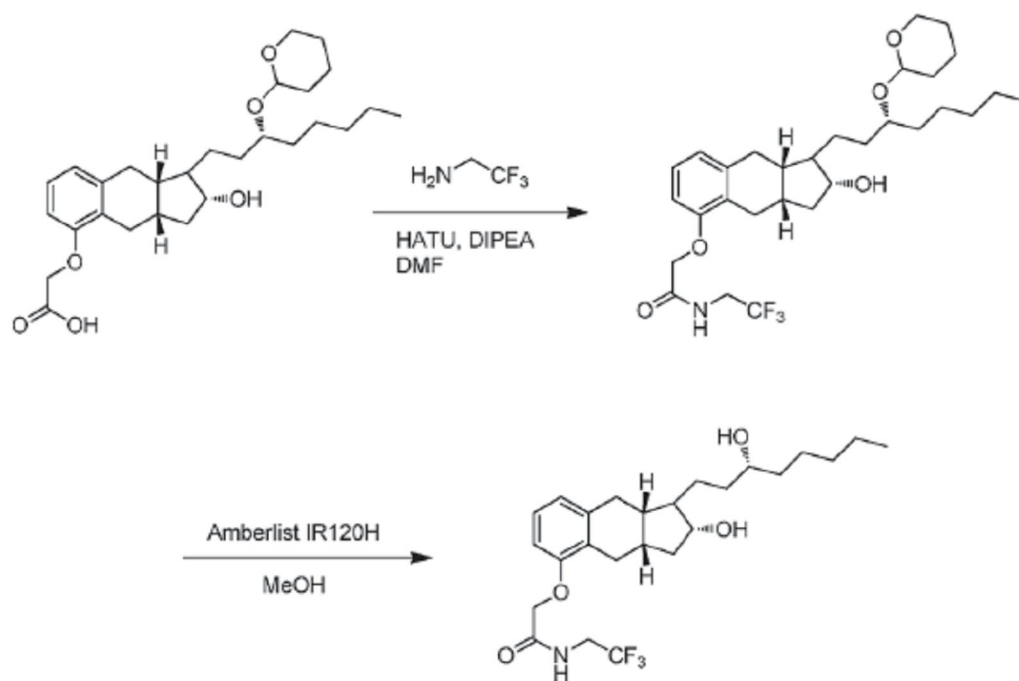
Compuesto No.	MW	m/z	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4
	(g/mol)	[M+Na] ⁺	T _{1/2}	T _{1/2}	T _{1/2}	T _{1/2}
10	448	471	A			
11	447	470	A	D		
12	461	484	A	D		
13	475	498	A	D		A
14	471	494	A	D	D	A
57	372	395	D	D		D
15	404	427	A	A	A	
16	460	483	A	B	A	
17	460	483	A	C	A	
18	474	497	A	D	D	
19	484	507	A	C	A	
20	432	455	A	C	A	
21	521	544	A	D		
22	488	511	A	D	D	
23	488	511	A	D		
24	472	495	A	D		
25	476	499	A	D	C	
26	446	489	A	C	B	
27	532	555	A	D		
28	446	469	A	C		

Ejemplos de síntesis

5

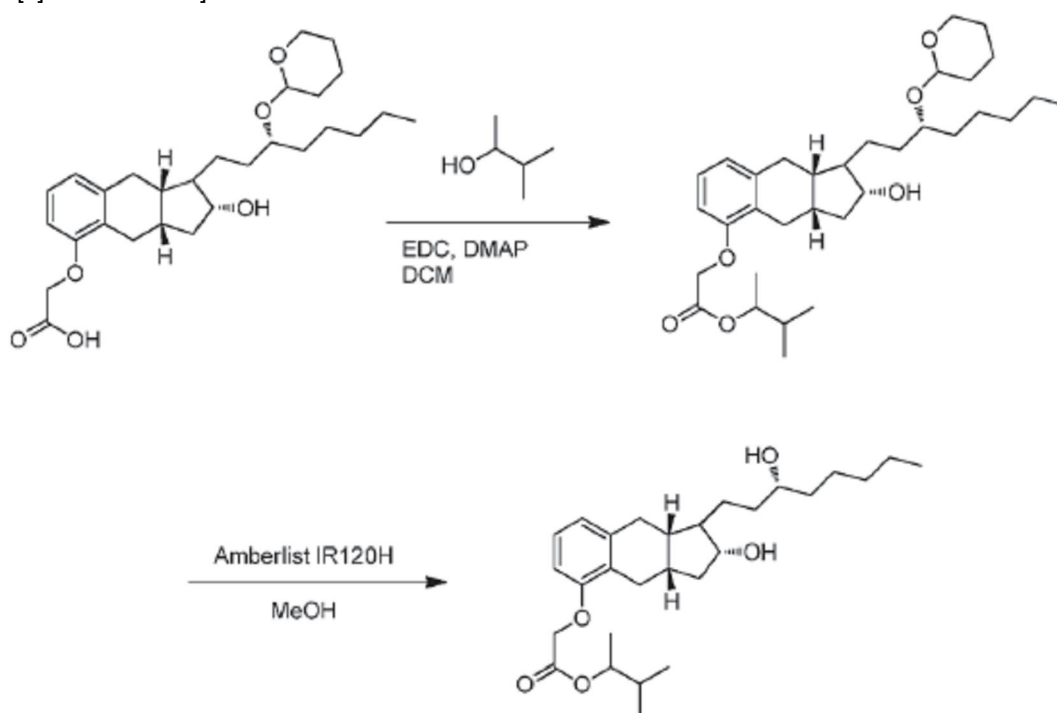
Además, se muestran las siguientes síntesis representativas para compuestos según las fórmulas I, II y III.

Ejemplo 1: Síntesis de: 2-[2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida



Una solución del ácido {2-hidroxi-1-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-octil]-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi}-acético (94 mg, 0.2 mmol), trifluoroetilamina (54 mg, 0.6 mmol) y DIPEA (104 μl , 0.6 mmol) en DMF (2 ml) se trató con HATU y se agitó 24 horas a RT. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Este material resultante se disolvió en MeOH (4 ml), se trató con Amberlite IR120H y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir 2-[2-hidroxi-1-(3- hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida (46 mg) como un aceite. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, 1H, J=7.6); 6.80 (d, 1H, J=7.2); 6.63 (d, 1H, J=8.0); 4.86 (quint., 1H, J=6.4); 4.60 (s, 2H); 3.7-3.8 (m, 1H); 3.55-3.65 (m, 1H); 2.85-2.95 (ddd, 1H); 2.70-2.80 (dd, 1H); 2.50-2.60 (ddd, 1H); 2.40-2.50 (dd, 1H); 2.15-2.3 (m, 2H); 1.75-1.95 (m, 2H); 1.24-1.70 (m, 17H); 1.20 (d, 3H, J=6.4); 0.85-0.95 (m, 8H); MS:m/z 494 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

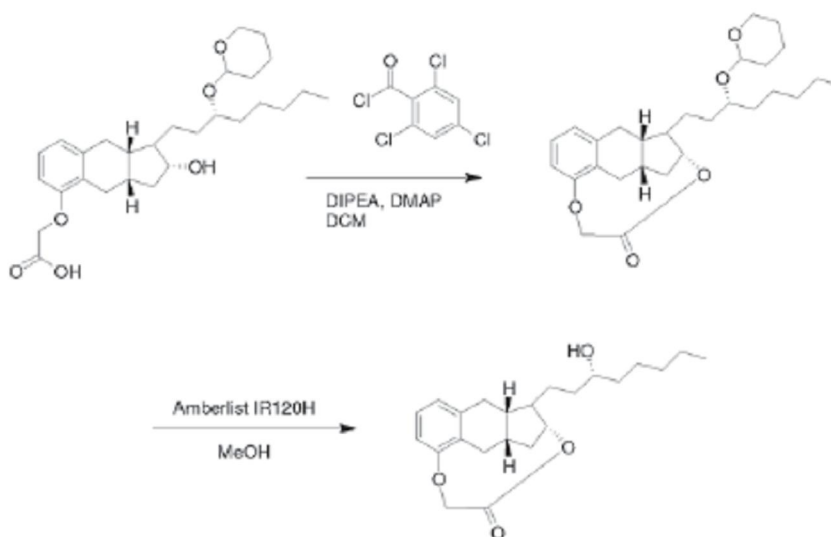
Ejemplo 2: Síntesis de: 1,2-dimetil-propil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético



Una solución del ácido {2-hidroxi-1-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-octil]-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi}-acético (47 mg, 0.1 mmol), 3-metil-2-butanol (26 mg, 0.3 mmol) y DMAP (12 mg, 0.1 mmol) en DCM (1 ml) se trató con EDC (26 mg, 0.14 mmol) y se agitó 24 h a RT. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Este material resultante se disolvió en MeOH/THF (4 ml), se trató con Amberlite IR120H y se agitó durante 24 h.

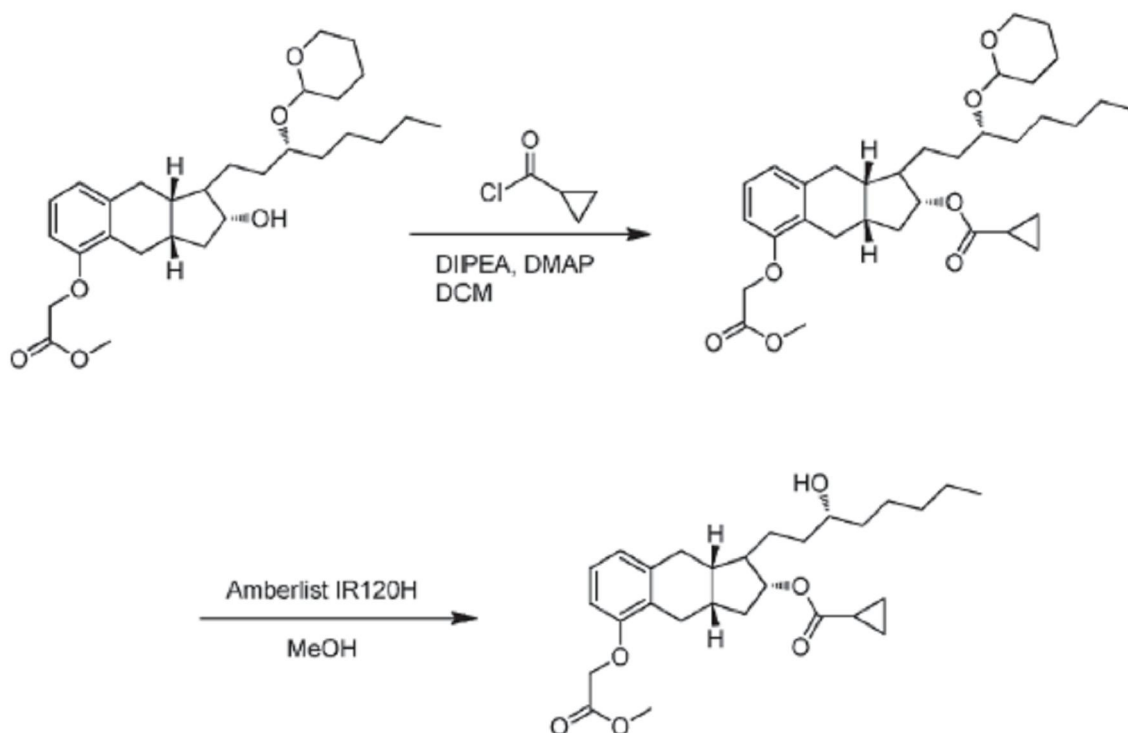
La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir 1,2-dimetil-propil éster del ácido [2-hidroxi-1-(3-hidroxiocil)-2,3,3a,4,9,9a-hex- ahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético (16 mg) como un aceite. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, 1H, J=7.6); 6.80 (d, 1H, J=7.2); 6.63 (d, 1H, J=8.0); 4.86 (quint., 1H, J=5.6); 4.60 (s, 2H); 3.7-3.8 (m, 1H); 3.55-3.80 (m, 1H); 3.55-3.70 (m, 1H); 2.85-2.95 (dd, 1H); 2.50-2.80 (dd, 1H); 2.50-2.60 (dd, 1H); 2.40-2.60 (dd, 1H); 2.15-2.30 (m, 2H); 1.75-1.95 (m, 2H); 1.35-1.80 (m, 17H); 1.19 (d, 3H, J=6.4); 0.85-0.95 (m, 8H); MS: m/z 483 [M+Na]⁺

Ejemplo 3: Síntesis de: treprostínil 2-hidroxilactona



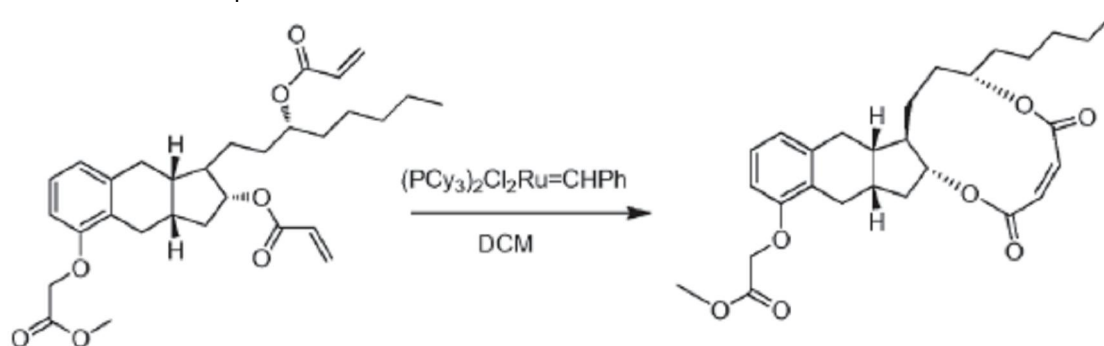
Una solución del ácido {2-hidroxi-1-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-octil]-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi}-acético (47 mg, 0.1 mmol) y DMAP (26 mg, 0.2 mmol) en DCM (1 ml) se trató con cloruro de 2,4,6-triclorobenzoylo (27 mg, 0.11 mmol) y se agitó 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Este material resultante se disolvió en MeOH/THF (4 ml), se trató con Amberlite IR120H y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir treprostínil 2-hidroxilactona (8 mg) como un aceite. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (dd, 1H, J = 8.4Hz, J = 7.6Hz); 6.74 (d, 1H, J = 7.6Hz); 6.55 (d, 1H, J = 8.4Hz) 4.53 (m, 1H); 4.46 (d, 1H, J = 15.2Hz); 4.31 (d, 1H, J = 15.2Hz); 3.53 (m, 1H); 2.5 (m, 1H); 2.8 (dd, 1H); 2.6 (dd, 1H); 2.2-2.55 (m, 4H); 1.53 (m, 4H); 1.35-1.47 (m, 4H); 1.3 (m, 6H); 0.89 (m, 3H); MS: m/z 395 [M+Na]⁺

Ejemplo 4: Síntesis de: 1-(3-hidroxi-octil)-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a- hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il éster del ácido ciclopropanocarboxílico



Una solución de metil éster del ácido [2-Hidroxi-1-(3-hidroxi-octil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]-acético (32 mg, 0.06 mmol), DIPEA (31 μ l, 0.18 mmol) y DMAP (1 cristal) en DCM (2 ml) se trataron con cloruro de ciclopropanocarbonilo (8 μ l, 0.08 mmol) y se agitó durante 24 horas a RT bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Este material resultante se disolvió en MeOH/THF (4 ml), se trató con Amberlist IR120H y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir 1-(3-hidroxi-octil)-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-2-il éster del ácido ciclopropanocarboxílico (32 mg) como un aceite. $^1\text{HRMN}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.06 (d, 1H, J=7.6); 6.80 (d, 1H, J=7.2); 6.63 (d, 1H, J=8.8); 4.78 (s, 2H); 4.1-4.2 (m, 1H); 4.05-4.50 (m, 1H); 3.68 (s, 3H); 2.6-2.8 (m, 2H); 2.4-2.5 (m, 2H); 2.20-2.35 (m, 1H); 2.10-2.20 (m, 1H); 1.8-1.95 (m, 1H); 1.10-1.16 (m, 15H); 0.95-1.10 (m, 1H); 0.70-0.90 (m, 7H); MS: m/z 495 [M+Na] $^+$

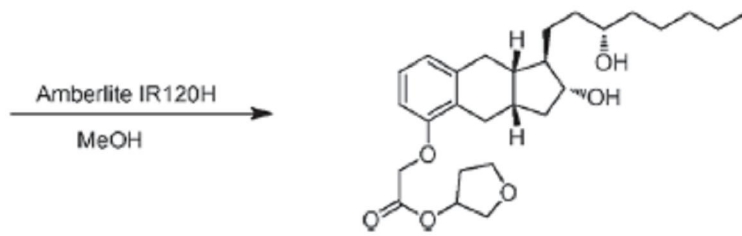
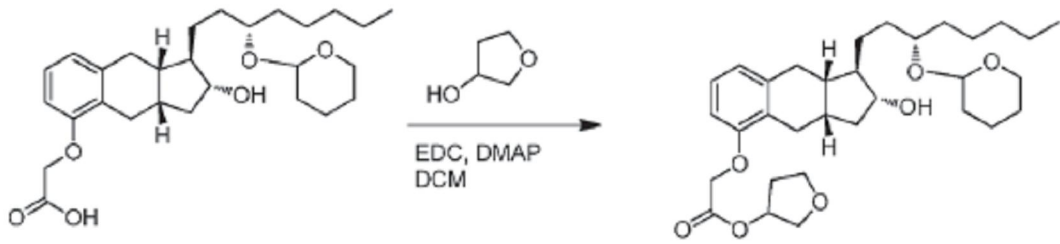
Ejemplo 5: Síntesis del compuesto de fórmula III:



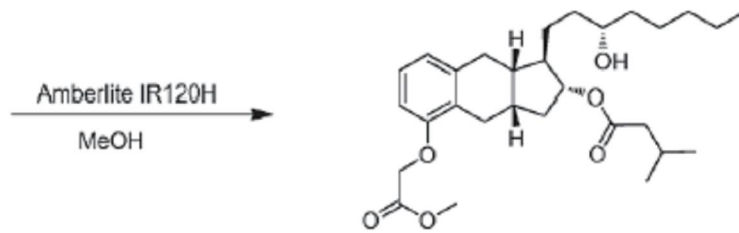
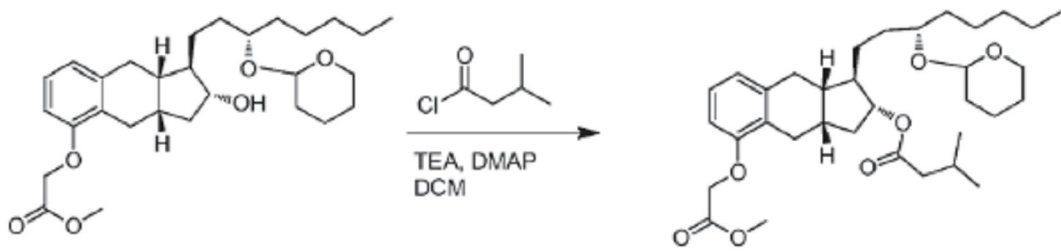
Una solución de 1-[2-(2-acriloiloxi-5-metoxicarbonilmetoxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-1-il)-etil]-hexil éster del ácido acrílico (51 mg, 0.1 mmol) en cloroformo (20 ml) se trata con una solución de $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (19 mg, 0.023 mmol) en cloroformo (3 ml) y se agita 24 horas a RT. Se agrega TEA (1 ml) y la solución se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto base.

A continuación se muestran esquemas sintéticos adicionales:

Ejemplo 6 (compuesto de fórmula I)

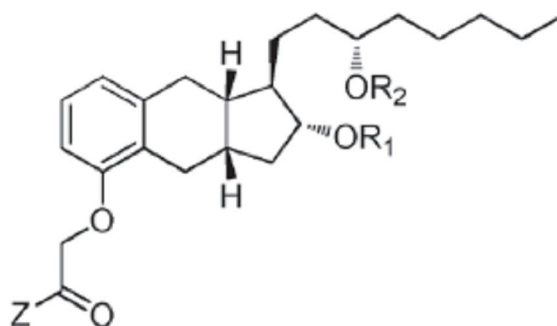


Ejemplo 7 (compuesto de fórmula I)



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (IA)



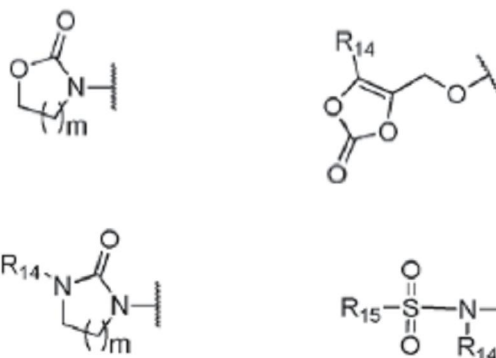
en la que,

5 Z es -OH, -OR₁₁ o P₁;

10 R₁₁ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilo sustituido, alquilocicloheteroalquilo o alquilocicloheteroalquilo sustituido,

15 en el que una unidad estructural sustituida está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocíclico (o heterocíclico), tior, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, hidroxilo, alquiloalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico y ácido fosfónico;

P₁ se selecciona del grupo que consiste en:



20 en el que,

m es 1, 2, 3 o 4;

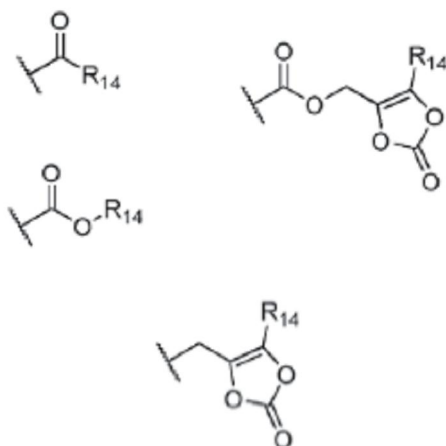
25 R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente en cada caso del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido,

30 en el que una unidad estructural sustituida está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocíclico (o heterocíclico), tior, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, hidroxilo, alquiloalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico y ácido fosfónico; o

35 R₁₄ y R₁₅ tomados junto con los átomos a los que se unen forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros; y

R₁ y R₂ son independientemente H o P₂, en el que al menos uno de R₁ y R₂ es P₂, en el que

40 P₂ se selecciona del grupo que consiste en:



en el que,

- 5 R_{14} se selecciona del grupo que consiste en H, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, arilalquilo sustituido y heteroarilalquilo sustituido, en el que una unidad estructural sustituida está sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo (o heterocíclico), tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxilo, alquiloalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico y ácido fosfónico;
- 10 o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 2. Una composición que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 y al menos otro componente.
3. La composición según la reivindicación 2 formulada para administración transdérmica.
4. La composición según la reivindicación 3 formulada para administración transdérmica con un parche.
- 20 5. La composición según la reivindicación 2, que comprende además al menos un disolvente.
6. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.
- 25 7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 6, en el que la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.
8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 6, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable se formula para la administración transdérmica.
- 30 9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 8, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable se formula para la administración a través de un parche transdérmico.