SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-005895- -00000-0000

Fecha: 2013-01-14 16:20:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AGONISTAS DEL RECEPTOR IP.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 14 de enero de 2013

P2013/000018

OLARTEMOURE

OLARTE MOU

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-005895- -00000-0000
Fecha: 2013-01-14 16:20:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

dicación.

PETITORIO - FORML

PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000018**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5)

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/062028 Fecha Julio 14, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/007539 A9 Fecha Enero 19, 2012

(6)

Título (54) **COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AGONISTAS DEL RECEPTOR IP.**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04; A61K 31/4375; A61P 9/00; A61P 11/00.

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Julio 14, 2010	61/364,135

(9)

Comprobante de pago No. 13-000766 **Fecha** Enero 04, 2013

ANEXOS

[x]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[x]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[x]	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[x]	Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
[x]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[x]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[ ]	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
[ ]	Arte final 12 x 12.
[ ]	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
[ ]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
[x]	Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/062028

Steven John CHARLTON
Novartis Pharmaceuticals UK,
Limited, Wimblehurst Road,
Horsham, Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Catherine LEBLANC
Novartis Pharmaceuticals UK,
Limited, Wimblehurst Road,
Horsham, Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Francesa

Stephen Carl MCKEOWN
Novartis Pharmaceuticals UK,
Limited, Wimblehurst Road,
Horsham, Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 000766

Bogotá D.C., Enero 04 de 2013 - 14:28:53

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532931825	03/01/2013	6.910.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-005895- -00000-0000
Fecha: 2013-01-14 16:20:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen).
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-005895- -00000-0000

Fecha: 2013-01-14 16:20:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/EP2011/062028,

Novartis AG, is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

Steven John CHARLTON, citizen of United Kingdom, Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, GB, dated July 14, 2011

Catherine LEBLANC, citizen of France, Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, GB, dated July 14, 2011

Stephen Carl MCKEOWN, citizen of United Kingdom, Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, GB, dated July 14, 2011

to Novartis Pharmaceuticals UK Limited

an assignment from:

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, GB

to Novartis AG.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 January 2012 (19.01.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/007539 A9

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/062028

(22) International Filing Date:
14 July 2011 (14.07.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/364,135 14 July 2010 (14.07.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CHARLTON, Steven, John** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB (GB). **LEBLANC, Catherine** [FR/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB (GB). **MCKEOWN, Stephen, Carl** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Agent: **MUELLER, Philippe**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *with information concerning authorization of rectification of an obvious mistake under Rule 91.3 (b) (Rule 48.2(i))*

(48) Date of publication of this corrected version:
1 November 2012

(15) Information about Correction:
see Notice of 1 November 2012

WO 2012/007539 A9

(54) Title: IP RECEPTOR AGONIST HETEROCYCLIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention provides heterocyclic derivatives which activate the IP receptor. Activating the IP receptor signaling pathway is useful to treat many forms of PAH, pulmonary fibrosis and exert beneficial effects in fibrotic conditions of various organs in animal models and in patients. Pharmaceutical compositions comprising such derivatives are also encompassed.

IP Receptor Agonist Heterocyclic Compounds

Background of the Invention

Prostacyclin (or PGI2) is a member of the family of lipid molecules known as eicosanoids. It is a potent vasodilator, antiproliferative, anti-thrombotic agent that mediates its effects as an agonist of the IP receptor. The IP receptor is a G-protein coupled receptor that, upon activation by prostacyclin, stimulates the formation of cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Prostacyclin counteracts the vasoconstrictor and pro-thrombotic activity of endothelin.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a life-threatening disease characterized by a progressive pulmonary vasculopathy leading to right ventricular hypertrophy. Exogenous administration of an agonist of the IP receptor has become an important strategy in the treatment of PAH. (See, e.g., Tuder et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159: 1925-1932; Humbert et al, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11 :609-619; McLaughlin et al, Circulation, 2006, 114:1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96:527-541; Driscoll et al, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81.).

The prostacyclin analogue epoprostenol (flolan) is at least as effective as transplantation in terms of survival. Despite this, it is not used as frontline therapy due to significant tolerability, convenience and cost issues. Instead, patients with PAH are often treated first with either endothelin receptor antagonists (e.g. bosentan) and/or PDE5 inhibitors (e.g. sildenafil), which are better tolerated but can have limited efficacy. Prostacyclin analogues are used mainly as add-on treatment as severity of the disease progresses and tolerability and convenience become less of an issue.

Two key issues prevent current prostacyclin analogues being used as frontline therapy in PAH. Firstly, they are very unstable with an extremely short half-life, meaning they must be constantly infused via an in-dwelling intra venous (i.v.) catheter that is both inconvenient for the patient and also associated with a significant risk of infection and sepsis. Secondly, they are associated with significant side effects including nausea, jaw pain, headache and other side effects associated with systemic hypotension.

One solution to these issues is iloprost, which is available as a nebulised formulation that has reduced tolerability issues, but the short half life results in a 6-9 times daily dosing regime. More recently, researchers made efforts to generate stable, orally available IP receptor agonists. These ligands would improve patient convenience and compliance, but high levels of

systemic drug is required to achieve pharmacodynamic effects in the lung; thus, possibly generating similar side effects to those observed with i.v. flolan.

The present invention describes stable, highly selective IP receptor agonists that are suitable for oral and inhaled delivery. The present invention offers a significant improvement over existing prostacyclin analogues and enables their use in less-severe patients. In addition, long term activation of the IP receptor has been shown to reverse remodeling associated with PAH; therefore, earlier intervention with the present invention may have significant effects on disease progression and potentially may show reversal.

In addition, pharmaceutical research has considerable interest in developing IP receptor agonists for the treatment of pulmonary fibrosis. IP deficient mice have been shown to be more susceptible to bleomycin-induced lung fibrosis than wild-type animals (Lovgren AK et al. (2006) *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 291:L144-56), and the IP receptor agonist iloprost increases survival in bleomycin-treated mice (Zhu et al (2010) Respir Res. 11(1):34).

Furthermore, IP receptor signaling has been shown to exert beneficial effects in fibrotic conditions of various organs in animal models and in patients. Benefits of IP receptor agonist were shown for fibrosis of the heart, lung, skin, pancreas and liver, and in systemic sclerosis. (Gayraud M (2007) *Joint Bone Spine*. 74(1):e1-8; Hirata Y et al (2009) *Biomed Pharmacother*. 63(10):781-6; Kaneshige T et al (2007) *J Vet Med Sci.* 69(12):1271-6; Sahsivar MO et al (2009) *Shock* 32(5):498-502; Sato N et al (2010) *Diabetes* 59(4):1092-100; Shouval DS et al (2008) *Clin Exp Rheumatol.* 26(3 Suppl 49):S105-7; Spargias K et al (2009) *Circulation*. 120(18):1793-9; Stratton R et al (2001) *J Clin Invest.* 108(2):241-50; Takenaka M et al (2009) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 80(5-6):263-7; Watanabe M et al (2009) *Am J Nephrol.* 30(1):1-11; Yano T et al (2005) *Am J Pathol.* 166(5):1333-42; Zardi EM et al (2007) *Expert Opin Biol Ther.* 7(6):785-90; Zardi EM et al (2006) *In Vivo* 20(3):377-80; Rehberger P et al (2009) *Acta Derm Venereol.* 89(3):245-9). Fibrotic conditions can occur in most organs secondary to chronic inflammation indications throughout the body and are likely to share common causes.

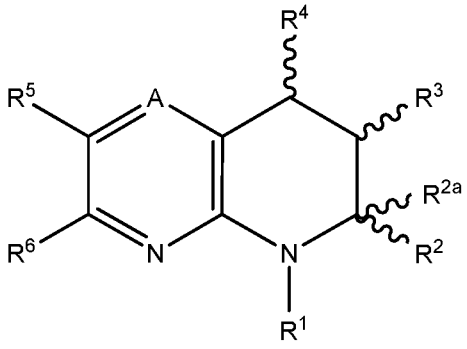
Therefore, antifibrotic agents such as IP receptor agonists of the present invention are of potential benefit in all indications that are associated with fibrotic tissue remodeling.

There is considerable interest in developing agonists of the IP receptor for use in the treatment of other diseases, such as atherothrombosis, preeclampsia. It is highly desirable to develop a stable, inhaled agonists of the IP receptor, which may lead to improved management of PAH.

The invention pertains to the compounds, methods for using them, and uses thereof as described herein. Examples of compounds of the invention include the compounds according to

any of Formula I, Ia, II or IIa, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the compounds of the examples.

The invention therefore provides a compound of the Formula Ia:



Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is N or CR';

R' is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; or

R^1 is -X-Y; or

R^1 is -W-R^7-X-Y; or

R^1 is –$S(O)_2$-W-X-Y; or

R^1 is –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; or

R^2 is -X-Y; or

R^2 is -W-R^7-X-Y; or

R^2 is –$S(O)_2$-W-X-Y;

R^2 is –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

wherein either R^1 or R^2 is -X-Y, -W-R^7-X-Y, –$S(O)_2$-W-X-Y; or –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^{2a} is hydrogen; or

R^2 and R^{2a} taken together are oxo;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^5 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^6 is C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

W is C_1-C_8 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_8 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is carboxy, alkoxycarbonyl, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$;

q is 0, 1 or 2;

R^7 is a divalent moiety represented by -O-, -NHC(O)-, -CH_2=CH_2-, -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O, S, NH or not present;

Z is independently OH, aryl, O-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 3 to 14 membered heterocyclyl, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

R^{18} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or

more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or $C(O)C_1$-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_1$-C_6 alkyl or $C(O)N(C_1$-C_6 alkyl$)_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S; $S(O)_2$-aryl; $S(O)_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and $C(O)OC_1$-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Various embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, A is N.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, A is CR'.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, A is CR', wherein R' is H.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, or OR'; or R^1 is -X-Y; or R^1 is -W-R^7-X-Y; or R^1 is $–S(O)_2$-X-Y or R^2 is $–S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, or OR'; R^2 is -X-Y; or R^2 is -W-R^7-X-Y; or R^2 is $–S(O)_2$-X-Y; R^2 is $–S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

wherein either R^1 or R^2 is -X-Y, -W-R^7-X-Y, $–S(O)_2$-W-X-Y; or $–S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$; and

q is 2;

R' is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^1 is -X-Y; or -W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, or OR';

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-S(O)$_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -N$R^{19}R^{21}$; and

q is 2;

R' is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^1 is -X-Y; or -W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^1 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, -$(CH_2)_m$-C(O)OR", or -$(CH_2)_m$-R^7-$(CH_2)_n$- C(O)OR";

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

n is 0, 1, 2 or 3;

R'' is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O;

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^1 is -$(CH_2)_m$-C(O)OR'', or -$(CH_2)_m$-R^7-$(CH_2)_n$- C(O)OR'';

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

n is 0, 1, 2 or 3;

R'' is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^1 is -$(CH_2)_m$-C(O)OR'';

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

R'' is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

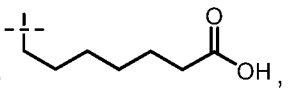
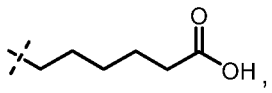
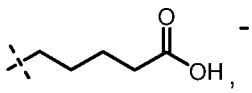
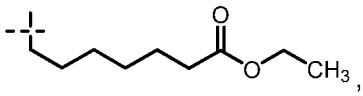
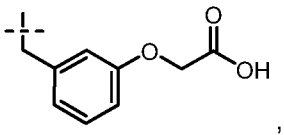
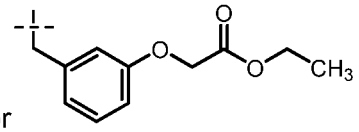
R^1 is -$(CH_2)_m$-C(O)OR'';

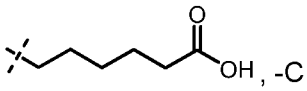
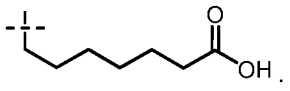
R^2 is H;

R'' is H;

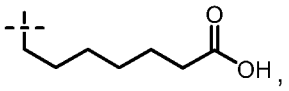
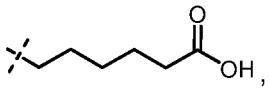
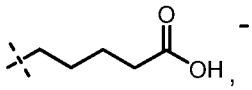
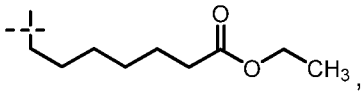
m is 4, 5 or 6.

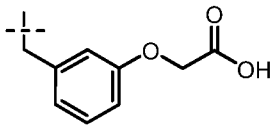
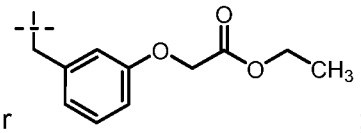
In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

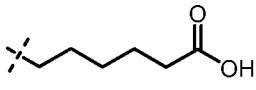
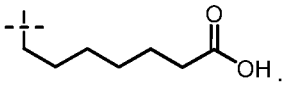
R^1 is  ,  ,  ,  ,  ,  ;

R^2 is H,  , $-CH_3$, or  .

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^1 is H,  ,  ,  , 

$-CH_3$,  , or  ;

R^2 is  or  .

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^3 is H, methoxy, OH, CN, halogen, cyclopropyl or methyl;

R^4 is H, methoxy, OH, CN, halogen, cyclopropyl or methyl.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^3 is H, OH, cyclopropyl or methyl;

R^4 is H, OH, cyclopropyl or methyl.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^3 is H, or OH;

R^4 is H, or OH.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^5 is C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents; and

R^6 is C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^5 is C_6-C_{14} aryl; -5 to 6 membered heteroaryl, or -5 to 6 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents; and

R^6 is C_6-C_{14} aryl; -5 to 6 membered heteroaryl, -5 to 6 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S,

wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^5 is phenyl; 2-pyridyl, 3-pyridyl, or 4-pyridyl, and

R^6 is phenyl; 2-pyridyl, 3-pyridyl, or 4-pyridyl,

wherein the phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, and 4-pyridyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^5 is phenyl optionally substitued by OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, or halogen; and

R^6 is phenyl optionally substituted by OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, or halogen.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^5 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy or halogen; and

R^6 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy or halogen.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

R^5 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy or halogen; and

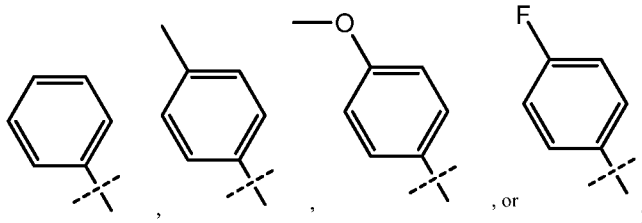
R^6 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy or halogen.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

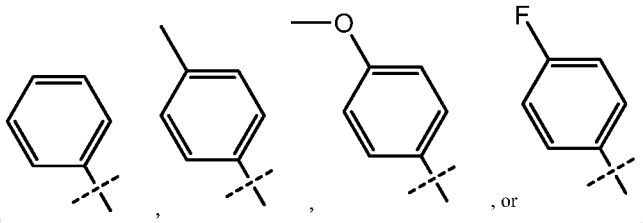
R^5 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy or halogen; and

R^6 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy or halogen.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

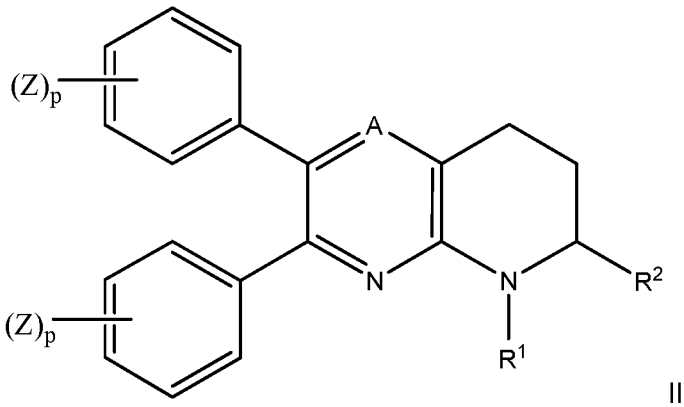
R^5 is 

; and

R^6 is 

.

Another embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula II, represented by



II

In an embodiment of the invention as described in Formula II herein, A is N.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, A is CR'.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, A is CR', wherein R' is H.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, or OR'; or R^1 is -X-Y; or R^1 is -W-R^7-X-Y; or R^1 is $-S(O)_2$-X-Y or R^2 is $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, or OR'; R^2 is -X-Y; or R^2 is -W-R^7-X-Y; or R^2 is $-S(O)_2$-X-Y; R^2 is $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

wherein either R^1 or R^2 is -X-Y, -W-R^7-X-Y, $-S(O)_2$-W-X-Y; or $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is carboxy, alkoxycarbonyl, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$; and

q is 2;

R' is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^1 is -X-Y; or -W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, or OR';

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$; and

q is 2;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

R' is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^1 is -X-Y; or -W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^1 is -$(CH_2)_m$-C(O)OR", or -$(CH_2)_m$-R^7-$(CH_2)_n$- C(O)OR";

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

n is 0, 1, 2 or 3;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

R" is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O;

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^1 is -$(CH_2)_m$-C(O)OR", or -$(CH_2)_m$-R^7-$(CH_2)_n$- C(O)OR";

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

n is 0, 1, 2 or 3;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

R" is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^1 is $-(CH_2)_m-C(O)OR''$;

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

R'' is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^1 is $-(CH_2)_m-C(O)OR''$;

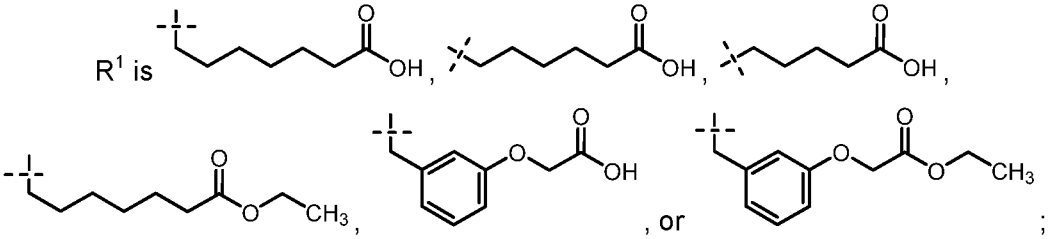
R^2 is H;

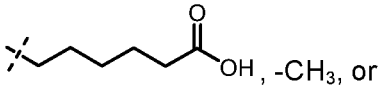
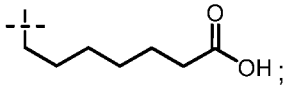
R'' is H;

m is 4, 5 or 6;

p is 0.

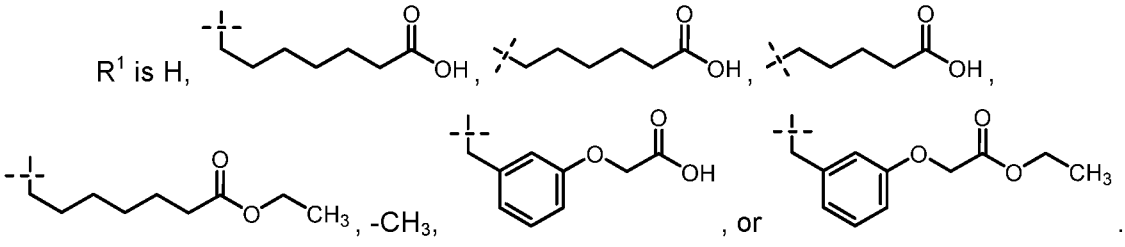
In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

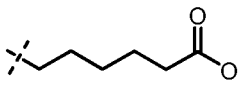
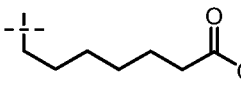
R^1 is  ;

R^2 is H,  , $-CH_3$, or  ;

p is 0 or 1.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^1 is H,  .

R^2 is  , or  ;

p is 0 or 1.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^3 and R^4 are independently H, OH, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, cyano or halogen.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^3 and R^4 are independently H, OH, C_1-C_4alkyl, C_1-C_4alkoxy or halogen.

In an embodiment of the invention as described Formula II herein, wherein

R^3 and R^4 are independently H, OH, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, fluorine, bromine or chlorine.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

Z is independently OH, C_6-aryl, O-C_6-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 4 to 6 membered heterocyclyl, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

R^{18} is H or C_1-C_4 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_4 alkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 4- to 6-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_4 alkyl and $C(O)C_1$-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or $C(O)C_1$-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_1$-C_6 alkyl or $C(O)N(C_1$-C_6 alkyl$)_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 6-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 6-membered heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S; $S(O)_2$-aryl; $S(O)_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and $C(O)OC_1$-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

Z is independently OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, or halogen;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_4 alkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; or C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, wherein all alkyls are optionally substituted with halogens.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

Z is independently OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, OR^{19}, CN, or halogen;

R^{19} is H; C_1-C_4 alkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; or C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, wherein all alkyl are optionally substituted with halogens.

In an embodiment of the invention as described anywhere herein, wherein

Z is independently, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy or halogen;

It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment to describe additional embodiments of the present invention. Furthermore, any elements of an embodiment are meant to be combined with any and all other elements from any of the embodiments to describe additional embodiments. It is understood by those skilled in the art that combinations of substituents where not possible are not an aspect of the present invention.

Another embodiment of the invention as defined above provides compounds according to Formula I and Formula II, represented by

7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2,3-bis(4-fluorophenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2,3-di-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2,3-bis(4-methoxyphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

6-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hexanoic acid;

5-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)pentanoic acid;

7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;

Ethyl 7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate;

rac-6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoic acid;

Enantiomer 1 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 2 of 7-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)heptanoic acid;

2-(3-((6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)methyl)phenoxy)acetic acid;

Ethyl 2-(3-((6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)methyl)phenoxy)acetate;

Enantiomer 2 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 1 and Enantiomer 2 of 6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoic acid;

6-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)hexanoic acid; and

Enantiomer 1 of 7-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)heptanoic acid.

Especially preferred specific compounds of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof are those described hereinafter in the Examples.

Definitions

Terms used in the specification have the following meanings:

"Optionally substituted" means the group referred to can be substituted at one or more positions by any one or any combination of the radicals listed thereafter.

“Optionally substituted by one or more Z groups” denotes that the relevant group may include one or more substituents, each independently selected from the groups included within

the definition of Z. Thus, where there are two or more Z group substituents, these may be the same or different.

"Halo" or "halogen", as used herein, may be fluorine, chlorine, bromine or iodine.

"C_1-C_8-Alkyl", as used herein, denotes straight chain or branched alkyl having 1-8 carbon atoms. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6 or C_3, then the definition is to be amended accordingly, such as "C_1-C_4-Alkyl" will represent methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl.

"C_1-C_8-Alkoxy", as used herein, denotes straight chain or branched alkoxy having 1-8 carbon atoms. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6 or C_3, then the definition is to be amended accordingly, such as "C_1-C_4-Alkoxy" will represent methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy and tert-butoxy.

"C_1-C_4-Haloalkyl", as used herein, denotes straight chain or branched alkyl having 1-4 carbon atoms with at least one hydrogen substituted with a halogen. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6 or C_3, then the definition is to be amended accordingly, such as "C_1-C_4-Haloalkyl" will represent methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl that have at least one hydrogen substituted with halogen, such as where the halogen is fluorine: CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, $CF_3CF_2CHCF_3$ or $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

The term "alkylene" is a straight or branched alkylene (divalent alkyl chain) having 1 to 8 carbon atoms, for example, methylene, ethylene, 1-methylethylene, 2-methylethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene, heptamethylene, and octamethylene.

"C_3-C_{15} Cycloalkyl ", as used herein, denotes a carbocyclic group having 3- to 15-ring carbon atoms that is saturated or partially saturated, such as a C_3-C_8-cycloalkyl. Examples of C_3-C_{15}-carbocyclic groups include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl or a bicyclic group, such as bicyclooctyl, bicyclononyl including indanyl and indenyl and bicyclodecyl. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_6, then the definition is to be amended accordingly.

“aryl” or “C_6-C_{15}-Aromatic carbocyclic group", as used herein, denotes an aromatic group having 6- to 15-ring carbon atoms. Examples of C_6-C_{15}-aromatic carbocyclic groups include, but are not limited to, phenyl, phenylene, benzenetriyl, naphthyl, naphthylene, naphthalenetriyl or anthrylene. If a different number of carbon atoms is specified, such as C_{10}, then the definition is to be amended accordingly.

"4- to 8-Membered heterocyclyl", "5- to 6- membered heterocyclyl", "3- to 10-membered heterocyclyl", "3- to 14-membered heterocyclyl", "4- to 14-membered heterocyclyl" and "5- to 14-membered heterocyclyl", refers, respectively, to 4- to 8-membered, 5- to 6-membered, 3- to 10-membered, 3- to 14-membered, 4- to 14-membered and 5- to 14-membered heterocyclic rings containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur, which may be saturated, partially saturated or unsaturated (aromatic). The heterocyclyl includes single ring groups, fused ring groups and bridged groups. Examples of such heterocyclyl include, but are not limited to, furan, pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, triazole, isotriazole, tetrazole, thiadiazole, isothiazole, oxadiazole, pyridine, piperidine, pyrazine, oxazole, isoxazole, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, piperazine, pyrrolidine, pyrrolidinone, morpholine, triazine, oxazine, tetrahyrofuran, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, tetrahydropyran, 1,4-dioxane, 1,4-oxathiane, indazole, quinoline, indazole, indole, 8-aza-bicyclo[3.2.1]octane, 2,3-dihydrobenzofuran or thiazole.

"Heteroaryl" is a subset of heterocyclyl, wherein the heterocyclyl is completely unsaturated (aromatic). Examples of such groups are pyridine and pyrazine.

The term "hydroxy" or "hydroxyl" includes groups with an –OH.

The term "heteroatom" includes atoms of any element other than carbon or hydrogen. Preferred heteroatoms are nitrogen, oxygen, sulfur and phosphorus. In one embodiment, "heteroatom" includes nitrogen, sulfur and oxygen.

The term "carboxy" refers to carboxylic acid.

The term "alkoxycarboxy" refers to an ester.

The term "carbamoyl" is $-C(O)NH_2$. The terms "monoalkylcarbamoyl" and "dialkylcarbamoyl" are carbamoyl, wherein the hydrogen or hydrogens on the nitrogen are substituted with C_1-C_8 alkyl as described above.

A second aspect of the invention provides a compound of Formula I, Ia, II or IIa or pharmaceutical salts thereof as defined anywhere herein for use as a pharmaceutical.

Activating the IP receptor has been shown to have a beneficial effect or treat the following diseases or disorders:

PAH selected from: idiopathic PAH; familial PAH; PAH associated with a collagen vascular disease selected from: scleroderma, CREST syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis, polymyositis, and dermatomyositis; PAH associated with a congenital heart disease selected from: atrial septic defect (ASD), ventricular septic defect (VSD) and patent ductus arteriosus in an individual; PAH associated with portal hypertension; PAH associated with HIV infection; PAH associated with ingestion of a drug or

RECTIFIED SHEET (RULE 91) ISA/EP

toxin; PAH associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia; PAH associated with splenectomy; PAH associated with significant venous or capillary involvement; PAH associated with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD); and PAH associated with pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH); Raynaud's phenomenon, including Raynaud's disease and Raynaud's syndrome; fibrotic diseases, including pulmonary fibrosis, systemic sclerosis/scleroderma, hepatic fibrosis/cirrhosis, renal fibrosis; thrombotic diseases associated with excessive platelet aggregation, coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atrial fibrillation, blood clot formation, atherosclerosis, atherothrombosis, asthma, a symptom of asthma, a diabetic-related disorder, diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, glaucoma or other disease of the eye with abnormal intraocular pressure, hypertension, preeclampsia, inflammation, prophylaxis against unwanted side effects of COX-1, COX-2 and non-selective COX inhibitors, psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, transplant rejection, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), ulcerative colitis, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atherosclerosis, acne, type 1 diabetes, type 2 diabetes, sepsis and chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).

A further aspect of the invention provides a compound of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof for use in the treatment of PAH as described above.

A further aspect of the invention provides a compound of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof for use in the treatment of a disorder selected from the aforementioned diseases and disorders.

A still further aspect of the present invention provides for the use of a compound of formula I, Ia, II or IIa, as defined in any of the aforementioned embodiments, in free or pharmaceutically acceptable salt form, for the manufacture of a medicament for the treatment of pulmonary arterial hypertension.

An embodiment of the present invention provides for the use of a compound of formula I, Ia, II or IIa, as defined in any of the aforementioned embodiments, in free or pharmaceutically acceptable salt form, for the manufacture of a medicament for the treatment of PAH selected from: idiopathic PAH; familial PAH; PAH associated with a collagen vascular disease selected from: scleroderma, CREST syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis, polymyositis, and dermatomyositis; PAH associated with a congenital heart disease selected from: atrial septic defect (ASD), ventricular septic defect (VSD) and patent ductus arteriosus in an individual; PAH associated with portal hypertension; PAH associated with HIV infection; PAH associated with ingestion of a drug or toxin; PAH

associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia; PAH associated with splenectomy; PAH associated with significant venous or capillary involvement; PAH associated with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD); and PAH associated with pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH).

An embodiment of the present invention provides method for the prevention or treatment of an IP receptor mediated condition or disease comprising administering an effective amount of at least one compound as described herein to a subject in need of such treatment. Such IP receptor mediated condition or disease are selected from PAH selected from: idiopathic PAH; familial PAH; PAH associated with a collagen vascular disease selected from: scleroderma, CREST syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, Takayasu's arteritis, polymyositis, and dermatomyositis; PAH associated with a congenital heart disease selected from: atrial septic defect (ASD), ventricular septic defect (VSD) and patent ductus arteriosus in an individual; PAH associated with portal hypertension; PAH associated with HIV infection; PAH associated with ingestion of a drug or toxin; PAH associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia; PAH associated with splenectomy; PAH associated with significant venous or capillary involvement; PAH associated with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD); and PAH associated with pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH).

Other IP receptor mediated condition or disease are selected from platelet aggregation, coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atrial fibrillation, blood clot formation, atherosclerosis, atherothrombosis, asthma, a symptom of asthma, a diabetic-related disorder, diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, glaucoma or other disease of the eye with abnormal intraocular pressure, hypertension, inflammation, psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, transplant rejection, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), ulcerative colitis, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atherosclerosis, acne, type 1 diabetes, type 2 diabetes, sepsis and chronic obstructive pulmonary disorder (COPD).

An embodiment of the present invention provides method for the prevention or treatment of an IP receptor mediated condition or disease comprising administering an effective amount of at least one compound as described herein to a subject in need of such treatment. Such IP receptor mediated condition or disease is PAH.

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word “comprise”, or variations such as “comprises” or “comprising”, should be

understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

As used herein, the term “pharmaceutically acceptable salts” refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethanedisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, tartrate, tosylate trifluoroacetate and xinafoate salts.

Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.

Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, 1-hydroxy-2-naphtoic acid and sulfosalicylic acid.

Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases.

Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table. In certain embodiments, the salts are derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, and copper; particularly suitable salts include ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like. Certain organic amines include isopropylamine, benzathine, cholinate, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from a parent compound, a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate or the like), or by reacting free base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate acid. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, acetone or acetonitrile is desirable, where practicable. Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization.

Compounds of the invention, i.e. compounds of formula I, Ia, II or IIa that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of formula I, Ia, II or IIa by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of formula I, Ia, II or IIa with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of formula I, Ia, II or IIa.

As used herein, the term "an optical isomer" or "a stereoisomer" refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compound. "Enantiomers" are a pair of stereoisomers that are non- superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic" mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. "Diastereoisomers" are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn- Ingold- Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either *R* or *S*. Resolved compounds whose absolute

configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Certain of the compounds described herein contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (*R*)- or (*S*)-. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, optically pure forms and intermediate mixtures. Optically active (*R*)- and (*S*)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration. All tautomeric forms are also intended to be included.

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)- configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- or (*S*)- configuration. Substituents at atoms with unsaturated bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'-p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

Since the compounds of the invention are intended for use in pharmaceutical compositions it will readily be understood that they are each preferably provided in substantially pure form, for example at least 60% pure, more suitably at least 75% pure and preferably at least 85%, especially at least 98% pure (% are on a weight for weight basis). Impure preparations of the compounds may be used for preparing the more pure forms used in the pharmaceutical compositions; these less pure preparations of the compounds should contain at least 1 %, more suitably at least 5% and preferably from 10 to 59% of a compound of the invention.

Compounds of the present invention are either obtained in the free form, as a salt thereof, or as prodrug derivatives thereof.

When both a basic group and an acid group are present in the same molecule, the compounds of the present invention may also form internal salts, e.g., zwitterionic molecules.

The present invention also provides pro-drugs of the compounds of the present invention that converts *in vivo* to the compounds of the present invention. A pro-drug is an active or inactive compound that is modified chemically through *in vivo* physiological action, such as hydrolysis, metabolism and the like, into a compound of this invention following administration of the prodrug to a subject. The suitability and techniques involved in making and using pro-drugs are well known by those skilled in the art. Prodrugs can be conceptually divided into two non-exclusive categories, bioprecursor prodrugs and carrier prodrugs. See *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generally, bioprecursor prodrugs are compounds, which are inactive or have low activity compared to the corresponding active drug compound that contain one or more protective groups and are converted to an active form by metabolism or solvolysis. Both the active drug form and any released metabolic products should have acceptably low toxicity.

Carrier prodrugs are drug compounds that contain a transport moiety, *e.g.*, that improve uptake and/or localized delivery to a site(s) of action. Desirably for such a carrier prodrug, the linkage between the drug moiety and the transport moiety is a covalent bond, the prodrug is inactive or less active than the drug compound, and any released transport moiety is acceptably non-toxic. For prodrugs where the transport moiety is intended to enhance uptake, typically the release of the transport moiety should be rapid. In other cases, it is desirable to utilize a moiety that provides slow release, *e.g.*, certain polymers or other moieties, such as cyclodextrins. Carrier prodrugs can, for example, be used to improve one or more of the following properties: increased lipophilicity, increased duration of pharmacological effects, increased site-specificity, decreased toxicity and adverse reactions, and/or improvement in drug formulation (*e.g.*,

stability, water solubility, suppression of an undesirable organoleptic or physiochemical property). For example, lipophilicity can be increased by esterification of (a) hydroxyl groups with lipophilic carboxylic acids (e.g., a carboxylic acid having at least one lipophilic moiety), or (b) carboxylic acid groups with lipophilic alcohols (e.g., an alcohol having at least one lipophilic moiety, for example aliphatic alcohols).

Exemplary prodrugs are, *e.g.*, esters of free carboxylic acids and *S*-acyl derivatives of thiols and *O*-acyl derivatives of alcohols or phenols, wherein acyl has a meaning as defined herein. Suitable prodrugs are often pharmaceutically acceptable ester derivatives convertible by solvolysis under physiological conditions to the parent carboxylic acid, *e.g.*, lower alkyl esters, cycloalkyl esters, lower alkenyl esters, benzyl esters, mono- or di-substituted lower alkyl esters, such as the ω-(amino, mono- or di-lower alkylamino, carboxy, lower alkoxycarbonyl)-lower alkyl esters, the α-(lower alkanoyloxy, lower alkoxycarbonyl or di-lower alkylaminocarbonyl)-lower alkyl esters, such as the pivaloyloxymethyl ester and the like conventionally used in the art. In addition, amines have been masked as arylcarbonyloxymethyl substituted derivatives which are cleaved by esterases *in vivo* releasing the free drug and formaldehyde (Bundgaard, *J. Med. Chem*. 2503 (1989)). Moreover, drugs containing an acidic NH group, such as imidazole, imide, indole and the like, have been masked with N-acyloxymethyl groups (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Hydroxy groups have been masked as esters and ethers. EP 039,051 (Sloan and Little) discloses Mannich-base hydroxamic acid prodrugs, their preparation and use.

Any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H, ^{13}C, and ^{14}C , are present. Such isotopically labeled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically labeled compounds of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying

out the procedures disclosed in the schemes or in the examples and preparations described below by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^{2}H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a substituent of a compound of the formula I, Ia, II or IIa. The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

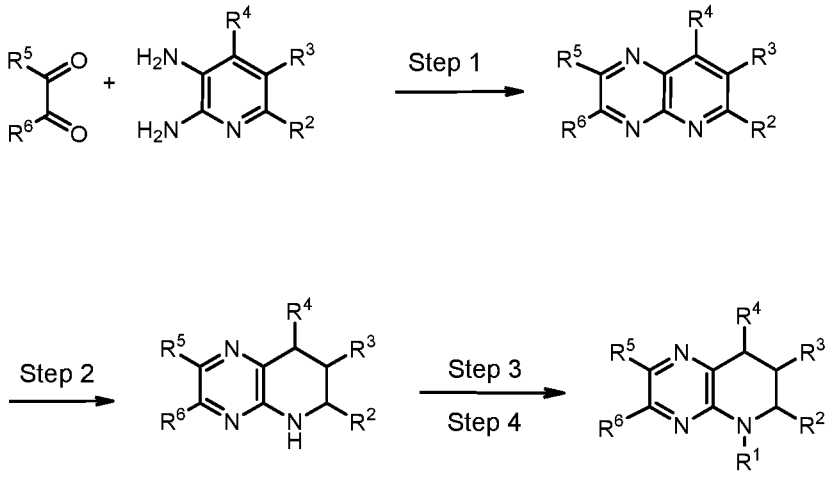
Isotopically-labeled compounds of formula I, Ia, II or IIa can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Synthesis

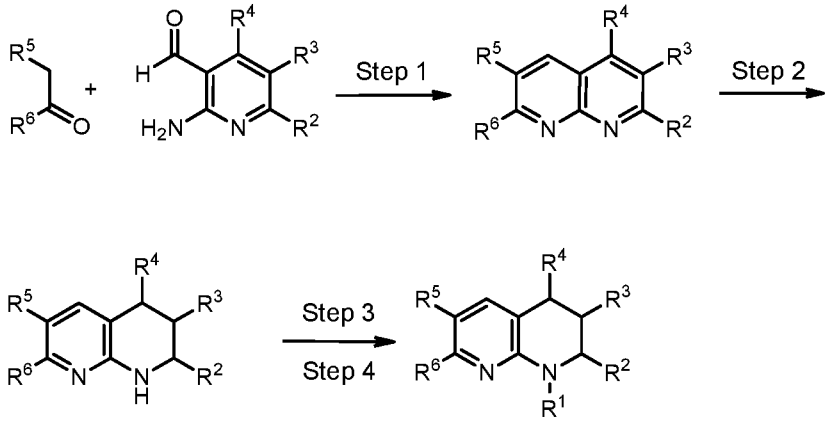
Generally, compounds according to Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof can be synthesized by the routes described in Schemes A-M and the Examples.

Scheme A



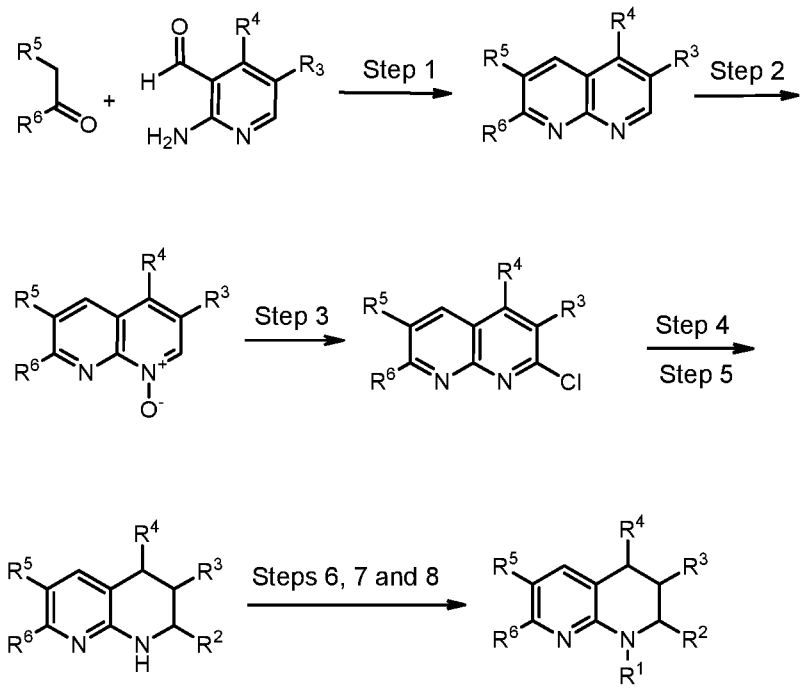
Scheme A begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is a hydrogenation. Step 3 is either an alkylation or reductive amination depending on the desired product. Step 4 of Scheme A is a hydrolysis to form a free acid, if an ester is present. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme B



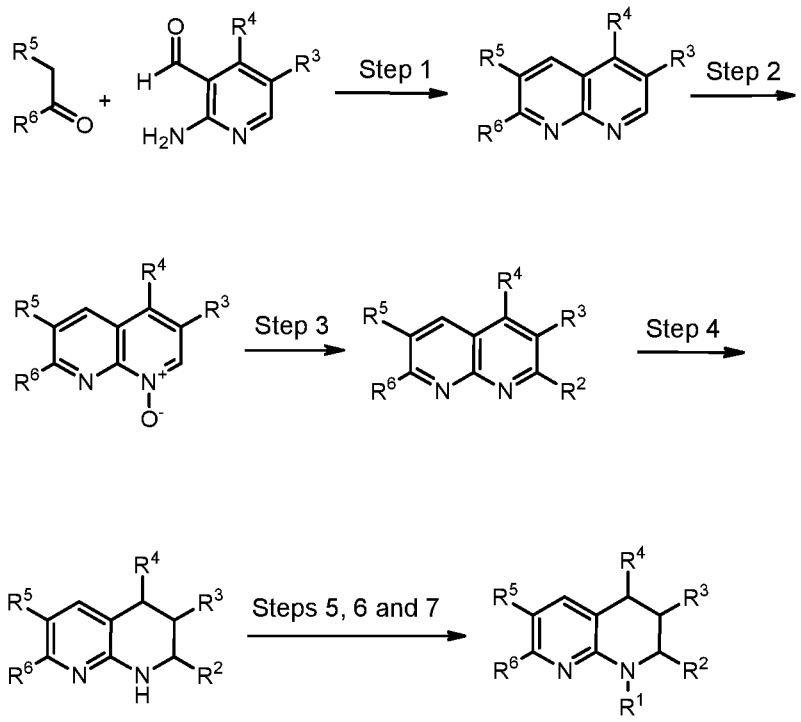
Scheme B begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is a hydrogenation. Step 3 is either an alkylation or reductive amination depending on the desired product. Step 4 of Scheme B is a hydrolysis to form a free acid, if an ester is present. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme C



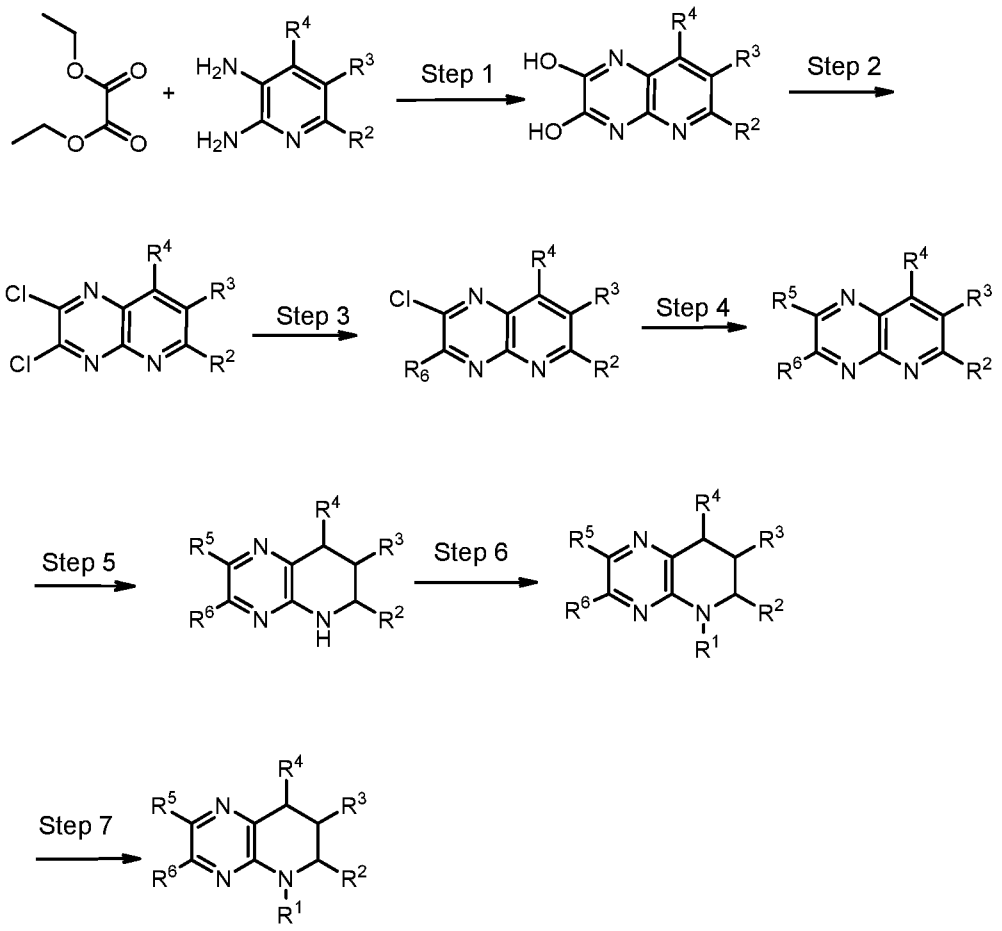
Scheme C begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is the formation of an N-oxide. Step 3 selectively inserts a chlorine. Step 4 is a Negishi cross-coupling at the chlorine on the ring. Step 5 is a hydrogenation. Step 6 is either an alkylation or a reductive amination depending on the desired product. Step 7 is a chiral separation of the compounds mixture using Supercritical Fluid Chromatography to provide the individual enantiomers. Step 8 of Scheme C is a hydrolysis to form a free acid if an ester is present. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme D



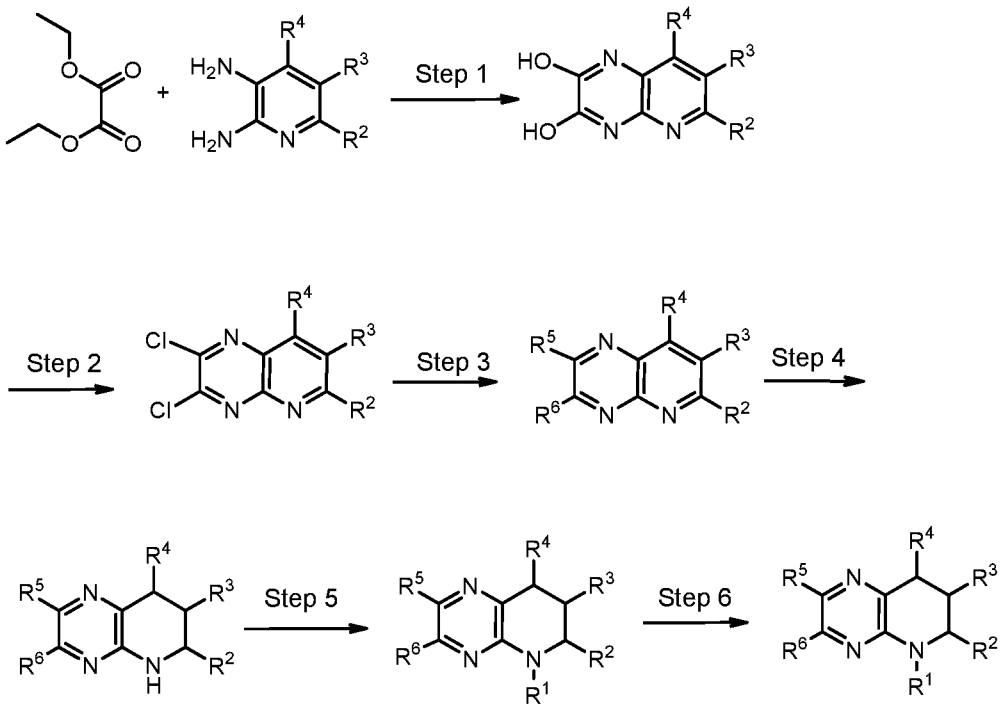
Scheme D begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is the formation of an N-oxide. Step 3 is a chemoselective addition of Grignard reagents to an N-oxide derivative. Step 4 is a hydrogenation. Step 5 is either an alkylation or a reductive amination depending on the desired product. Step 6 is a chiral separation of the compounds mixture using Supercritical Fluid Chromatography to provide the individual enantiomers. Step 7 of Scheme D is a hydrolysis to form a free acid if an ester is present. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme E



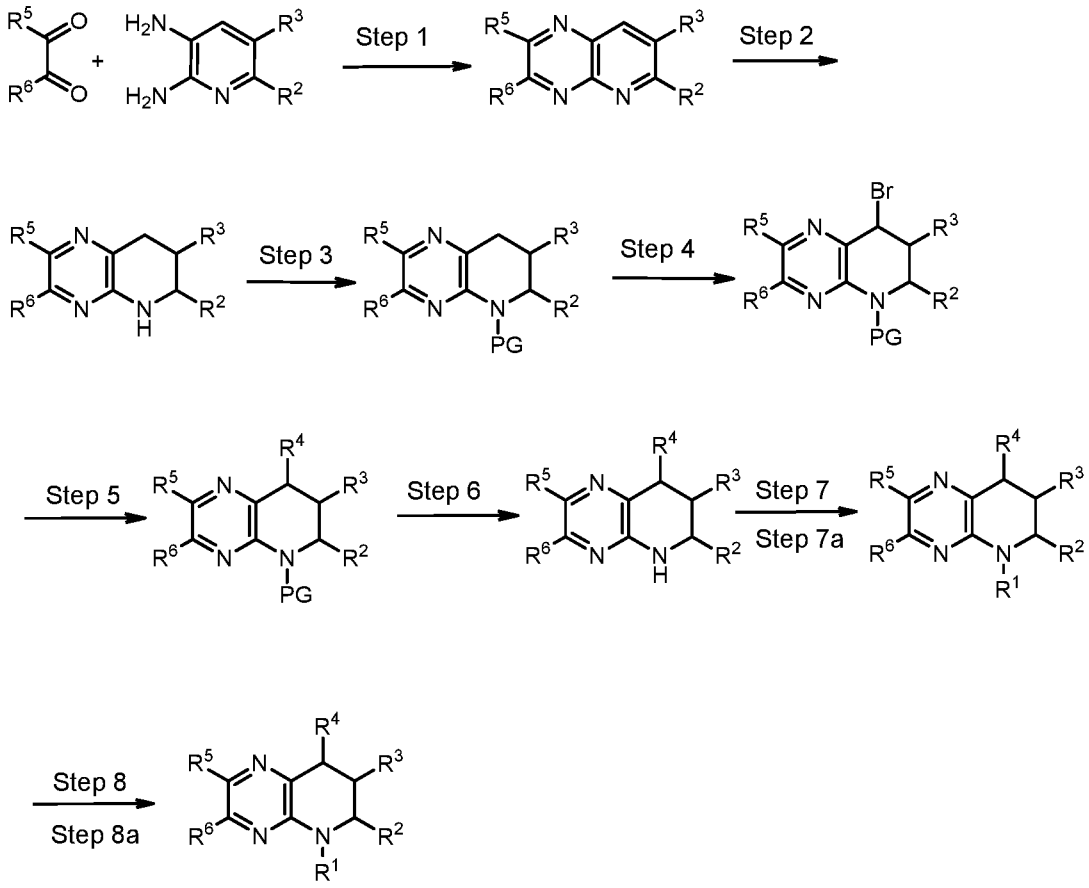
Scheme E begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is a chlorination. Step 3 and Step 4 are Suzuki cross-coupling reactions. Step 5 is a hydrogenation. Step 6 is either an alkylation or reductive amination depending on the desired product. Step 7 of Scheme E is a hydrolysis to form a free acid, if an ester is present. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme F (R5 = R6)



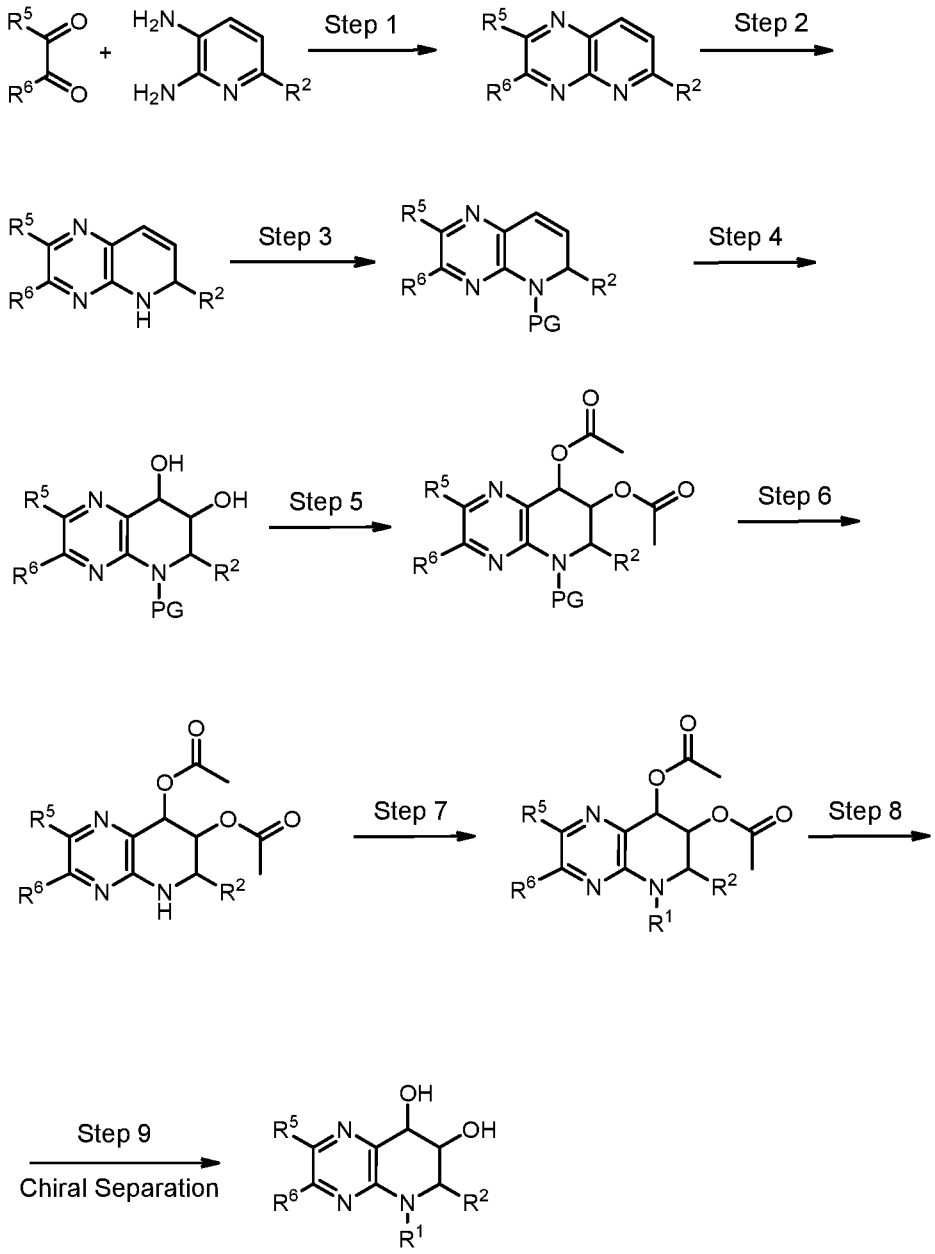
Scheme F begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is a chlorination. Step 3 is a Suzuki cross-coupling reaction. Step 4 is a hydrogenation. Step 5 is either an alkylation or reductive amination depending on the desired product. Step 6 of Scheme F is a hydrolysis to form a free acid, if an ester is present. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme G



Scheme G begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is a hydrogenation. Step 3 is the introduction of a protecting group (PG). Step 4 is a bromination. Step 5 is either an organometallic reaction or a nucleophilic substitution of a halide derivative depending on the desired product. Step 6 is an optional removal of a protecting group. Step 7 is either an alkylation or reductive amination depending on the desired product. Step 8 of Scheme G is an optional deprotection step and a hydrolysis to form a free acid, if an ester is present. Chiral separation can be done as Step 7a or Step 8a. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

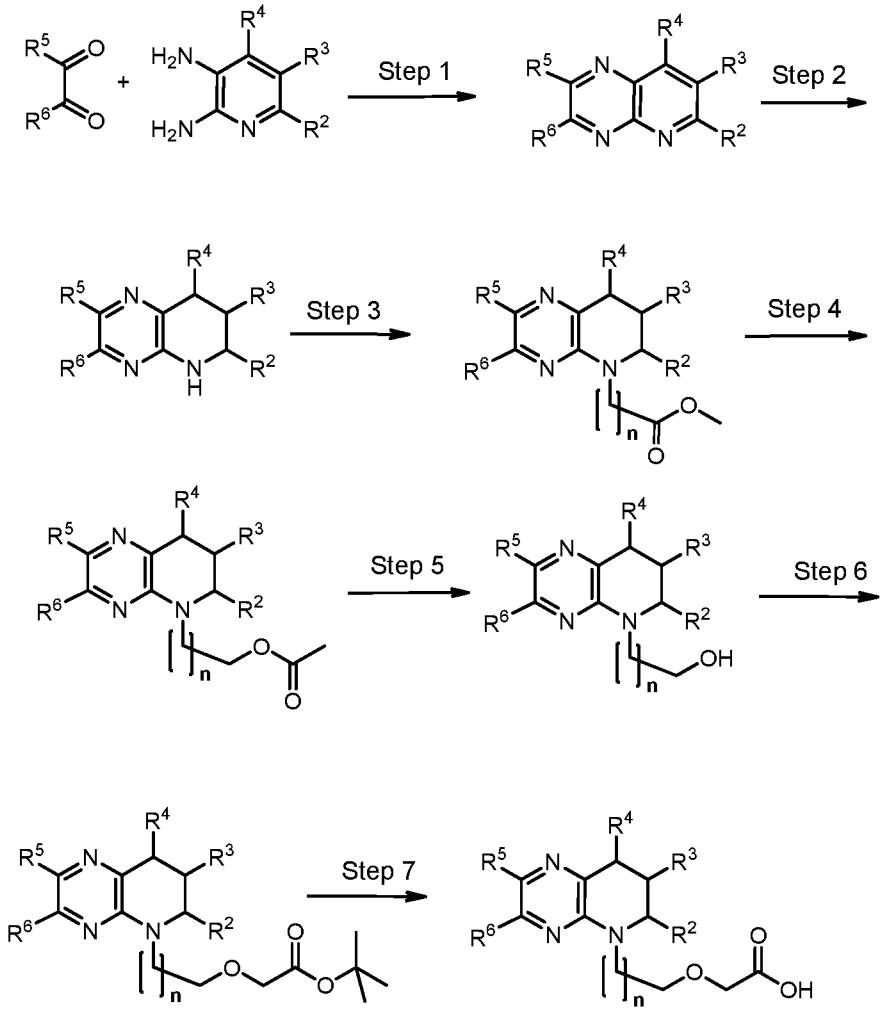
Scheme H



Scheme H begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is a reduction. Step 3 is the introduction of a protecting group (PG). Step 4 is a hydroxylation of alkene. Step 5 is the introduction of hydroxyl protecting group. Step 6 is a selective removal of a protecting group. Step 7 is either an alkylation or reductive amination depending on the desired product. Step 8 is a deprotection step and a hydrolysis to form a free acid, if an ester is present. Step 9 of Scheme H is a chiral separation of the compounds mixture

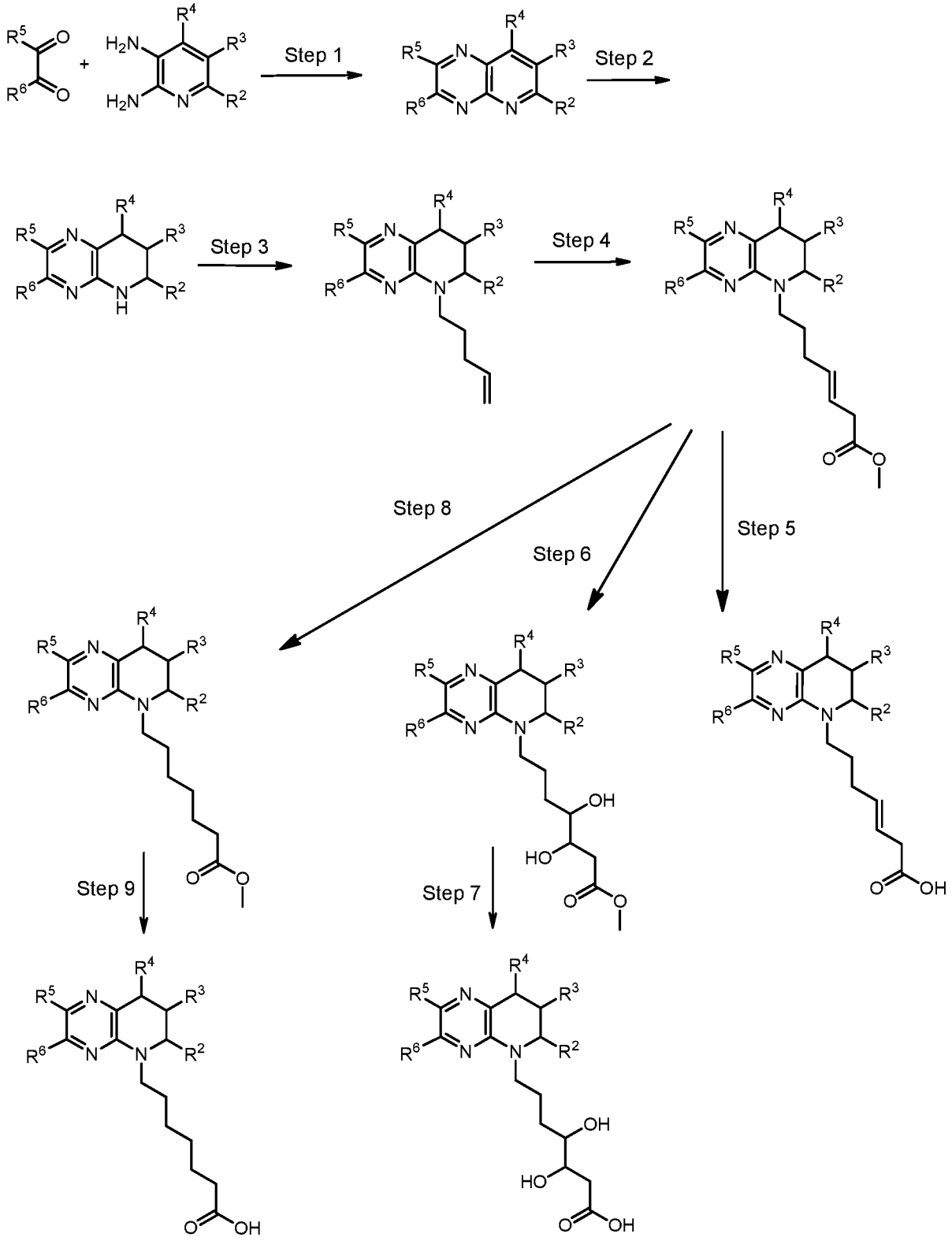
using Supercritical Fluid Chromatography to provide the individual enantiomers. R^1, R^2, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme I



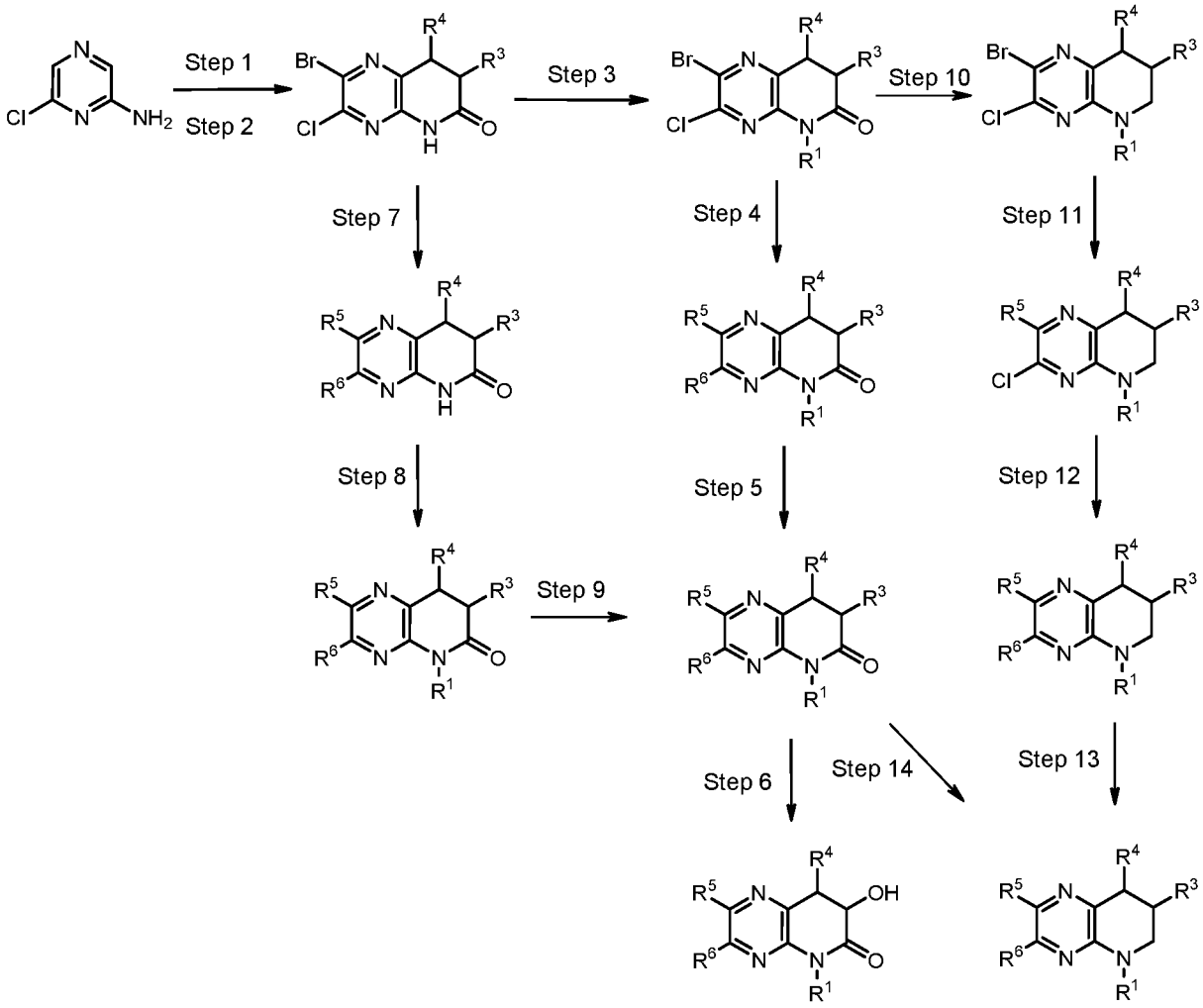
Scheme I begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is a hydrogenation. Step 3 is either an alkylation or reductive amination depending on the desired product. Step 4 is a reduction. Step 5 is an optional hydrolysis. Step 6 is an alkylation. Step 7 of Scheme I is a hydrolysis to form a free acid, if an ester is present. R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein. n is 0 to 5.

Scheme J



Scheme J begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is a hydrogenation. Step 3 is either an alkylation or reductive amination depending on the desired product. Step 4 is an olefin metathesis reaction. Step 6 is a hydroxylation of an alkene. Step 8 is a hydrogenation. Step 5, 7 and 9 of Scheme J are a hydrolysis to form a free acid if an ester is present. R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

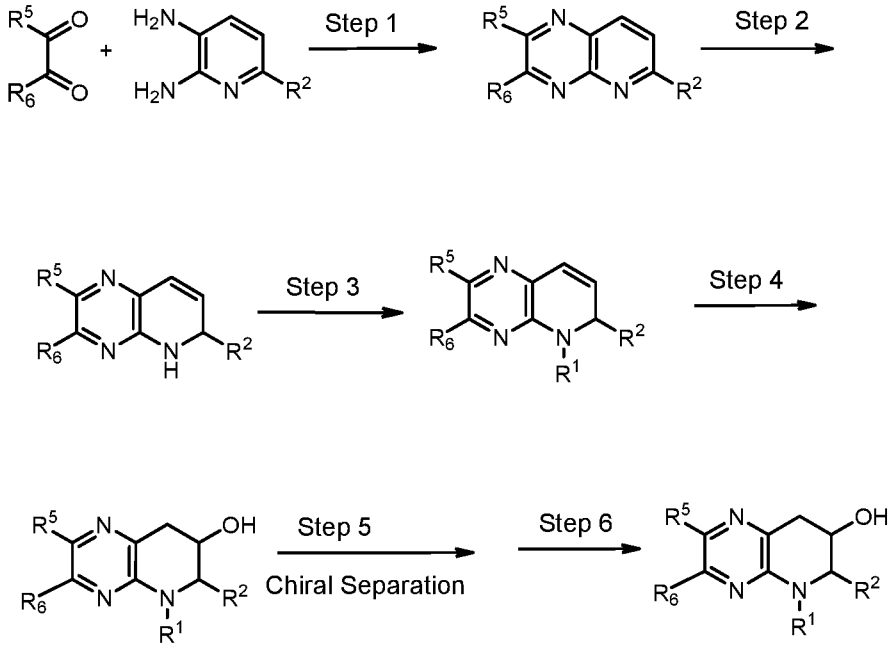
Scheme K



Scheme K begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and dibrominating the material. Step 2 is a Negishi cross-coupling reaction concomitant with an intramolecular cyclisation. Steps 3, 8

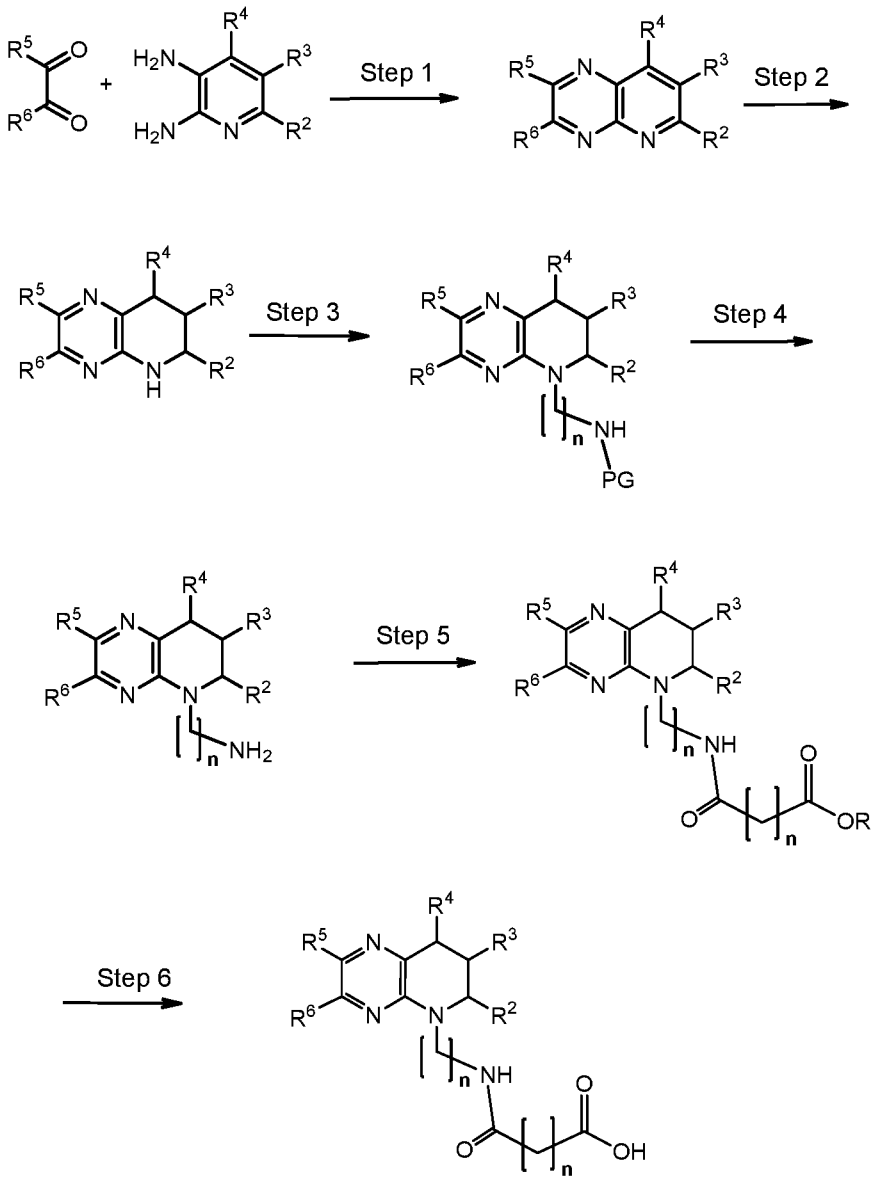
is an alkylation . Steps 4, 7, 11 and 12 are Suzuki cross-coupling reactions. Steps 5, 9 and 13 are a hydrolysis to form a free acid. Steps 10 and 14 are a reduction. Step 6 of Scheme K is a hydroxylation. R^1, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme L



Scheme L begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is a reduction. Step 3 is either an alkylation or reductive amination depending on the desired product. Step 4 is an hydroboration of alkene. Step 5 is a chiral separation of the compounds mixture using Supercritical Fluid Chromatography to provide the individual enantiomers. Step 6 of Scheme L is a hydrolysis to form a free acid if an ester is present. R^1, R^2, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme M



Scheme M begins with a Step 1 reaction taking commercially available starting material or starting material that one skilled in the art can synthesize and condensing the material as shown. Step 2 is a hydrogenation. Step 3 is either an alkylation or reductive amination depending on the desired product. Step 4 is an optional removal of a protecting group. Step 5 is an amide bond formation. Step 6 of Scheme M is a hydrolysis to form a free acid if an ester is present. R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein. n is 1 to 5. PG is a suitable protecting group.

The skilled person will appreciate that the general synthetic routes detailed above show common reactions to transform the starting materials as required. The specific reaction

conditions are not provided, but these are well known to those skilled in the art and appropriate conditions considered to be within the skilled person's common general knowledge.

The starting materials are either commercially available compounds or are known compounds and can be prepared from procedures described in the organic chemistry art.

Compounds of formula I, Ia, II or IIa, in free form, may be converted into salt form, and vice versa, in a conventional manner understood by those skilled in the art. The compounds in free or salt form can be obtained in the form of hydrates or solvates containing a solvent used for crystallisation. Compounds of formula I, Ia, II or IIa can be recovered from reaction mixtures and purified in a conventional manner. Isomers, such as stereoisomers, may be obtained in a conventional manner, e.g., by fractional crystallisation or asymmetric synthesis from correspondingly asymmetrically substituted, e.g., optically active, starting materials.

The compounds of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof can be prepared, e.g., using the reactions and techniques described below and in the Examples. The reactions may be performed in a solvent appropriate to the reagents and materials employed and suitable for the transformations being effected. It will be understood by those skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on the molecule should be consistent with the transformations proposed. This will sometimes require a judgment to modify the order of the synthetic steps or to select one particular process scheme over another in order to obtain a desired compound of the invention.

The various substituents on the synthetic intermediates and final products shown in the following reaction schemes can be present in their fully elaborated forms, with suitable protecting groups where required as understood by one skilled in the art, or in precursor forms which can later be elaborated into their final forms by methods familiar to one skilled in the art. The substituents can also be added at various stages throughout the synthetic sequence or after completion of the synthetic sequence. In many cases, commonly used functional group manipulations can be used to transform one intermediate into another intermediate, or one compound of formula I, Ia, II or IIa into another compound of formula I, Ia, II or IIa. Examples of such manipulations are conversion of an ester or a ketone to an alcohol; conversion of an ester to a ketone; interconversions of esters, acids and amides; alkylation, acylation and sulfonylation of alcohols and amines; and many others. Substituents can also be added using common reactions, such as alkylation, acylation, halogenation or oxidation. Such manipulations are well-known in the art, and many reference works summarize procedures and methods for such manipulations. Some reference works which gives examples and references to the primary literature of organic synthesis for many functional group manipulations, as well as other

transformations commonly used in the art of organic synthesis are *March's Organic Chemistry*, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, Ed., VCH (1989); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); and *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). It will also be recognized that another major consideration in the planning of any synthetic route in this field is the judicious choice of the protecting group used for protection of the reactive functional groups present in the compounds described in this invention. Multiple protecting groups within the same molecule can be chosen such that each of these protecting groups can either be removed without removal of other protecting groups in the same molecule, or several protecting groups can be removed using the same reaction step, depending upon the outcome desired. An authoritative account describing many alternatives to the trained practitioner is Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 4th Edition (2006).

Pharmacological Activity

The compounds disclosed herein activate the IP receptor and are useful in the treatment of several diseases and disorders, and in the amelioration of symptoms thereof.
Without limitation, these include the following:

Pulmonary arterial hypertension (PAH)

PAH has a multifactorial pathobiology. Vasoconstriction, remodeling of the pulmonary vessel wall, and thrombosis contribute to increased pulmonary vascular resistance in PAH (Humbert et al, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S.). The compounds of the present invention disclosed herein are useful in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) and symptoms thereof. PAH shall be understood to encompass the following forms of pulmonary arterial hypertension described in the 2003 World Health Organization (WHO) clinical classification of pulmonary arterial hypertension: idiopathic PAH (BPAH); familial PAH (FPAH); PAH associated with other conditions (APAH), such as PAH associated with collagen vascular disease, PAH associated with congenital systemic-to- pulmonary shunts, PAH associated with portal hypertension, PAH associated with HTV infection, PAH associated with drugs or toxins, or PAH associated with Other; and PAH associated with significant venous or capillary involvement. Idiopathic PAH refers to PAH of undetermined cause. Familial PAH refers to PAH for which hereditary transmission is suspected or documented. PAH associated with collagen vascular disease shall be understood to encompass PAH associated with scleroderma, PAH associated with CREST (calcinosis cutis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction,

sclerodactyly, and telangiectasias) syndrome, PAH associated with systemic lupus erythematosus (SLE), PAH associated with rheumatoid arthritis, PAH associated with Takayasu's arteritis, PAH associated with polymyositis, and PAH associated with dermatomyositis. PAH associated with congenital systerruc-to-pulmonary shunts shall be understood to encompass PAH associated with atrial septic defect (ASD), PAH associated with ventricular septic defect (VSD) and PAH associated with patent ductus arteriosus.

PAH associated with drugs or toxins shall be understood to encompass PAH associated with ingestion of aminorex, PAH associated with ingestion of a fenfluramine compound (e.g., PAH associated with ingestion of fenfluramine or PAH associated with ingestion of dexfenfluramine), PAH associated with ingestion of certain toxic oils (e g , PAH associated with ingestion of rapeseed oil), PAH associated with ingestion of pyrrolizidine alkaloids (e.g , PAH associated with ingestion of bush tea) and PAH associated with ingestion of monocrotaline. PAH associated with Other shall be understood to encompass PAH associated with a thyroid disorder, PAH associated with glycogen storage disease, PAH associated with Gaucher disease, PAH associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia, PAH associated with a hemoglobinopathy, PAH associated with a myeloproliferative disorder, and PAH associated with splenectomy. PAH associated with significant venous or capillary involvement shall be understood to encompass PAH associated with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and PAH associated with pulmonary capillary hemangiomatosis (PCH). (See, e.g , Simonneau et al , J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:5S-12S; McGoon et al., Chest, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007, 2:369-399; McLaughlin et al , Circulation, 2006, 114:1417-1431; Strauss et al , Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Taichman et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28:1-22.).

Evidence for the association of PAH with scleroderma and the beneficial effect of an agonist of the IP receptor on PAH is given by Badesch et al (Badesch et al , Ann. Intern. Med., 2000, 132:425-434). Evidence for the association of PAH with the collagen vascular diseases mixed connective tissue disease (MCTD), systemic lupus erythematosus (SLE), Sjogren's syndrome and CREST syndrome and the beneficial effect of an agonist of the IP receptor on PAH is given by Humbert et al. (Eur. Respir. J., 1999, 13:1351-1356). Evidence for the association of PAH with CREST syndrome and the beneficial effect of an agonist of the IP receptor on PAH is given by Miwa et al. (Int. Heart J., 2007, 48:417-422). Evidence for the association of PAH with SLE and the beneficial effect of an agonist of the IP receptor on PAH is given by Robbins et al (Chest, 2000, 117:14-18). Evidence for the association of PAH with HIV infection and the beneficial of an agonist of the IP receptor on PAH is given by Aguilar et al.

(Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162:1846-1850). Evidence for the association of PAH with congenital heart defects (including ASD, VSD and patent ductus arteriosus) and the beneficial effect of an agonist of the IP receptor on PAH is given by Rosenzweig et al. (Circulation, 1999, 99:1858-1865).

Evidence for the association of PAH with fenfluramine and with dexfenfluramine, anorexigens, is given by Archer et al. (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158: 1061-1067). Evidence for the association of PAH with hereditary hemorrhagic telangiectasia is given by McGoon et al. (Chest, 2004, 126:14-34). Evidence for the association of PAH with splenectomy is given by Hoeper et al. (Ann. Intern. Med., 1999, 130:506-509). Evidence for the association of PAH with portal hypertension and the beneficial effect of an agonist of the IP receptor on PAH is given by Hoeper et al. (Eur. Respir. J., 2005, 25:502-508).

Symptoms of PAH include dyspnea, angina, syncope and edema (McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114:1417-1431). The compounds of the present invention disclosed herein are useful in the treatment of symptoms of PAH.

Antiplatelet Therapies (Conditions related to platelet aggregation)

Antiplatelet agents (antiplatelets) are prescribed for a variety of conditions. For example, in coronary artery disease they are used to help prevent myocardial infarction or stroke in patients who are at risk of developing obstructive blood clots (e.g., coronary thrombosis).

In a myocardial infarction, the heart muscle does not receive enough oxygen-rich blood as a result of a blockage in the coronary blood vessels. If taken while an attack is in progress or immediately afterward (preferably within 30 min), antiplatelets can reduce the damage to the heart.

A transient ischemic attack ("TIA" or "mini -stroke") is a brief interruption of oxygen flow to the brain due to decreased blood flow through arteries, usually due to an obstructing blood clot. Antiplatelet drugs have been found to be effective in preventing TIAs. Angina is a temporary and often recurring chest pain, pressure or discomfort caused by inadequate oxygen-rich blood flow (ischemia) to some parts of the heart. In patients with angina, antiplatelet therapy can reduce the effects of angina and the risk of myocardial infarction.

Stroke is an event in which the brain does not receive enough oxygen-rich blood, usually due to blockage of a cerebral blood vessel by a blood clot. In high-risk patients, taking antiplatelets regularly has been found to prevent the formation of blood clots that cause first or second strokes. Angioplasty is a catheter based technique used to open arteries obstructed by a blood clot. Whether or not stenting is performed immediately after this procedure to keep the

artery open, antiplatelets can reduce the risk of forming additional blood clots following the procedure(s).

Coronary bypass surgery is a surgical procedure in which an artery or vein is taken from elsewhere in the body and grafted to a blocked coronary artery, rerouting blood around the blockage and through the newly attached vessel. After the procedure, antiplatelets can reduce the risk of secondary blood clots.

Atrial fibrillation is the most common type of sustained irregular heart rhythm (arrhythmia). Atrial fibrillation affects about two million Americans every year. In atrial fibrillation, the atria (the heart's upper chambers) rapidly fire electrical signals that cause them to quiver rather than contract normally. The result is an abnormally fast and highly irregular heartbeat. When given after an episode of atrial fibrillation, antiplatelets can reduce the risk of blood clots forming in the heart and traveling to the brain (embolism).

There is evidence that an IP receptor agonist will inhibit platelet aggregation and thus be a potential treatment as an antiplatelet therapy (see, e.g. , Moncada et al. , Lancet, 1977, 1 : 18-20). It has been shown that genetic deficiency of the IP receptor in mice leads to an increased propensity towards thrombosis (Murata et al, Nature, 1997, 388:678-682).

IP receptor agonists can be used to treat, for example, claudication or peripheral artery disease as well as cardiovascular complications, arterial thrombosis, atherosclerosis, vasoconstriction caused by serotonin, ischemia-reperfusion injury, and restenosis of arteries following angioplasty or stent placement. (See, e.g., Fetalvero et al, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:109-118; Arehart et al, Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Davi et al, N. Engl. J. Med., 2007, 357:2482-2494; Fetalvero et al, Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2006, 290:H1337-H1346; Murata et al, Nature, 1997, 388:678-682; Wang et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103:14507-14512; Xiao et al, Circulation, 2001, 104:2210-2215; McCormick et al, Biochem. Soc. Trans., 2007, 35:910-911; Arehart et al, Circ. Res., 2008, Mar 6.).

IP receptor agonists can also be used alone or in combination with thrombolytic therapy, for example, tissue-type plasminogen activator (t-PA), to provide cardioprotection following MI or postischemic myocardial dysfunction or protection from ischemic injury during percutaneous coronary intervention, and the like, including complications resulting therefrom. IP receptor agonists can also be used in antiplatelet therapies in combination with, for example, alpha-tocopherol (vitamin E), echistatin (a disintegrin) or, in states of hypercoagulability, heparin. (See, e.g., Chan., J. Nutr., 1998, 128:1593-1596; Mardla et al, Platelets, 2004, 15:319-324; Bernabei et al, Ann. Thorac. Surg., 1995, 59:149-153; Gainza et al, J. Nephrol., 2006, 19:648-655.)

The IP receptor agonists disclosed herein provide beneficial improvement in microcirculation to patients in need of antiplatelet therapy by antagonizing the vasoconstrictive products of the aggregating platelets in, for example and not limited to the indications described above.

Accordingly, in some embodiments, the present invention provides methods for reducing platelet aggregation in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein. In further embodiments, the present invention provides methods for treating coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, atrial fibrillation, or a symptom of any of the foregoing in a patient in need of the treatment, comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein.

In further embodiments, the present invention provides methods for reducing risk of blood clot formation in an angioplasty or coronary bypass surgery patient, or a patient suffering from atrial fibrillation, comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein at a time where such risk exists.

Atherosclerosis

Atherosclerosis is a complex disease characterized by inflammation, lipid accumulation, cell death and fibrosis. It is the leading cause of mortality in many countries, including the United States. Atherosclerosis, as the term is used herein, shall be understood to encompass disorders of large and medium-sized arteries that result in the progressive accumulation within the intima of smooth muscle cells and lipids.

It has been shown that an agonist of the IP receptor can confer protection from atherosclerosis, such as from atherothrombosis (Arehart et al , Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham et al , Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries et al , Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451; Egan et al , Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al , J. Clin. Invest , 2004, 114:784-794; Arehart et al , Circ. Res., 2008, Mar 6). It has been shown that defective IP receptor signaling appears to accelerate atherothrombosis in humans, i e that an agonist of the IP receptor can confer protection from atherothrombosis in humans (Arehart et al , Circ. Res., 2008, Mar 6.)

The compounds of the present invention disclosed herein are useful in the treatment of atherosclerosis, and the treatment of the symptoms thereof. Accordingly, in some embodiments, the present invention provides methods for treating atherosclerosis in a patient in need of the treatment, comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein. In further embodiments, methods are provided for treating a

symptom of atherosclerosis in a patient in need of the treatment, comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein.

Asthma

Asthma is a lymphocyte-mediated inflammatory airway disorder characterised by airway eosinophilia, increased mucus production by goblet cells, and structural remodeling of the airway wall. The prevalence of asthma has dramatically increased worldwide in recent decades. It has been shown that genetic deficiency of the IP receptor in mice augments allergic airway inflammation (Takahashi et al , Br J Pharmacol, 2002, 137:315-322). It has been shown that an agonist of the IP receptor can suppress not only the development of asthma when given during the sensitization phase, but also the cardinal features of experimental asthma when given during the challenge phase (Idzko et al , J. Clin. Invest., 2007, 117:464-72, Nagao et al , Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320), at least in part through markedly interfering with the function of antigen-presenting dendnuc cells within the airways (Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Zhou et al , J. Immunol., 2007, 178:702-710; Jaffar et al., J. Immunol., 2007, 179:6193-6203; Jozefowski et al , Int. Immunopharmacol., 2003, 3:865-878). These cells are crucial for both the initiation and the maintenance phases of allergic asthma, as depletion of airway dendritic cells during secondary challenge in sensitized mice abolished all characteristic features of asthma, an effect that could be completely restored by adoptive transfer of wild-type dendritic cells (van Rijt et al., J. Exp. Med., 2005, 201:981-991). It has also been shown that an agonist of the IP receptor can inhibit proinflammatory cytokine secretion by human alveolar macrophages (Raychaudhuri et al. , J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348). The compounds of the present invention disclosed herein are useful in the treatment of asthma, and the treatment of the symptoms thereof. Accordingly, in some embodiments, the present invention provides methods for treating asthma in a patient in need of the treatment, comprising administering to the patient a composition comprising IP receptor agonist disclosed herein.

In further embodiments, methods are provided for treating a symptom of asthma in a patient in need of the treatment, comprising administering to the patient a composition comprising IP receptor agonist disclosed herein.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Activation of the IP-receptor may also be beneficial in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Taprostene, an IP-receptor agonist, suppressed the generation of the $CD8^+$ T cell chemoattractants CXCL9 and CXCL10 from human airway epithelial cells in vitro. (Ayer, L. M., S. M. Wilson, S. L. Traves, D. Proud, M. A. Giembycz. 2008. J. Pharmacol. Exp. Ther. 324: 815-826.) Beraprost, an IP-receptor agonist, protected rats against the development of

experimental cigarette smoke-induced emphysema, possibly by means of a concerted inhibitory action on alveolar epithelial cell apoptosis, oxidative burden, matrix metalloproteinase expression, and proinflammatory cytokine generation. (*Chen, Y., M. Hanaoka, P. Chen, Y. Droma, N. F. Voelkel, K. Kubo. 2009. Am. J. Physiol. 296: L648-L656.(*

In further embodiments, methods are provided for treating COPD in a patient in need of the treatment, comprising administering to the patient a composition comprising IP receptor agonist disclosed herein.

Hyperglycemia

Although hyperglycemia is the major cause for the pathogenesis of diabetic complications such as diabetic peripheral neuropathy (DPN), diabetic nephropathy (DN) and diabetic retinopathy (DR), enhanced vasoconstriction and platelet aggregation in diabetic patients has also been implicated to play a role in disease progression (Cameron et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003, 367:607-614). Agonists of the IP receptor promote vasodilation and inhibit platelet aggregation. Improving microvascular blood flow is able to benefit diabetic complications (Cameron, Diabetologia, 2001, 44:1973-1988).

It has been shown that an agonist of the IP receptor can prevent and reverse motor and sensory peripheral nerve conduction abnormalities in streptozotocin-diabetic rats (Cotter et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993, 347:534-540). Further evidence for the beneficial effect of an agonist of the IP receptor in the treatment of diabetic peripheral neuropathy is given by Hotta et al. (Diabetes, 1996, 45:361-366), Ueno et al. (Jpn. J. Pharmacol., 1996, 70:177-182), Ueno et al. (Life Sci., 1996, 59:PL1O5-PL110), Hotta et al. (Prostaglandins, 1995, 49:339-349), Shindo et al. (Prostaglandins, 1991, 41:85-96), Okuda et al. (Prostaglandins, 1996, 52:375-384), and Koike et al. (FASEB J., 2003, 17:779-781).

Evidence for the beneficial effect of an agonist of the IP receptor in the treatment of diabetic nephropathy is given by Owada et al. (Nephron, 2002, 92:788-796) and Yamashita et al. (Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57:149-161). Evidence for the beneficial effect of an agonist of the IP receptor in the treatment of diabetic retinopathy is given by Yamagishi et al. (Mol. Med., 2002, 8:546-550), Burnette et al. (Exp. Eye Res., 2006, 83: 1359-1365), and Hotta et al. (Diabetes, 1996, 45:361-366). It has been shown that an agonist of the IP receptor can reduce increased tumor necrosis factor-[alpha] (TNF-[alpha]) levels in diabetic patients, implying that an agonist of the IP receptor may contribute to the prevention of progression in diabetic complications (Fujiwara et al, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394).

Evidence that topical administration of an agonist of the IP receptor can result in a decrease in intraocular pressure (IOP) in rabbits and dogs and thereby have beneficial effect in

the treatment of glaucoma is given by Hoyng et al (Hoyng et al, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28:470-476).

Agonists of the IP receptor have been shown to have activity for regulation of vascular tone, for vasodilation, and for amelioration of pulmonary hypertension (see, e.g., Strauss et al, Clin Chest Med, 2007, 28:127-142; Driscoll et al, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81). Evidence for a beneficial effect of an agonist of the IP receptor in the treatment of hypertension is given by Yamada et al. (Peptides, 2008, 29:412-418). Evidence that an agonist of the IP receptor can protect against cerebral ischemia is given by Dogan et al. (Gen. Pharmacol., 1996, 27:1163-1166) and Fang et al (J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26:491-501).

Anti-inflammation

Anti-inflammation agents are prescribed for a variety of conditions. For example, in an inflammatory disease they are used to interfere with and thereby reduce an underlying deleterious.

There is evidence that an IP receptor agonist can inhibit inflammation and thus be a potential treatment as an anti-inflammation therapy. It has been shown that an agonist of the IP receptor can inhibit pro-inflammatory cytokine and chemokine (interleukin-12 (IL- 12), tumor necrosis factor-[alpha] (TNF-[alpha]), DL- l[alpha], EL-6, macrophage inflammatory protein- 1 alpha (MIP- l[alpha]), monocyte chemoattractant protein- 1 (MCP-l)) production and T cell stimulatory function of dendritic cells (Jozefowski et al, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou et al, J. Immunol., 2007, 178:702-710; Nagao et al, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320; Idzko et al , J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472). It has been shown that an agonist of the IP receptor can inhibit pro-inflammatory cytokine (TNF-[alpha], IL- 1/3, EL-6, granulocyte macrophage stimulating factor (GM-CSF)) production by macrophages (Raychaudhuri et al, J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348; Czeslick et al, Eur. J. Clin. Invest., 2003, 33:1013-1017; Di Renzo et al, Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids, 2005, 73:405-410; Shinomiya et al, Biochem. Pharmacol., 2001, 61:1153-1160). It has been shown that an agonist of the IP receptor can stimulate anti-inflammatory cytokine (DL-IO) production by dendritic cells (Jozefowski et al, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou et al, J. Immunol., 2007, 178:702-710). It has been shown that an agonist of the IP receptor can stimulate anti-inflammatory cytokine (DL- 10) production by macrophages (Shinomiya et al , Biochem. Pharmacol., 2001, 61: 1153-1160). It has been shown that an agonist of the IP receptor can inhibit a chemokine (CCL 17)- induced chemotaxis of leukocytes (CD4<+> Th2 T cells) (Jaffar et al, J. Immunol., 2007, 179:6193-6203). It has been shown that an agonist of the IP receptor can confer protection from atherosclerosis, such as from atherothrombosis (Arehart et al, Curr.

Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham et al, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82:95-108; Fries et al, Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451; Egan et al, Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al, J. Clin. Invest., 2004, 114:784-794; Arehart et al, Circ. Res., 2008, Mar 6). It has been shown that an agonist of the IP receptor can attenuate asthma (Idzko et al, J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Jaffar et al, J. Immunol., 2007, 179:6193-6203; Nagao et al, Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2003, 29:314-320). It has been shown that an agonist of the IP receptor can decrease TNF-[alpha] production in type 2 diabetes patients (Fujiwara et al, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394; Goya et al, Metabolism, 2003, 52: 192-198). It has been shown that an agonist of the IP receptor can inhibit ischemia-reperfusion injury (Xiao et al, Circulation, 2001, 104:2210-2215). It has been shown that an agonist of the IP receptor can inhibit restenosis (Cheng et al, Science, 2002, 296:539-541). It has been shown that an agonist of the IP receptor can attenuate pulmonary vascular injury and shock in a rat model of septic shock (Harada et al, Shock, 2008, Feb 21). It has been shown that an agonist of the IP receptor can reduce the serum levels of TNF-[alpha] in vivo in patients with rheumatoid arthritis, and this is associated with improvement in the clinical course of the disease (Gao et al, Rheumatol. Int., 2002, 22:45-51; Boehme et al, Rheumatol. Int., 2006, 26:340-347).

The compounds of the present invention disclosed herein provide beneficial reduction of inflammation. The compounds of the present invention disclosed herein provide beneficial reduction of a deleterious inflammatory response associated with an inflammatory disease. Accordingly, in some embodiments, the present invention provides methods for reducing inflammation in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein. In some embodiments, the present invention provides methods for decreasing IL-12, TNF-[alpha], IL-l[alpha], IL-ljS, BL-6, MIP-la or MCP-l production in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein. In some embodiments, the present invention provides methods for decreasing TNF-[alpha] production in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein. In some embodiments, the present invention provides methods for increasing EL-IO production in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein. In some embodiments, the present invention provides methods for reducing a deleterious inflammatory response associated with an inflammatory disease in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein. In some

embodiments, the present invention provides methods for treating an inflammatory disease or a symptom thereof in a patient in need of the treatment comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein. In some embodiments, the present invention provides methods for treating an inflammatory disease or a symptom thereof in a patient in need of the treatment comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein. In some embodiments, the present invention provides methods for treating an inflammatory disease or a symptom thereof in a patient in need of the treatment comprising administering to the patient a composition comprising an IP receptor agonist disclosed herein, wherein the inflammatory disease is selected from the group consisting of psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, transplant rejection, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus (SLE), ulcerative colitis, ischemia-reperfusion injury, restenosis, atherosclerosis, acne, diabetes (including type 1 diabetes and type 2 diabetes), sepsis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and asthma.

Fibrosis

PGI2 signaling has been shown to play a beneficial role in fibrotic diseases of various organs, including kidney, heart, lung, skin, pancreas and liver, as well as in systemic sclerosis and associated pathologies. It has been shown that an agonist of the IP receptor can ameliorate cardiac fibrosis (Chan EC et al (2010) *J Mol Cell Cardiol.* Apr 18; Hirata Y et al (2009) *Biomed Pharmacother*. 63(10):781-6; Kaneshige T et al (2007) *J Vet Med Sci.* 69(12):1271-6). It has been shown that an agonist of the IP receptor can attenuate renal fibrosis (Takenaka M et al (2009) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 80(5-6):263-7). It has been shown that an agonist of the IP receptor can protect against pulmonary fibrosis in a bleomycin model (Zhu Y et al (2010) *Respir Res.* 20;11(1):34). It has been shown that an agonist of the IP receptor can suppress the production of connective tissue growth factor, a key mediator of fibrosis, in scleroderma patients (Stratton R et al (2001) *J Clin Invest.* 108(2):241-50). It has been shown that an agonist of the IP receptor can reduce the incidence of digital ulcerations in patients with systemic sclerosis M. Vayssairat (1999) *J Rheumatol* 26:2173–2178. It has been shown that an agonist of the IP receptor can reduce fingertip necrosis in infants with refractory Renaud's phenomenon (Shouval DS et al (2008) *Clin Exp Rheumatol.* 26(3 Suppl 49):S105-7). It has been shown that an agonist of the IP receptor can reduce markers of endothelial activation in patients with systemic sclerosis (Rehberger P et al (2009) *Acta Derm Venereol*. 89(3):245-9.). It has been shown that an agonist of the IP receptor can reduce severity, frequency, and duration of Raynaud's attacks in patients with systemic sclerosis (Torlay et al (1991) *Ann Rheum Dis* **50**,

800–804). It has been shown that an agonist of the IP receptor can improve portal hemodynamics in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon (Zardi et al (2006) *In Vivo* 20(3):377-80). It has been shown that an agonist of the IP receptor can inhibit the progression of pancreatic fibrosis in obese Zucker rats (Sato et al (2010) *Diabetes* 59(4):1092-100).

The IP receptor agonists disclosed herein provide beneficial anti-fibrotic effects to patients suffering from fibrosis of the kidney, heart, lung, skin, pancreas and liver which can be idiopathic or secondary to chronic inflammation and systemic sclerosis, for example, and are not limited to the indications described above.

In addition, there is substantial evidence that an agonist of the IP receptor can improve kidney function in acute and chronic renal failure. It has been shown that an agonist of the IP receptor can restore kidney function in endotoxemia-related acute renal failure (Johannes T et al (2009) *Crit Care Med.* 37(4):1423-32). It has been shown that an agonist of the IP receptor can improve renal function in a model of renal ischemia/reperfusion injury Sahsivar MO et al (2009) *Shock* 32(5):498-502). It has been shown that an agonist of the IP receptor can prevent contrast agent-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing cardiac surgery (Spargias K et al (2009) *Circulation* 3;120(18):1793-9.) It has been shown that an agonist of the IP receptor can improve renal function, reduce inflammation and sclerotic changes of the kidney in a model for diabetic nephropathy Watanabe M et al (2009) Am J Nephrol. 2009;30(1):1-11).

The IP receptor agonists disclosed herein provide beneficial improvement of renal function in patients with acute and chronic kidney injury and nephropathies secondary to dye-contrast agents, ischemia-reperfusion injury, systemic inflammation and diabetes for example, and are not limited to the indications described above.

There is considerable evidence for a causal role of Prostacyclin deficiency in the development of preeclampsia (Mills JL et al (1999) *JAMA* 282: 356–362; Walsh SW (2004) *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70: 223–232). The administration of an agonist of the IP receptor has been shown to lower blood pressure in a rat model of preeclampsia (Zlatnik MG et al (1999) *Am J Obstet Gynecol.* 180(5):1191-5).

The IP receptor agonists disclosed herein provide beneficial improvement of hemodynamics in patients with preeclampsia.

The IP receptor agonist disclosed herein may provide beneficial treatment of cystic fibrosis.

The IP receptor agonists disclosed herein may provide chemoprevention. Chemoprevention is the practice of using of drugs, vitamins, or nutritional supplements to reduce the risk of developing, or having a recurrence of cancer. Oral iloprost (*Ventavis*), an analogue of prostacyclin, shows promise as a chemopreventive agent for lung cancer. Data supporting IP receptor agonist chemoprevention was presented by Paul Bunn Jr. MD, who is the executive Director of the International Association for the Study of Lung Cancer at the American Association for Cancer Research 102nd Annual Meeting showed that it significantly improved endobronchial dysplasia in former smokers.

PGI2 agonist, including the compounds of formula I, Ia, II or IIa, are also useful as co-therapeutic agents for use in combination with second agents, such as organic nitrates and NO-donors, such as sodium nitroprusside, nitroglycerin, isosorbide mononitrate, isosorbide dinitrate, molsidomine or SIN-1, and inhalational NO; compounds that inhibit the degradation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and/or cyclic adenosine monophosphate (cAMP), such as inhibitors of phosphodiesterases (PDE) 1, 2, 3, 4 and/or 5, especially PDE 5 inhibitors such as sildenafil, vardenafil and tadalafil; NO-independent, but haem-dependent stimulators of guanylate cyclase, such as in particular the compounds described in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 and WO 03/095451; NO- and haem-independent activators of guanylate cyclase, such as in particular the compounds described in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 and WO 02/070510; compounds which inhibit human neutrophilic elastase, such as sivelestat or DX-890 (Reltran); compounds inhibiting the signal transduction cascade, such as tyrosine kinase and/or serine/threonine kinase inhibitors, in particular imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib and sunitinib; compounds influencing the energy metabolism of the heart, for example and preferably etomoxir, dichloroacetate, ranolazine or trimetazidine; antithrombotic agents, for example and preferably from the group comprising platelet aggregation inhibitors, anticoagulants or profibrinolytic substances; active substances for lowering blood pressure, for example and preferably from the group comprising calcium antagonists, angiotensin II antagonists, ACE inhibitors, endothelin antagonists, renin inhibitors, aldosterone synthase inhibitors, alpha receptor blockers, beta receptor blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, Rho-kinase inhibitors and diuretics; and/or active substances that modify lipid metabolism, for example and preferably from the group comprising thyroid receptor agonists, inhibitors of cholesterol synthesis, for example and preferably HMG-CoA-reductase inhibitors or inhibitors of squalene synthesis, ACAT inhibitors, CETP inhibitors, MTP inhibitors, PPAR-alpha, PPAR-gamma and/or PPAR-delta agonists, cholesterol absorption inhibitors, lipase inhibitors, polymeric bile acid adsorbers, bile acid

reabsorption inhibitors and lipoprotein(a) antagonists, particularly in the treatment of PAH or diseases and disorders such as those mentioned hereinbefore, e.g., as potentiators of therapeutic activity of such drugs or as a means of reducing required dosaging or potential side effects of such drugs.

In particular, an embodiment of this invention is a pharmaceutical combination comprising the compounds of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof and a second agent wherein the second agent is a PDEV inhibitor or neutral endopeptidase inhibitor.

The compounds of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof may be mixed with a second agent in a fixed pharmaceutical composition or it may be administered separately, before, simultaneously with or after the other drug substance.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of an IP receptor activity with osmotic agents (hypertonic saline, dextran, mannitol, Xylitol), ENaC blockers, an anti-inflammatory, bronchodilatory, antihistamine, anti-tussive, antibiotic and/or DNase drug substance, wherein the IP receptor agonist and the further drug substance may be in the same or different pharmaceutical composition.

Suitable antibiotics include macrolide antibiotics, e.g., tobramycin (TOBI™).

Suitable DNase drug substances include dornase alfa (Pulmozyme™), a highly-purified solution of recombinant human deoxyribonuclease I (rhDNase), which selectively cleaves DNA. Dornase alfa is used to treat cystic fibrosis.

Other useful combinations of IP receptor agonist with anti-inflammatory drugs are those with antagonists of chemokine receptors, e.g., CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 and CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularly CCR-5 antagonists, such as Schering-Plough antagonists SC-351125, SCH-55700 and SCH-D; Takeda antagonists, such as *N*-[[4-[[[6,7-dihydro-2-(4-methyl-phenyl)-5*H*-benzo-cyclohepten-8-yl]carbonyl]amino]phenyl]-methyl]tetrahydro-*N,N*-dimethyl-2*H*-pyran-4-amin-ium chloride (TAK-770); and CCR-5 antagonists described in USP 6,166,037 (particularly claims 18 and 19), WO 00/66558 (particularly claim 8), WO 00/66559 (particularly claim 9), WO 04/018425 and WO 04/026873.

Suitable anti-inflammatory drugs include steroids, for example corticosteroids. Suitable steroids include budesonide, beclamethasone (e.g. dipropionate), butixocort (e.g. propionate), CHF5188, ciclesonide, dexamethasone, flunisolide, fluticasone (e.g. propionate or furoate), GSK-685698, GSK-870086, LAS40369, methyl prednisolone, mometasone (e.g. furoate), prednisolone, rofleponide, and triamcinolone (e.g. acetonide). In certain preferred embodiments

the steroid is long-acting corticosteroids such as budesonide, ciclesonide, fluticasone or mometasone.

Suitable second active ingredients include β_2-agonists. Suitable β_2-agonists include arformoterol (e.g. tartrate), albuterol/salbutamol (e.g. racemate or single enantiomer such as the R-enantiomer, or salt thereof especially sulfate), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (e.g. mesylate), carmoterol, clenbuterol, etanterol, fenoterol (e.g. racemate or single enantiomer such as the R-enantiomer, or salt thereof especially hydrobromide), flerbuterol, formoterol (e.g. racemate or single diastereomer such as the R,R-diastereomer, or salt thereof especially fumarate or fumarate dihydrate), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (e.g. racemate or single enantiomer such as the R-enantiomer, or salt thereof especially maleate, acetate or xinafoate), LAS100977, metaproterenol, milveterol (e.g. hydrochloride), naminterol, olodaterol (e.g. racemate or single enantiomer such as the R-enantiomer, or salt thereof especially hydrochloride), PF-610355, pirbuterol (e.g. acetate), procaterol, reproterol, salmefamol, salmeterol (e.g. racemate or single enantiomer such as the R-enantiomer, or salt thereof especially xinafoate), terbutaline (e.g. sulphate) and vilanterol (or a salt thereof especially trifenatate. In certain preferred embodiments the β_2-agonist is an ultra-long-acting β_2-agonist such as indacaterol, or potentially carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 or vilanterol. A preferred embodiment one of the second active ingredients is indacaterol (i.e. (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one) or a salt thereof. This is a β_2-adrenoceptor agonist that has an especially long duration of action (i.e. over 24 hours) and a short onset of action (i.e. about 10 minutes). This compound is prepared by the processes described in international patent applications WO 2000/75114 and WO 2005/123684. It is capable of forming acid addition salts, particularly pharmaceutically acceptable acid addition salts. A preferred salt of (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one is the maleate salt. Another preferred salt is (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one acetate. Another preferred salt is (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one xinafoate.

Suitable bronchodilatory drugs include anticholinergic or antimuscarinic agents, such as aclidinium (e.g. bromide), BEA-2108 (e.g. bromide), BEA-2180 (e.g. bromide), CHF-5407, darifenacin (e.g. bromide), darotropium (e.g. bromide), glycopyrrolate (e.g. racemate or single enantiomer, or salt thereof especially bromide), dexpirronium (e.g. bromide), iGSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, ipratropium (e.g. bromide), LAS35201, LAS186368, otilonium (e.g. bromide), oxitropium (e.g. bromide), oxybutynin, PF-3715455, PF-3635659,

pirenzepine, revatropate (e.g. hydrobromide), solifenacin (e.g. succinate), SVT-40776, TD-4208, terodiline, tiotropium (e.g. bromide), tolterodine (e.g. tartrate), and trospium (e.g. chloride). In certain preferred embodiments the muscarinic antagonists is long-acting muscarinic antagonist such as darotropium bromide, glycopyrrolate or tiotropium bromide.

Suitable dual anti-inflammatory and bronchodilatory drugs include dual beta-2 adrenoceptor agonist/muscarinic antagonists such as GSK-961081 (e.g. succinate). and those disclosed in USP 2004/0167167, WO 04/74246 and WO 04/74812.

Suitable antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, acetaminophen, clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride, activastine, astemizole, azelastine, ebastine, epinastine, mizolastine and tefenadine, as well as those disclosed in JP 2004107299, WO 03/099807 and WO 04/026841.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of IP receptor agonist with agents that inhibit ALK5 and/or ALK4 phosphorylation of Smad2 and Smad3.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of IP receptor agonist with second agents that are Rho-kinase inhibitors.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of IP receptor agonist with second agents that are tryptophan hydroylase 1 (TPH1) inhibitors.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of IP receptor agonist with second agents that are multi-kinase inhibitors, such as imatinib mysilate, Gleevec. Imatinib functions as a specific inhibitor of a number of tyrosine kinase enzymes. It occupies the *TK* active site, leading to a decrease in activity. *TK* enzymes in the body include the insulin receptor. Imatinib is specific for the *TK* domain in the Abelson proto-oncogene, c-kit and PDGF-R (platelet-derived growth factor receptor).

In an embodiment of this invention, the IP receptor agonist of this invention are dosed in combination with a second active agent selected from phosphodiesterase V inhibitors, neutral endopeptidase 1 inhibitors, THP1 inhibitors, multi-kinase inhibitors, endothelin antagonist, diuretic, aldosteron receptor blocker, and endothelin receptor blocker.

In an embodiment of this invention, the IP receptor agonist of this invention are dosed in combination with a second active agent selected from phosphodiesterase V inhibitors, neutral endopeptidase 1 inhibitors, THP1 inhibitors, and multi-kinase inhibitors, such as PDGFR or c-Kit.

In another aspect the invention provides a compound of formula I, Ia, II or IIa, in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for use in the manufacture of a

medicament for the treatment of a condition responsive to IP receptor agonist activity, particularly in PAH.

The agents of the invention may be administered by any appropriate route, e.g. orally, e.g., in the form of a tablet or capsule; parenterally, e.g., intravenously; by inhalation, e.g., in the treatment of an obstructive airways disease; intranasally, e.g., in the treatment of allergic rhinitis; topically to the skin; or rectally. In a further aspect, the invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I, Ia, II or IIa, in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor. The composition may contain a co-therapeutic agent, such as an anti-inflammatory, broncho-dilatory, antihistamine or anti-tussive drug as hereinbefore described. Such compositions may be prepared using conventional diluents or excipients and techniques known in the galenic art. Thus oral dosage forms may include tablets and capsules. Formulations for topical administration may take the form of creams, ointments, gels or transdermal delivery systems, e.g., patches. Compositions for inhalation may comprise aerosol or other atomizable formulations or dry powder formulations.

When the composition comprises an aerosol formulation, it preferably contains, e.g., a hydro-fluoro-alkane (HFA) propellant, such as HFA134a or HFA227 or a mixture of these, and may contain one or more co-solvents known in the art, such as ethanol (up to 20% by weight), and/or one or more surfactants, such as oleic acid or sorbitan trioleate, and/or one or more bulking agents, such as lactose. When the composition comprises a dry powder formulation, it preferably contains, e.g., the compound of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof having a particle diameter up to 10 microns, optionally together with a diluent or carrier, such as lactose, of the desired particle size distribution and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture, e.g., magnesium stearate. When the composition comprises a nebulised formulation, it preferably contains, e.g., the compound of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof either dissolved, or suspended, in a vehicle containing water, a co-solvent, such as ethanol or propylene glycol and a stabilizer, which may be a surfactant.

Further aspects of the invention include:

(a) a compound of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof in inhalable form, e.g., in an aerosol or other atomisable composition or in inhalable particulate, e.g., micronised form;

(b) an inhalable medicament comprising a compound of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof in inhalable form;

(c) a pharmaceutical product comprising a compound of formula (I) in inhalable form in association with an inhalation device; and

(d) an inhalation device containing a compound of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof in inhalable form.

Dosages of compounds of Formula I, Ia, II or IIa or pharaceutical salts thereof employed in practicing the present invention will of course vary depending, e.g., on the particular condition to be treated, the effect desired and the mode of administration. In general, suitable daily dosages for administration by inhalation are of the order of 0.005-10 mg, while for oral administration suitable daily doses are of the order of 0.05-100 mg.

Pharmaceutical Use and Assay

Compounds of Formula I, Ia, II or IIa and their pharmaceutically acceptable salts, hereinafter referred to alternatively as "agents of the invention", are useful as pharmaceuticals. In particular, the compounds are suitable IP receptor agonist and may be tested in the following assays.

Activity of compounds at the IP receptor is assessed by measuring cAMP accumulation in CHO cells stably expressing the IP receptor (CHO-IP) using the PerkinElmer AlphaScreen assay. This technology measures the endogenous production of cAMP, in a non-radioactive luminescence proximity homogenous assay. A biological reaction occurs between streptavidin coated donor beads, biotinylated cAMP and anti-cAMP acceptor beads, bringing the donor and acceptor beads close enough together so that upon excitation a fluorescence signal is produced. On production of endogenous cAMP, competition between the biotinylated cAMP and cellular-derived cAMP causes a reduction in the fluorescent signal. The reduction in signal is proportional to the amount of cAMP being produced, thus it is possible to quantify the amount of cAMP being produced on stimulation with agonist.

Test and reference compounds are prepared at 100x [final] in 100 % DMSO, and diluted 1:3 using a Biomek Fx (Beckman Coulter). This is followed by an intermediate dilution to give 5x [final] in assay buffer (HBSS containing 5 mM HEPES, 0.1 % (w/v) BSA). 5 µL of 5x [final] test compounds, reference compounds and buffer/DMSO control are then transferred to a 384-well white OptiPlate, containing 20 µL CHO-IP cell suspension (15,000 cells/well, prepared from frozen), and plate is incubated at room temperature for 1 hour. A cAMP standard curve is constructed for each experiment (concentration range of 10000 nM to 0.001 nM, in assay buffer) and 25 µL of each concentration added to the last two columns of the assay plate. The incubation is terminated by the addition of lysis buffer (dH_2O; 0.3 % (v v^{-1}) Tween-20) containing

20 units mL^{-1} streptavidin coated donor beads and biotinylated cAMP (pre-incubated for 30 minutes) and 20 units mL^{-1} anti-cAMP acceptor beads, which are added to the lysis buffer just before addition to the assay plate. The assay plate is then incubated at room temperature in the dark, for 60 minutes with gentle shaking, and read on the Envision plate reader (Perkin Elmer).

The raw data of the reference compounds, test compounds and controls are converted into cAMP concentrations, using the cAMP standard curve, in GraphPadPrism (GraphPad Software Inc). EC_{50} as well as maximal values of the agonist curves are determined using a 4-parameter logistic equation. The % maximum response values of all test compounds are determined using the top of the treprostinil concentration-response curve.

Compounds of the Examples, herein below, generally have EC_{50} values in the data measurements described above below 5 µM. Table 1 provides a list of representative compounds with their EC_{50} value.

Table 1.

Example	EC_{50} /µM
1.1	0.0055
2.1	0.03
2.2	0.1
3.1	0.036
3.2	0.245
4.1	0.0012
4.3	0.00011
4.14	0.00013
4.15	0.00048
5.2	0.00008
6.1	0.00032
8.2a	0.00049
8.2b	0.00089
9.1	0.0056
9.2	0.0086
9.8	0.000296
9.8a	0.0004
9.8b	0.0018

12.1	0.0000754
14.1	0.0000718
14.2	0.0000627
15.1	0.057
16.1	0.00074
17.1a	0.003
17.1b	0.0048

Compounds listed below are within the scope of the broadest claim; however, the EC_{50} values in the data measurements described above were above 10μM:
ethyl 6-(2,3-bis(4-propylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)hexanoate;
ethyl 7-(2-(m-tolyl)-3-(p-tolyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate; and
5-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)pentanoic acid.

The invention is illustrated by the following Examples.

Examples

General Conditions:

Mass spectra were run on LCMS systems using electrospray ionization. These were either Agilent 1100 HPLC/Micromass Platform Mass Spectrometer combinations or Waters Acquity UPLC with SQD Mass Spectrometer. $[M+H]^+$ refers to mono-isotopic molecular weights.

NMR spectra were run on open access Bruker AVANCE 400 NMR spectrometers using ICON-NMR. Spectra were measured at 298K and were referenced using the solvent peak.

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Temperatures are given in degrees centigrade. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, preferably between about 15 mm Hg and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, *e.g.*, microanalysis and spectroscopic characteristics, *e.g.*, MS, IR, NMR. Abbreviations used are those conventional in the art. If not defined, the terms have their generally accepted meanings.

Abbreviations:

AcOH	acetic acid
br	broad
d	doublet
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	dichloromethane
DCE	1,2-dichloroethane
DIPEA	Diisopropylethylamine
DMF	N,N-dimethylformamide
DMI	1,3-dimethyl-2-imidazolidinone
DMSO	dimethylsulfoxide
DSC	differential scanning calorimetry
EDCI	1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl) carbodiimide
Et_2O	diethyl ether
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
h	hour(s)
Grubbs Catalyst 2nd generation	(1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene)dichloro(phenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)ruthenium, Benzylidene[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro(tricyclohexylphosphine)ruthenium, [1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro(phenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)ruthenium
HPLC	high pressure liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography and mass spectrometry
MeOH	methanol
MeCN	acetonitrile
MS	mass spectrometry
m	multiplet
min	minutes
ml	milliliter(s)
m/z	mass to charge ratio
obs	obscured

NBS	N-bromosuccinamide
NMR	nuclear magnetic resonance
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidone
PEPPSi-iPr	Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation- 2,6-diisopropylphenyllimidazolium chloride
ppm	parts per million
PS	polymer supported
PEAX	PE-anion exchange (e.g. Isolute® PE-AX columns from Biotage)
$Pd(Ph_3P)_4$	tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
$PdCl_2(dppf)$	[1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II)
Rt	retention time
RT	room temperature
s	singlet
sat.	saturated
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
SCX-2	strong cation exchange (e.g. Isolute® SCX-2 columns from Biotage)
t	triplet
TBME	methyl-tert-butyl ether
THF	tetrahydrofuran

Referring to the examples that follow, compounds of the preferred embodiments were synthesized using the methods described herein, or other methods, which are known in the art. The various starting materials, intermediates, and compounds of the preferred embodiments may be isolated and purified, where appropriate, using conventional techniques such as precipitation, filtration, crystallization, evaporation, distillation, and chromatography. Unless otherwise stated, all starting materials are obtained from commercial suppliers and used without further purification. Salts may be prepared from compounds by known salt-forming procedures.

It should be understood that the organic compounds according to the preferred embodiments may exhibit the phenomenon of tautomerism. As the chemical structures within this specification can only represent one of the possible tautomeric forms, it should be understood that the preferred embodiments encompasses any tautomeric form of the drawn structure.

If not indicated otherwise, the analytical HPLC conditions are as follows:

Method 2minLC_v001

Column	Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temp.	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.7 ml/min
Gradient	0.25 min 5% B; 5% to 95% B in 1.00 min, 0.25 min 95% B

Method 2minLC_v002

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: methanol, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.20 min 5% B; 5% to 95% B in 1.30 min, 0.25 min 95% B

Method 2minLC_v003

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.20 min 5% B; 5% to 95% B in 1.30 min, 0.25 min 95% B

Method LowpH_30_v001

Column	Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, 3.0 µm
Column Temperature	40 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	1.2 ml/min
Gradient	30% to 95% B in 2.0 min, 0.2 min 95% B

Method 2minLC_30_v003

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.25 min 30% B; 30% to 95% B in 1.00 min, 0.25 min 95% B

2minLowpH

Column:	Waters Acquity CSH 1.7µm, 2.1 x 50mm
Temperature:	50 o C
Mobile Phase:	A: Water +0.1% Formic Acid B: Acetonitrile +0.1% Formic Acid
Flow rate:	1.0mL/min
Gradient:	0.0min 5%B, 0.2-1.3min 5-98%B, 1.3-1.55min 98%B, 1.55-1.6min 98-5%B

Method 10minLC_v003

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.20 min 5% B; 5% to 95% B in 7.80 min, 1.00 min 95% B

Method A

Column:	HSS T3 1.8 um 2.1x50 mm
Column Temperature:	50 °C
Eluents:	A: H_2O + 0.05% formic acid + 3.75 mM ammonium acetate, B: acetonitrile + 0.04% formic acid
Flow rate:	1.2 ml/min
Gradient:	0.0 min 2% B, 2-98% B in 1.40 min, 1.40 min-2.15 min 98% B

Method OJ20MEOH

Column:	Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um
Mobile phase:	20% methanol / 80% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method AS25IPA

Column:	Chirapak AS-H 250 x 10 mm, 5 um
Mobile phase:	25% IPA / 75% CO2
Flow:	10 ml/min

Detection:	UV @ 220 nm

Method AD40IPA

Column	Chirapak AD-H 250 x 10 mm i.d., 5 um
Mobile phase:	10% methanol / 90% CO2
Flow Rate	10ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Method B

Column	Zorbax Eclipse XDB-C18 4.6x 50 mm, 1.8 um
Column Temperature	35 °C
Eluents	A: H_2O + 0.1% TFA, B: acetonitrile + 0.1% TFA
Flow Rate	1 ml/min
Gradient	5-100% MeCN (6 min), 100 MeCN (1.5 min), 100-5% MeCN (0.5 min)

Method C

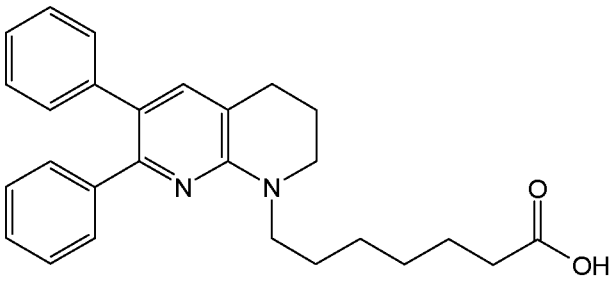
Column:	Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um
Mobile phase:	15% methanol / 85% CO2
Flow: 1	0 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Example compounds of the present invention include:

Preparation of Final Compounds

Example 1.1

7-(6,7-Diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid



Step 1: Ethyl 7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate

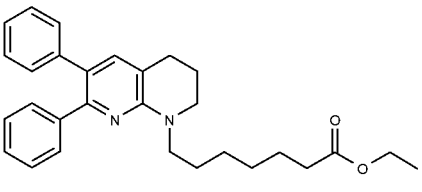
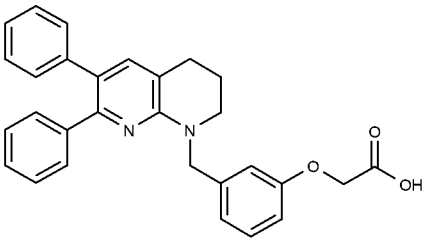
A solution of 6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridine (Intermediate B) (200 mg, 0.698 mmol) in dry NMP (1 ml) under N_2 was treated with cesium carbonate (910 mg, 2.79 mmol) and ethyl 7-bromoheptanoate (0.544 ml, 2.79 mmol). The reaction mixture was stirred at 120ºC for 1h and a further 3h at 140ºC. After cooling to room temperature, the mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic portion was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 4:1 iso-hexane/EtOAc afforded a pink oil residue.
The residue was loaded onto an Isolute™ SCX-2 cartridge and eluted with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated *in vacuo* and dried under vacuum at 40 ºC to afford the title compound as a colourless oil.
LC-MS Rt =1.54 mins; $[M+H]^+$ 443.4, Method 2minLC_v001.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.3 (9H, m), 7.0 (2H, m), 4.0 (2H, q), 3.6 (2H, m), 3.4 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.2 (2H, t), 1.9 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.3 (4H, m), 1.1 (3H, t).

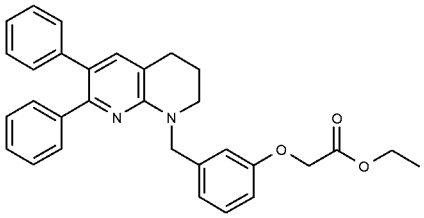
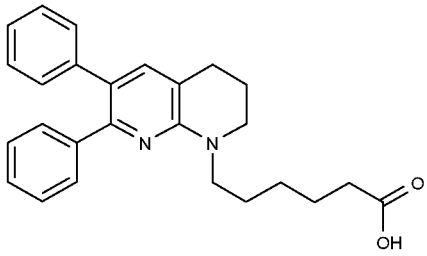
Step 2: 7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid
A solution of Ethyl 7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate (step 1) (100 mg, 0.226 mmol) and lithium hydroxide (37.9 mg, 0.904 mmol) in THF (2 ml) was heated at 75ºC for 6h. The reaction was quenched with water and the pH was adjusted to pH 3-4 by addition of 1M HCl. The mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic portion was separated and washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 3:2 iso-hexane/EtOAc afforded the title compound.
LC-MS Rt =1.98 mins; [M+H]+ 415.5, Method LowpH_30_v001.
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (1H, br s), 7.2 (9H, m), 7.05 (2H, m), 3.6 (2H, t), 3.4 (2H, m), 2.8 (2H, m), 2.15 (2H, t), 1.9 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.3 (4H, m).

The compounds of the following tabulated Examples (Table 2) were prepared by a similar method to that of Example 1.1 by replacing ethyl 7-bromoheptanoate with the appropriate bromoester.

Table 2

Ex.	Structure	Name	$[M+H]^+$/NMR

1.2		Ethyl 7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate	Rt = 1.54 mins; $[M+H]^+$ 443.4, Method 2minLC_v002 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.3 (9H, m), 7.0 (2H, m), 4.0 (2H, q), 3.6 (2H, m), 3.4 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.2 (2H, t), 1.9 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.3 (4H, m), 1.1 (3H, t)
1.3		2-(3-((6,7-Diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)methyl) phenoxy)acetic acid	Rt = 1.41mins; $[M+H]^+$ 451.3, Method 2minLC_v002 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02 (1H, br s), 7.3-7.2 (10H, m), 7.14 (2H, m), 6.96 (1H, m), 6.91 (1H, m), 6.83 (1H, m), 4.91 (2H, s), 4.71 (2H, s), 3.42 (2H, m), 2.88 (2H, m), 1.97 (2H, m).

1.4		Ethyl 2-(3-((6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)methyl)phenoxy)acetate	Rt = 1.53 mins; $[M+H]^+$ 479.3, Method 2minLC_v002 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.35 (2H, m), 7.3-7.1 (10 H, m), 7.03 (2H, m), 6.8 (1H, m), 5.0 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.26 (2H, q), 3.41 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.29 (3H, t).
1.5		6-(6,7-Diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)hexanoic acid	Rt = 1.01 mins; $[M+H]^+$ 401, Method 2minLC_v001 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.1 (1H, br s), 7.3 (9H, m), 7.1 (2H, d), 3.65 (2H, m), 3.45 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.25 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.4 (2H, m).

Example 2.1 and 2.2

Enantiomer 1 and Enantiomer 2 of 6-(1-Methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoic acid

Step 1: 7-Chloro-2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine

$POCl_3$ (10 ml, 107 mmol) was added dropwise to a mixture of 6,7-diphenyl-1,8-naphthyridine 1-oxide and 2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine 1-oxide (Intermediates C) (3 g, 10.06 mmol) at 0ºC. The reaction mixture was allowed to warm at room temperature and heated at 100ºC for 2h. The mixture was poured carefully onto ice/water and the pH was adjusted to pH 8-9 by addition of Na_2CO_3 (solid) portionwise. The aqueous layer was separated and extracted with DCM (3 x

150 ml). The organic portions were combined and washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford a brown oil. Purification of the crude oil by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane afforded 7-chloro-2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine and 5-chloro-2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine:

7-Chloro-2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine: Yellow solid

LC-MS Rt = 1.58 mins, $[M+H]^+$ 317.1, Method 2minLC_v002

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (1H, d), 8.6 (1H, s), 7.78 (1H d), 7.28-7.7.43 (10H, m).

5-Chloro-2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine: Beige solid

LC-MS Rt = 1.64 mins, $[M+H]^+$ 317.1, Method 2minLC_v002

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (1H, d), 8.52 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.37-7.5 (10H, m).

7-Chloro-2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine, the desired product, was used in the next step.

Step 2: Ethyl 6-(6,7-diphenyl-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoate

A mixture comprising lithium bromide (307 mg, 3.54 mmol) and PEPPSi-iPr catalyst (75 mg, 0.110 mmol) in THF (2 ml) was stirred at room temperature for 15 minutes until a solution formed. (6-Ethoxy-6-oxohexyl)zinc(II) bromide (13.26 ml of a 0.5M solution in THF, 6.62 mmol) was added and the mixture was cooled to 0ºC. A solution of 7-chloro-2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine (step 1) (350 mg, 1.105 mmol) in THF (3 ml) / DMI (1 ml) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 24h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and water and the organic portion was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane afforded the title product as a yellow oil;

LC-MS Rt = 1.54mins; $[M+H]^+$ 425.3, Method 2minLC_v002

Step 3: *rac*-Ethyl 6-(6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoate

A stirred solution of ethyl 6-(6,7-diphenyl-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoate (step 2)(280 mg, 0.660 mmol) in EtOH (10 ml) under an atmosphere of argon was treated with 10% palladium on carbon (70.2 mg), purged three times with nitrogen and placed under an atmosphere of hydrogen overnight. The mixture was filtered through Celite® (filter material) and the catalyst was washed with EtOAc (100 ml). The filtrate was concentrated *in vacuo* to yield the title compound as an off white solid. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound as a yellow oil.

LC-MS Rt =1.46 mins; $[M+H]^+$ 429.3, Method 2minLC_v002.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.25-7.15 (9H, m), 7.04 (2H, m), 6.54 (1H, s, NH), 4.04 (2H, q), 3.36 (1H, m), 2.74 (2H, m), 2.29 (2H, t), 1.99 (1H,m), 1.57 (4H, m), 1.3-1.4 (5H, m), 1.17 (3H, t)

Step 4: Enantiomer 1 and Enantiomer 2 of Methyl 6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoate

A suspension of sodium hydride (61.1 mg of a 60% mixture in mineral oil, 1.528 mmol) in dry DMF (5 ml) under N_2 was treated with a solution of *rac*-ethyl 6-(6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoate (step 3) (131 mg, 0.306 mmol) in DMF (5 ml). After 30 mins at room temperature iodomethane (0.096 ml, 1.528 mmol) was added and stirring continued for 5 h. The mixture was partitioned between DCM (50 ml) and water (50 ml) and the aqueous portion was separated and extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-30% EtOAc in iso-hexane afforded a mixture of the title products as a colourless oil;

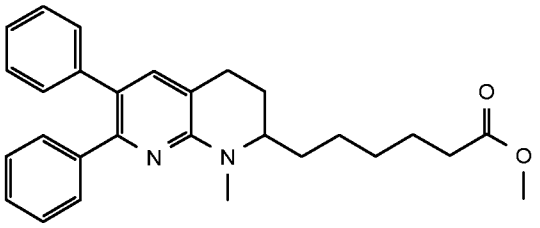
LC-MS Rt = 1.43mins; $[M+H]^+$ 429.3, Method 2minLC_v002.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.2-7.3 (9H, m), 7.04 (2H, m), 3.6 (3H, s), 3.43 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.75 (2H, m), 2.31 (2H, t), 1.92 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.52 (2H, m), 1.4-1.5 (5H, m).

Chiral separation of the mixture using Supercritical Fluid Chromatography afforded the individual enantiomers:

Column:	Chiralcel OJ-H, 250x10 mm i.d., 5µm
Injection Volume:	100 µL
Column Loading:	5.9mg/injection
Mobile Phases	CO_2: MeOH (as modifier)
Detection:	UV 220nm
Flow rate:	10ml/min

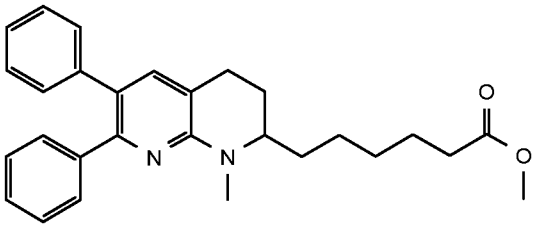
First eluted peak; R.t= 6.89 mins Enantiomer 1 of Methyl 6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoate



LC-MS Rt = 1.43mins; $[M+H]^+$ 429.3, Method 2minLC_v002.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.27 (2H, m), 7.23 (7H, m), 7.18 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.73 (2H, m), 2.31 (2H, t), 1.92 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.34 (5H, m)

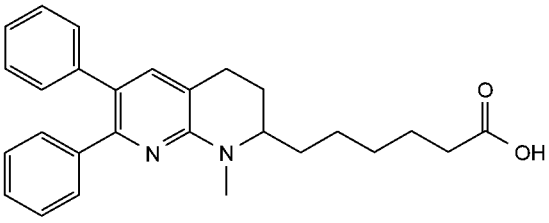
Second Eluted peak; Rt = 8.72 mins Enantiomer 2 of Methyl 6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoate:



LC-MS Rt = 1.43mins; $[M+H]^+$ 429.3, Method 2minLC_v002.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.27 (2H, m), 7.23 (7H, m), 7.09 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.73 (2H, m), 2.31 (2H, t), 1.92 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.34 (5H, m)

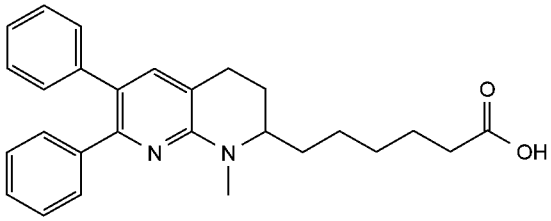
Step 5: Example 2.1 - Enantiomer 1 of 6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoic acid



Enantiomer 2 of methyl 6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoate (34 mg, 0.079 mmol) was dissolved in THF / water (2:1) and lithium hydroxide (9.99 mg, 0.238 mmol) was added. The reaction mixture was stirred vigorously at room

temperature for 48h and then diluted with water (20 ml). The pH was adjusted to pH 3-4 by addition of 2M HCl. The aqueous portion was extracted with DCM (3 x 30 ml) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as ayellow oil;
LCMS Rt = 1.36 mins, $[M+H]^+$ 415.3, Method 2minLC_v002.
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (1H, s), 7.35-7.2 (9H, m), 7.14 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.18 (3H, s), 2.8 (2H, m), 2.27 (2H, t), 2.01 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.4-1.5 (5H, m).

Example 2.2 - Enantiomer 2 of 6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoic acid was prepared analogously to Enantiomer 1 from the appropriate starting compound:

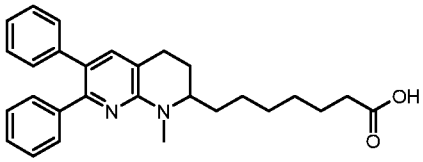
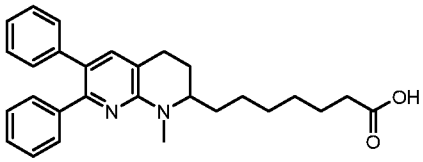


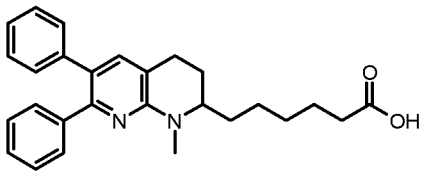
LCMS Rt = 1.36 mins, $[M+H]^+$ 415.3, Method 2minLC_v002.
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (1H, s), 7.35-7.2 (9H, m), 7.14 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.18 (3H, s), 2.8 (2H, m), 2.27 (2H, t), 2.01 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.4-1.5 (5H, m).

The compounds of the following tabulated Examples (Table 3) were prepared by a similar method to that of Example 2.1 and 2.2 by replacing (6-ethoxy-6-oxohexyl)zinc(II) bromide with the appropriate organozinc derivative.

Table 3

Ex.	Structure	Name	$[M+H]^+$/NMR

2.3		Enantiomer 1 of 7-(1-Methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-heptanoic acid	Rt = 1.4 mins; $[M+H]^+$429.3, Method 2minLC.v002 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 (1H, m), 7.1-7.25 (10H, m), 3.42 (1H, m), 3.23 (3H, m), 2.82 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.36 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.73 (3H, m), 1.3-1.5 (7H, m) SFC Rt 3.32 mins; Method AD40IPA
2.4		Enantiomer 2 of 7-(1-Methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-heptanoic acid	Rt = 1.4 mins; $[M+H]^+$429.3, Method 2minLC.v002 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 (1H, m), 7.1-7.25 (10H, m), 3.42 (1H, m), 3.23 (3H, m), 2.82 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.36 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.73 (3H, m), 1.3-1.5 (7H, m). SFC Rt 3.78 mins; Method AD40IPA

2.5		*rac*-6-(1-Methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-hexanoic acid	Rt = 1.38 mins; $[M+H]^+$415.3, Method 2minLC.v002 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.4 (9H, m), 7.14 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.17 (3H, s), 2.8 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.3-1.55 (7H, m).

Example 3.1 and 3.2

Enantiomer 1 and Enantiomer 2 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid

Step 1: 7-Methyl-2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine

A cooled (0ºC) mixture of 6,7-diphenyl-1,8-naphthyridine 1-oxide and 2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine 1-oxide (Intermediates C) (1 g, 3.35 mmol) in dry THF (10 ml) under an atmosphere of N_2 was treated dropwise with methylmagnesium chloride (1.676 ml, 5.03 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 45 minutes and then partitioned between EtOAc and water. The aqueous portion was extracted with EtOAc (2x 100 ml) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was dissolved in acetic anhydride (5 ml) and heated at 120ºC for 10 mins using microwave radiation. The resulting mixture was partitioned between DCM (150 ml) and water. The organic portion was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was loaded onto a Isolute™ SCX-2 cartridge and eluted with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated *in vacuo* to afford a brown oil which was purified by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane to afford the title product;

LC-MS Rt = 1.33 mins; $[M+H]^+$ 297.2, Method 2minLC_v002

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.42 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.33 (8H, m), 2.74 (3H, s).

Step 2: *rac*-2-Methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridine

A stirred solution of 7-methyl-2,3-diphenyl-1,8-naphthyridine (step 1) (352 mg, 1.188 mmol) in ethanol (10 ml) at room temperature under an atmosphere of argon was treated with 10% palladium on carbon (126 mg). The reaction mixture was purged three times with nitrogen and placed under an atmosphere of hydrogen overnight. The mixture was filtered through Celite® (filter material) and the catalyst was washed with EtOAc (200 ml). The solvent was removed *in vacuo* to afford the title compound as a yellow foam.

LC-MS Rt = 1.32 mins; $[M+H]^+$301.2, Method 2minLC_v002

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.4-7.3 (9H, m), 7.12 (2H, m), 6.66 (1H, s), 3.57 (1H, m), 2.81 (2H, m), 1.98 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.25 (3H, d).

Step 3: Enantiomer 1 and Enantiomer 2 of Ethyl 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate

To a microwave vial was added 2-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridine (step 2) (345 mg, 1.148 mmol) in NMP (1 ml) followed by ethyl 7-bromoheptanoate (0.671 ml, 3.45 mmol) and cesium carbonate (748 mg, 2.297 mmol). The resulting mixture was heated using microwave radiation at 160ºC for 2 h. Ethyl-7-bromoheptanoate (0.671 ml, 3.45 mmol) was added and heating continued for a further 2h. The reaction mixture was partitioned between EtOAc and water and the organic portion was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-20% EtOAc in iso-hexane afforded a yellow oil which was loaded onto a Isolute™ SCX-2 cartridge and eluted with MeOH followed by 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated *in vacuo* to afford racemate ethyl 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate. Chiral separation of the mixture using Supercritical Fluid Chromatography afforded the individual enantiomers.

Preparative Chromatography Conditions:

Instrumentation:	Gilson Prep HPLC system
Injection volume:	4 ml
Mobile phase:	Heptane / 2-methyl-2-butanol (98.5:1.5)
Flow rate:	7 ml/min
Column:	Chiralpak IC 5um 1x 20 x 250mm + 1x 30 x 250mm
Detection UV:	220 nm

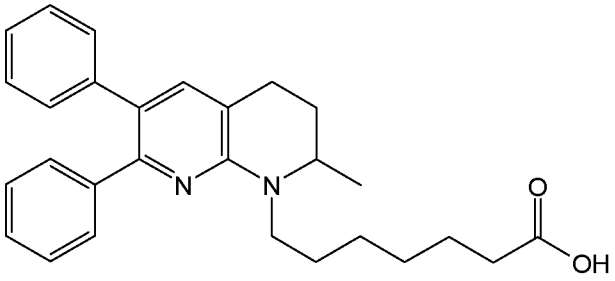
Analytical conditions:

Instrumentation:	Shimadzu Prominence
Injection volume:	15 µl
Mobile phase:	Heptane / 2-methyl-2-butanol (98.5:1.5)
Flow rate:	0.500 ml/min
Column:	Chiralpak IC 5um 4.6 x 250mm
Detection UV:	220 nm

First eluted peak; Rt = 22.827 mins: Enantiomer 1 of Ethyl 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate
LC-MS Rt = 1.49 mins; $[M+H]^+$ 457. 5, Method 2minLC_v002
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.21-7.18 (9H, m), 7.08 (2H, m), 4.02 (2H, m), 3.94 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.16 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.31 (4H, m), 1.24 (6H, m).

Second eluted peak. (Rt = 25.184 mins): Enantiomer 2 of Ethyl 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate
LC-MS Rt = 1.49 mins; $[M+H]^+$ 457. 5, Method 2minLC_v002
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.21-7.18 (9H, m), 7.08 (2H, m), 4.02 (2H, m), 3.94 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.16 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.31 (4H, m), 1.24 (6H, m).

Step 4: Example 3.1 Enantiomer 1 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;
Enantiomer 2 of Ethyl 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate (37 mg, 0.081 mmol) was dissolved in THF/water (1 ml/2:1) and lithium hydroxide (9.70 mg, 0.405 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 4 days and then diluted with water (25 ml). The pH was adjusted to pH 5-6 using 1M HCl. The aqueous portion was extracted with EtOAc (2x 20 ml) and the combined organics extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford Enantiomer 1 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;

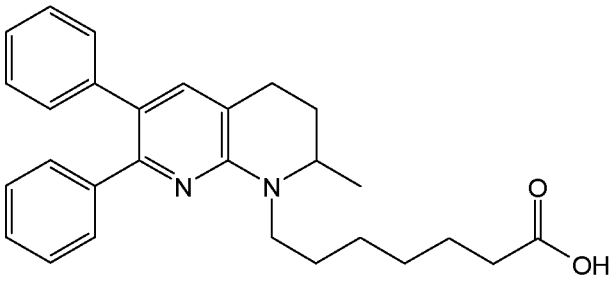


LC-MS Rt =1.41 mins; $[M+H]^+$ 429.3, Method 2minLC_v002

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.08 (1H, s), 7.21-7.18 (9H, m), 7.08 (2H, m), 4.02 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.43-1.32 (4H, m), 1.24 (3H, d).

Example 3.2 Enantiomer 2 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 2 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid was prepared analogously to Enantiomer 1 using the appropriate starting compound ;

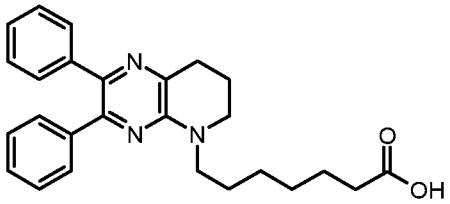


LC-MS Rt =1.41 mins; $[M+H]^+$ 429.3, Method 2minLC_v002

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.08 (1H, s), 7.21-7.18 (9H, m), 7.08 (2H, m), 4.02 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.45-1.31 (4H, m), 1.23 (3H, d).

Example 4.1

7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: 2,3-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine
A suspension of 2,3-diphenylpyrido[3,2-b]pyrazine (Intermediate D) (49.1 g, 143 mmol), triethylamine (20 ml, 143 mmol) and 10% palladium on carbon (19.5 g) in dry THF (410 ml) was placed under an atmosphere of hydrogen (100 mbar) at room temperature for 61 h. After 24h and 48h additional palladium catalyst was added (2 x 4.9 g). The reaction mixture was filtered and the catalyst was washed with THF. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude product was dissolved in warm EtOAc (1500 ml) and washed with sat. Na_2CO_3 solution (400 ml). The aqueous portion was extracted with EtOAc (200 ml) and the combined organic extracts were washed with water (150 ml), brine (300 ml), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* . This crude product was purified by chromatography on silica eluting with neat DCM followed by DCM (1% MeOH) to afford the title product;
LC-MS Rt =1.13 mins; [M+H]+ 288, Method A

Step 2: Ethyl 7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate
A mixture comprising 2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine (step 1) (6.6 g, 23.0 mmol), ethyl 7-oxoheptanoate (4.0 g, 23.0 mmol), sodium triacetoxyborohydride (7.3 g, 34.5 mmol) and acetic acid (1.4 g, 23.0 mmol) in DCM (120 ml) was stirred at room temperature. After 2h, a further portion of ethyl 7-oxoheptanoate (1.9 g, 11.0 mmol) was added and stirring continued for 4h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3x). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with EtOAc /heptane to remove the unreacted starting material. The resulting yellow oil was dissolved in EtOH (80 ml) and treated at <5°C with a suspension of sodium borohydride (0.5 g) in EtOH (10 g). The reaction mixture was stirred for 10 min and then quenched with acetone (30 ml). After stirring for 15 min at room temperature, the reaction mixture was poured into water (100 ml) and concentrated to a volume of 30 ml. The solution was extracted with EtOAc (3x) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound which was used in the next step without further purification. R_f = 0.39 in EtOAc /heptane 1:4.

Step 3: 7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid
Ethyl 7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 2)(6.1 g,13.8 mmol) in THF (300 ml) and MeOH (100 ml) was treated with a solution of lithium hydroxide

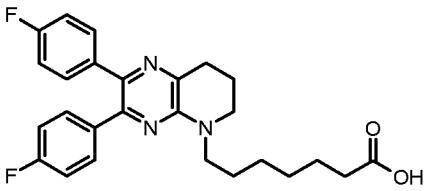
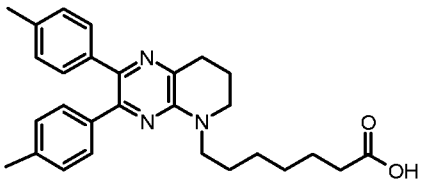
RECTIFIED SHEET (RULE 91) ISA/EP

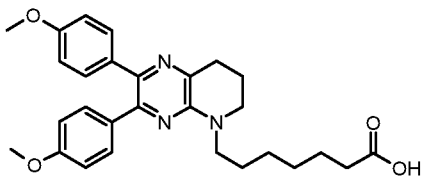
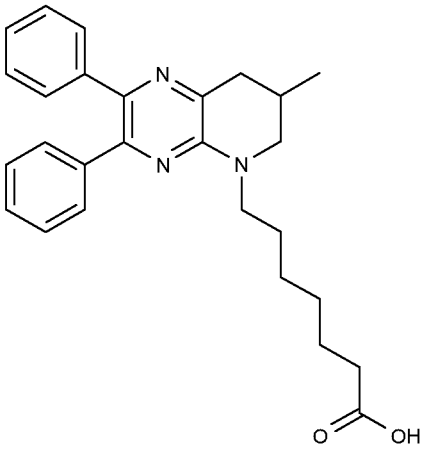
monohydrate (3.5 g, 83 mmol) in water (100 ml). The reaction mixture was heated at reflux for 5h and allowed to cool to room temperature. The pH of the mixture was adjusted to <pH5 using 2M HCl. The volatile solvents were removed *in vacuo* and the remaining residue was diluted with water (50 ml) and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to yield a greenish grey solid. The crude material was dissolved in MeOH (30 ml) and purified in 2 portions on a cartridge packed with 113 g LiChroprep® RP-18 (40-63 µm, supplier Merck, reverse phase column) eluting with 10-100% MeCN in water. The resulting solid was re-crystallized from a hot mixture of EtOH (120 ml) and water (90 ml). After seeding and stirring for 1 h at 5°C, the crystals were filtered off and the product dried for 2 days at 40°C in a vacuum oven to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.32 mins; [M+H]+ 416, Method A
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.95 (1H, br s), 7.32-7.16 (10H, m), 3.59 (2H, t), 3.47 (2H, t), 2.91 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.35 (4H, m).

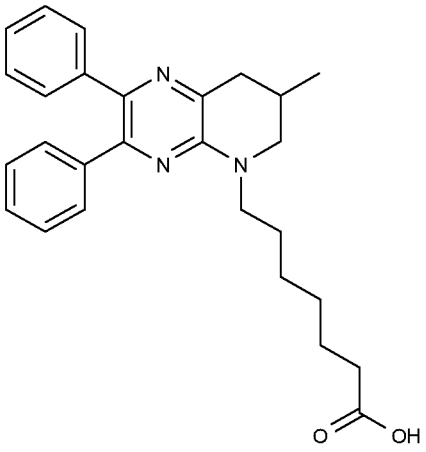
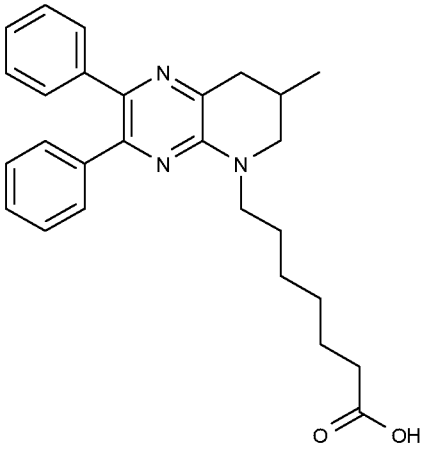
The compounds of the following tabulated Examples (Table 4) were prepared by a similar method to that of Example 4.1 by replacing 2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine with the appropriate pyrido[3,2-b]pyrazine derivative. Some compounds were obtained by purification carried out by SFC.

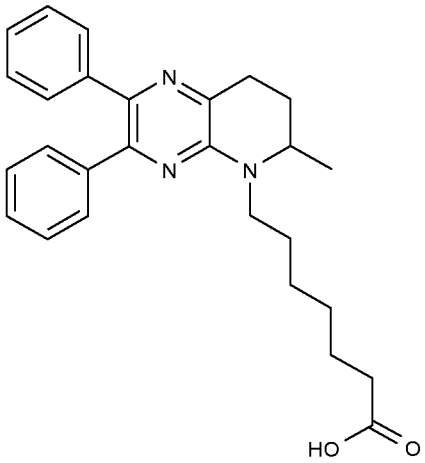
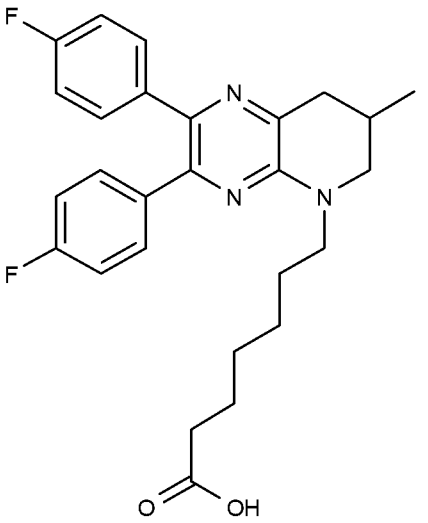
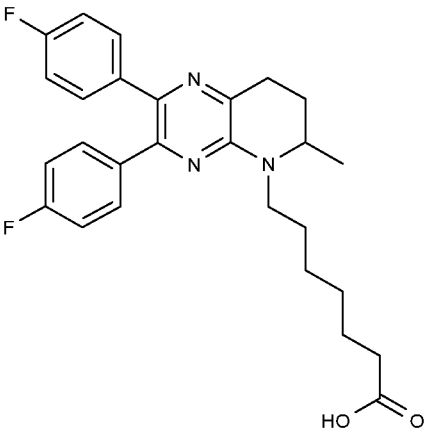
Table 4

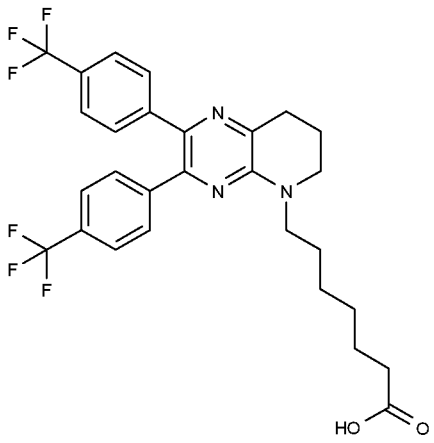
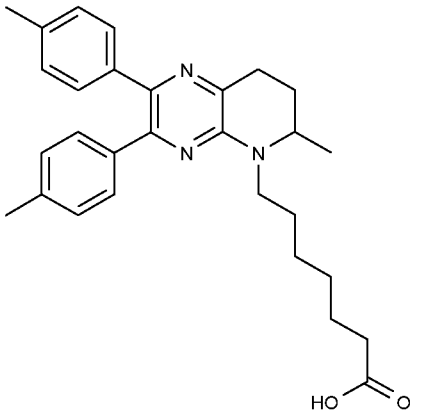
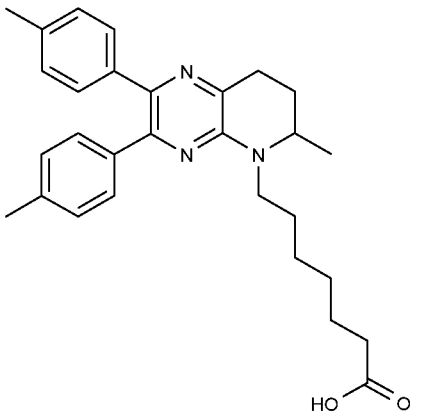
Ex.	Structure	Name	$[M+H]^+$/NMR

4.2		7-(2,3-bis(4-fluorophenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 1.26 mins; $[M+H]^+$ 452.4, Method 2minLC_v003 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.97 (1H, br s), 7.39-7.30 (2H, m), 7.29-7.21 (2H, m), 7.19-7.02 (4H, m), 3.58 (2H, t), 3.51-3.42 (2H, m), 2.96-2.85 (2H, m), 2.23-2.10 (2H, m), 2.06-1.96 (2H, m), 1.67-1.55 (2H, m), 1.51-1.43 (2H, m), 1.33-1.24 (4H, m).
4.3		7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 4.54 mins; $[M+H]^+$ 444.4, Method 10minLC_v003 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.95 (1H, br s), 7.21(2H, d), 7.13 (2H, d), 7.07 (2H, d), 7.03 (2H, d), 3.57 (2H, m), 3.44 (2H, m), 2.88 (2H, t), 2.27 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.15 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.36-1.25 (4H, m).

4.4		7-(2,3-bis(4-methoxyphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 3.92 mins; $[M+H]^+$ 476.4, Method 10minLC_v003 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.96 (1H, br s), 7.30-7.24 (2H, m), 7.20-7.14 (2H, m), 6.87-6.77 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.57 (2H, t), 3.48-3.41 (2H, m), 2.93-2.81 (2H, m), 2.20-2.15 (2H, m), 2.07-1.94 (2H, m), 1.67-1.55 (2H, m), 1.53-1.45 (2H, m), 1.33-1.22 (4H, m).
4.5		*rac*-7-(7-methyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 4.56 mins; $[M+H]^+$ 430.4, Method 10minLC_v003

4.6		Enantiomer 1 of 7-(7-methyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 4.58 mins; $[M+H]^+$ 430.4, Method 10minLC_v003 SFC Rt 4.51 min Method AS25IPA
4.7		*Enantiomer 2 of 7-(7-methyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 4.81 mins; $[M+H]^+$ 430.6, Method 10minLC_v003 ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 7.37-7.30 (2H, m), 7.28-7.23 (2H, m), 7.28-7.23, (2H, m), 7.20-7.08 (6H, m), 3.72-3.62 (1H, m), 3.55-3.46, 1H, m), 3.51-3.28 (1H, m), 3.12-2.99 (2H, m), 2.64-2.53 (1H, m), 2.27-2.12 (3H, m), 1.65-1.49 (4H, m), 1.21-1.18, 4H, m) 1.09-1.02 (3H, d).

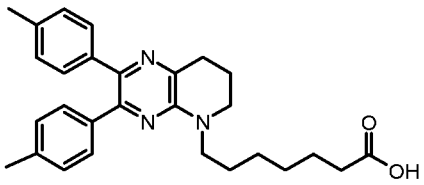
4.10		*rac*-7-(6-Methyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 4.42 mins; $[M+H]^+$ 430, Method 10minLC_v003
4.11		*rac*-7-(2,3-bis(4-fluorophenyl)-7-methyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 5.08 mins; $[M+H]^+$ 466, Method 10minLC_v003
4.12		*rac*-7-(2,3-bis(4-fluorophenyl)-6-methyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 4.97 mins; $[M+H]^+$ 466, Method 10minLC_v003

4.13		7-(2,3-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl) heptanoic acid	Rt = 1.48 mins; $[M+H]^+$ 552, Method 2minLC_v003
4.14		Enantiomer 1 of 7-(6-methyl-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 1.38 mins; $[M+H]^+$ 458.5, Method 2minLowpH
4.15		Enantiomer 2 of 7-(6-methyl-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	Rt = 1.38 mins; $[M+H]^+$ 458.2, Method 2minLowpH

* A second hydrolysis step using LiOH was carried out after chiral separation.

Example 4.3

7-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: Ethyl 7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

To a solution of 2,3-Dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate E) (10 g, 31.7 mmol) in DCE (300 ml) was added DIPEA (6.09 ml, 34.9 mmol) followed by ethyl 7-oxoheptanoate (10.92 g, 63.4 mmol). The mixture was stirred at RT for 10 minutes and sodium triacetoxyborohydride (16.80 g, 79 mmol) was added portionwise. The reaction mixture was heated at 40 °C overnight and then added slowly to water (500 ml) and stirred at RT for 10 minutes. The organic layer was separated and the aqueous layer extracted with dichloromethane (2 x 200 ml). The combined organics were washed with brine (200 ml), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a pale yellow oil. Isolute Separtis SCX-2 (capture/ release super cation exchange resin) (222 g, 127 mmol) was added to a column and the product was loaded with MeOH (50 ml). The column was flushed with MeOH (750 L) followed by 2 N NH_3/MeOH (1000 ml, prepared from 280 ml 7 N + 720 ml MeOH) to afford the title compound. No further purification was carried out;

HPLC (Agilent 1200) Rt 6.38 min, Method B

Step 2: 7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

Ethyl 7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 1) was dissolved in THF (94 ml) and lithum hydroxide monohydrate (7.79 g, 186 mmol) in water (94 ml) was added dropwise. The reaction mixture was warmed to 50 °C and stirred for 7.5 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to remove the THF and diluted with water (500 ml). The pH of the aqueous layer was adjusted to pH 2 with 1 N HCl (100 ml) and extracted with EtOAc (3 x 500 ml). The combined organic layers were washed with brine (200 ml), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude solid was suspended in TBME/hexane (1:1, 100 ml) and rotated on the rotary evaporator (no vacuum) at RT until crystals formed. The solid was removed by filtration, washed with heptanes (50 ml) and dried at RT overnight. The solid was re-crystallized from a hot mixture of EtOH (211 ml) and water (159 ml). After seeding and stirring for 1 h at 5°C, the crystals were filtered off and the product dried overnight at 40°C in a vacuum oven to afford the title compound; See Table 4 for characterising data.

Step 3: Mesylate salt of 7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

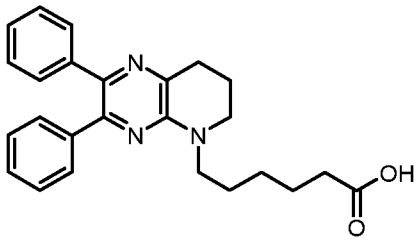
To 7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid (1.97 g, 4.44 mmol) in anhydrous acetone (40 ml) was added methanesulfonic acid (0.288 ml, 4.44 mmol). A clear yellow solution was obtained and almost immediately a yellow precipitate was observed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hrs then filtered. The filter bed was washed with acetone and the yellow precipitate was dried *in vacuo* at room temperature overnight.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.25-8.77 (2H, br hump), 7.21(2H, d), 7.15 (2H, d), 7.08 (2H, d), 7.08 (2H, d), 3.59 (2H, m), 3.48 (2H, m), 2.94 (2H, t), 2.37 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.15 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.36-1.25 (4H, complex m).

mp (DSC onset) 206.59ºC.

Example 4.8

6-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hexanoic acid



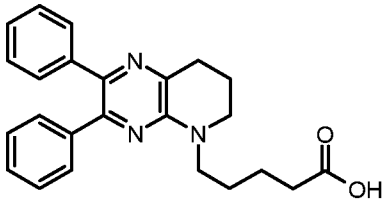
This compound was prepared from 2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine (Example 4.1 step 1) and ethyl 6-bromohexanoate analogously to 7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid (Example 1 step 1 and step 2. Step 1 was carried out using microwave radiation).

LC-MS Rt = 1.59 mins; $[M+H]^+$ 402.3, Method 2minLC_v002.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (1H, s),7.4 -7.2 (10H, m), 3.64 (2H, m), 3.52 (2H, m), 2.97 (2H, t), 2.25 (2H, t), 2.04 (2H, m), 1.74-1.56 (4H, m), 1.39 (2H, m).

Example 4.9

5-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)pentanoic acid



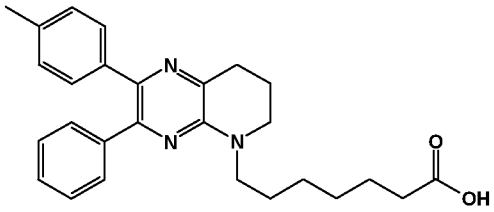
This compound was prepared from 2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine (Example 4.1 step 1) and ethyl 5-bromovalerate analogously to 7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid (Example 1 step 1 and step 2. Step 1 was carried out using microwave radiation).

LC-MS Rt = 1.57 mins; [M+H]+ 388.3, Method 2minLC_v002.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.33 (2H, m), 7.27 (4H, m), 7.22 (4H, m), 3.6 (2H, m), 3.46 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.23 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.54 (2H, m).

Example 5.1

7-(3-Phenyl-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: Ethyl 7-(3-phenyl-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

3-Phenyl-2-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate F) (162 mg, 0.538 mmol) in dry DCE (1ml) was treated with DIPEA (0.103 ml, 0.591 mmol) followed by ethyl 7-oxoheptanoate (185 mg, 1.075 mmol). The reaction mixture was stirred at RT for 10 minutes and sodium triacetoxyborohydride (570 mg, 2.69 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 60°C for 16 hours. After cooling to RT, the mixture was slowly added to water (50 ml) and extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were passed through a phase separating column and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-10% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;

LCMS; Rt 1.38 mins MS m/z 458 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Step 2: 7-(3-Phenyl-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

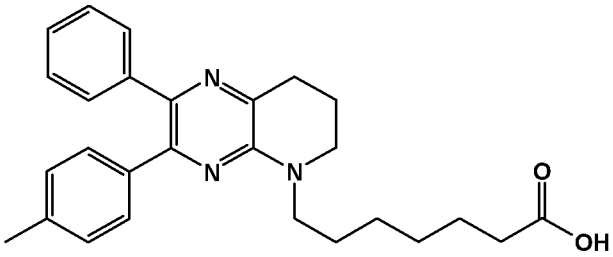
Ethyl 7-(3-phenyl-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (158 mg, 0.345 mmol) in THF (4ml) and water (1ml) at RT was treated with LiOH monohydrate (43.5 mg, 1.036 mmol) and stirred at RT for 16 hours. The organic solvent was removed *in vacuo* and the residue was diluted with water (20 ml). The pH was adjusted to pH4 with aqueous 10% citric acid solution. The mixture was extracted with DCM (x3) and the organic extracts were passed through a phase separating column and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-40% EtOAc/iso-hexane followed by chiral separation using Supercritical Fluid Chromatography to afford the title compound;

LCMS Rt 1.19mins MS m/z 430 [M+H]+;Method 2minLC_v003

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.35 (2H, m), 7.3 (3H, m), 7.15 (2H, d), 7.05 (2H, d), 3.6 (2H, t), 3.45 (2H, m), 2.9 (2H, t), 2.25 (3H, s), 2.15 (2H, t), 2.0 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.3 (4H, m).

Example 5.2

7-(2-Phenyl-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: Ethyl 7-(2-phenyl-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

A solution of 2-phenyl-3-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate FA) (1.03 g, 3.42 mmol) in 1,2-dichloroethane (15 ml) was treated with ethyl 7-oxoheptanoate (1.776 g, 10.25 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (3.62 g, 17.09 mmol) . The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with saturated $NaHCO_3$ (70 ml) and was extracted with DCM (x3). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-60% EtOAc/iso-hexane to give an oil. The product was loaded onto an Isolute^{TM} SCX-2 cartridge, washed with MeOH and eluted with 2M NH_3 in MeOH. The methanolic ammonia fractions were concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

LCMS; Rt 5.36 mins MS m/z 458.5 [M+H]+; Method 10minLC_v003

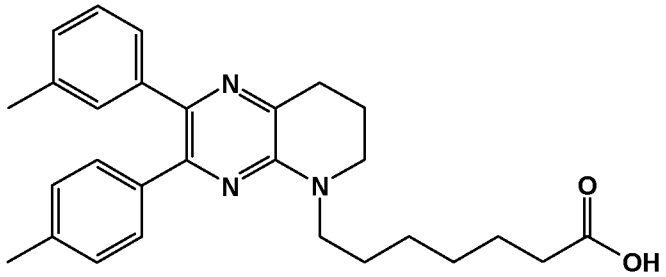
Step 2: 7-(2-Phenyl-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

A solution of ethyl 7-(2-phenyl-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (1.07 g, 2.338 mmol) in THF (12ml) and water (6ml) was treated with LiOH (0.560 g, 23.38 mmol) and stirred at 70°C for 18 hours. After cooling to RT, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was diluted with water (20 ml) and the pH was adjusted to pH~4 using 2M HCl. The aqueous portion was extracted with EtOAc (2 x 20ml). The organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under vacuum. The residue was dissolved in hot (~ 80ºC) ethanol (20 ml) and water (~15 ml) was added until the solution became turbid. Upon cooling a solid precipitated. The mixture was kept cold for 72 hours.

The solid was collected by filtration, washed with water and dried at 40 °C for 5 hours to afford the title compound;
LCMS Rt 4.36 mins MS m/z 430 [M+H]+ ;Method 10minLC_v003
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.94 (1H, s), 7.26 – 7.15 (5H, m), 7.21 (2H, d), 7.06 (2H, d), 3.57 (2H, m), 3.45 (2H, m), 2.89 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.14 (2H, t), 2.0 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.37 – 1.23 (4H, m).

Example 5.3

7-(2-m-Tolyl-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: Ethyl 7-(2-m-tolyl-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate
2-m-Tolyl-3-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate FB)(61 mg, 0.193 mmol) in dry DCE (1ml) at RT was treated with DIPEA (0.037 ml, 0.213 mmol) followed by ethyl 7-oxoheptanoate (66.6 mg, 0.387 mmol). The reaction mixture was stirred at RT for 10 minutes and sodium triacetoxyborohydride (205 mg, 0.967 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at 60°C overnight. After cooling to RT, the mixture was slowly added to water (50 ml) and extracted with DCM (3x). The combined organic extracts were passed through a phase separating column and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-5% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LCMS Rt 1.61mins MS m/z 473.4 [M+H]+; Method 2minLC_v003
Step 2: 7-(2-m-Tolyl-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid
Ethyl 7-(2-m-tolyl-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 1)(69 mg, 0.146 mmol) in THF (1ml) and water (0.5ml) at RT was treated with LiOH monohydrate (18.42 mg, 0.439 mmol) and stirred at RT for 4 hours. MeOH (1ml) and 2M NaOH (1ml) were added and the mixture was stirred at RT overnight. The resulting mixture was added to water (20 ml) and the pH was adjusted to pH1 with 2M HCl. The aqueous portion was extracted with DCM (x3) and the organic extracts were passed through a phase separating column. The organic solvent was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by preparative LC-MS (low pH). The appropriate fraction was collected and extracted with DCM (x3), passing the organics

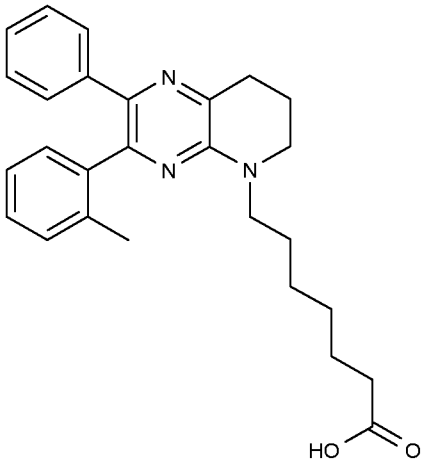
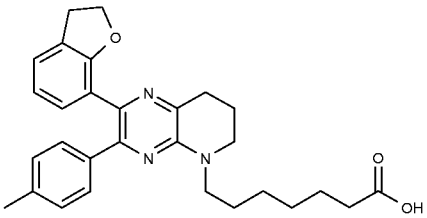
through a phase separating column. The solvent was removed *in vacuo* to afford the title compound ;

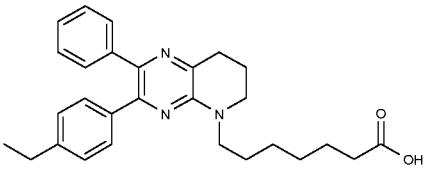
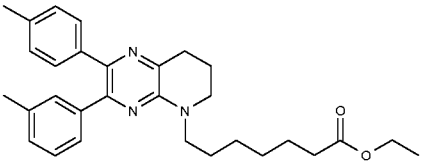
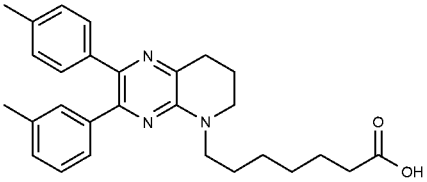
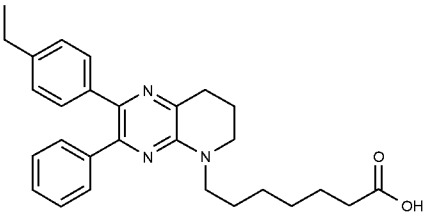
LCMS : Rt 1.25 mins MS m/z 444 [M+H]+ ; Method 2minLC_v003

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.94 (1H, br s), 7.21(2H, d), 7.18 (1H, dd), 7.07 (2H, d), 7.05 (1H, dd), 7.00 (1H, ddd), 6.88 (1H, ddd), 3.57 (2H, m), 3.44 (2H, m), 2.88 (2H, t), 2.27 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.14 (2H, t), 2.0 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.36 – 1.25 (4H, m).

The compounds of the following tabulated Examples (Table 5) were prepared by a similar method to that of Example 5.1 by replacing 3-Phenyl-2-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate F) with the appropriate pyrazine derivative (preparations described hereinafter).

Table 5

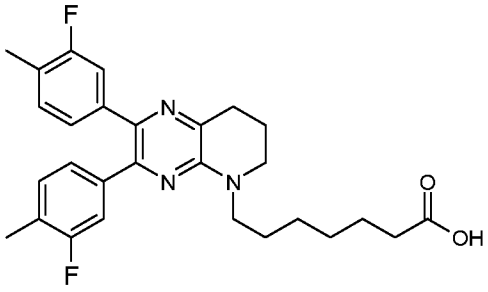
Ex.	Structure	Name	[M+H]$^+$/NMR
5.4		7-(2-phenyl-3-o-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =4.30 mins; [M+H]+ 430, Method 10minLC_v003.
5.5		7-(2-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.13 mins; [M+H]+ 472, Method 2minLC_v003.

5.6		7-(3-(4-ethylphenyl)-2-phenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.26 mins; [M+H]+ 444, Method 2minLC_v003.
5.7		ethyl 7-(3-m-tolyl-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate*	LC-MS Rt =1.41 mins; [M+H]+ 473.2, Method 2minLC_v003.
5.8		7-(3-m-tolyl-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.23 mins; [M+H]+ 444 Method 2minLC_v003
5.9		7-(2-(4-ethylphenyl)-3-phenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.26 mins; [M+H]+ 444 Method 2minLC_v003

* Example 5.7 : Hydrolysis step not required

Example 6.1

7-(2,3-bis(3-Fluoro-4-methylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: Ethyl 7-(2,3-bis(3-fluoro-4-methylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

2,3-bis(3-Fluoro-4-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate G)(256 mg, 0.729 mmol) in DCE (10 ml) was treated with ethyl 7-oxoheptanoate (125 mg, 0.729 mmol) and triethylamine (0.112 ml, 0.801 mmol) and stirred at RT for 15 mins. Sodium triacetoxyborohydride (772 mg, 3.64 mmol) was added and stirring continued at 60 °C for 18h. The reaction mixture was diluted with water and DCM and the organic portion was separated. The aqueous portion was extracted with DCM and the combined organic extracts were dried (sodium sulphate), filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow gum. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-20% EtOAc in iso-hexane to afford the title compound;

LCMS : Rt 1.56 mins MS m/z 508 [M+H]+ ; Method 2minLC_v003

Step 2: 7-(2,3-bis(3-Fluoro-4-methylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

Ethyl 7-(2,3-bis(3-fluoro-4-methylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (121 mg, 0.238 mmol) in THF (2 ml) and water (2 ml) was treated with LiOH (45.7 mg, 1.907 mmol) and the resulting mixture was stirred at RT for 18h. The mixture was acidified to pH 4 with HCl and extracted with DCM. The organic extracts were combined, dried (sodium sulphate), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was azeotroped with ether to afford the title compound;

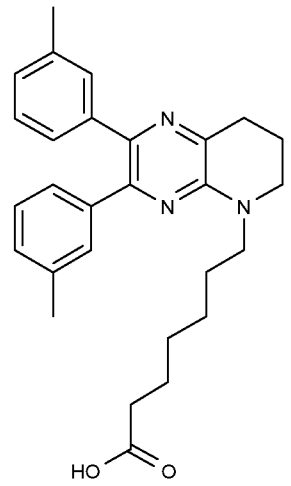
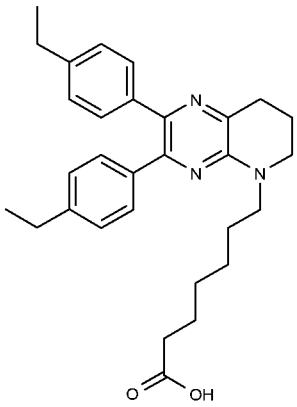
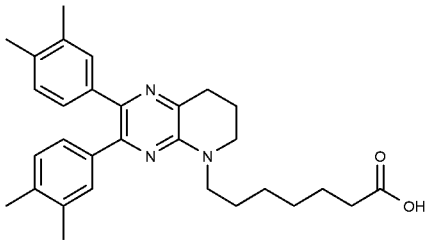
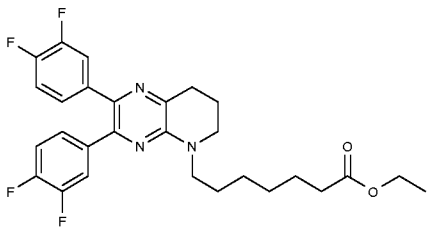
LCMS : Rt 5.19 mins MS m/z 480.3 [M+H]+ ; Method 10minLC_v003

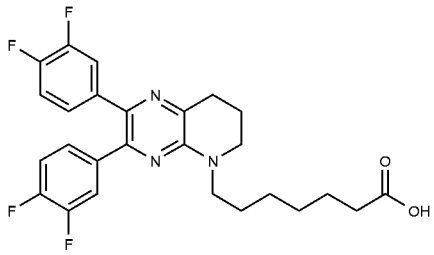
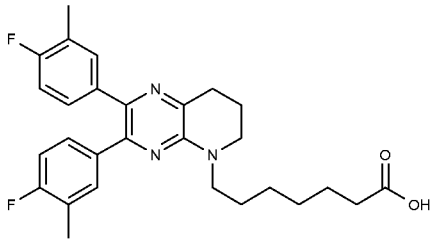
^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.15 - 6.91 (6H,m), 3.69 (2H, t), 3.53 (2H, t), 2.97 (2H, t), 2.29-2.20 (8H,m), 2.11 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.47-1.36 (4H, m).

The compounds of the following tabulated Examples (Table 6) were prepared by a similar method to that of Example 6.1 by replacing 2,3-bis(3-Fluoro-4-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate G) with the appropriate pyrazine derivative (preparations described hereinafter).

Table 6

Ex.	Structure	Name	$[M+H]^+$/NMR

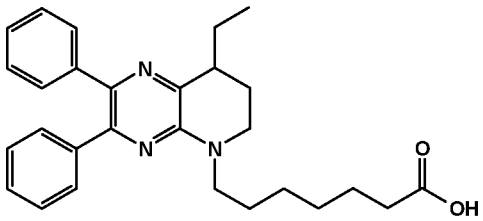
6.2		7-(2,3-dim-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.24 mins; [M+H]+ 444.7, Method 2minLC_v003.
6.3		7-(2,3-bis(4-ethylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.31 mins; [M+H]+ 473, Method 2minLC_v003.
6.4		7-(2,3-bis(3,4-dimethylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =4.65 mins; [M+H]+ 472, Method 10minLC_v003.
6.5		ethyl 7-(2,3-bis(3,4-difluorophenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate*	LC-MS Rt =1.56 mins; [M+H]+ 516, Method 2minLC_v003.

6.6		7-(2,3-bis(3,4-difluorophenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =5.39 mins; [M+H]+ 488, Method 10minLC_v003.
6.7		7-(2,3-bis(4-fluoro-3-methylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =4.81 mins; [M+H]+ 480, Method 10minLC_v003.

* Example 6.5 : Hydrolysis step not required

Example 7.1

***rac*-7-(8-Ethyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid**



Step 1: *rac*-Ethyl 7-(8-ethyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

To a solution of *rac*- 8-ethyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate HC)(13 mg, 0.041 mmol) in DCE (2 ml) was added ethyl 7-oxoheptanoate (24.84 mg, 0.144 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (69.9 mg, 0.330 mmol). The reaction mixture was left to stir at room temperature under an atmosphere of nitrogen. Water (10 ml) was added and the resulting mixture was extracted with EtOAc (3x 10 ml). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was passed through a pre-conditioned Isolute SCX-2 SPE column loading with MeOH and eluting with 1M ammonia in MeOH (10ml) to afford the title product;

LC-MS Rt =1.52 mins; [M+H]+ 472, Method 2minLC_v003.

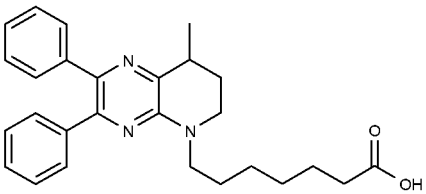
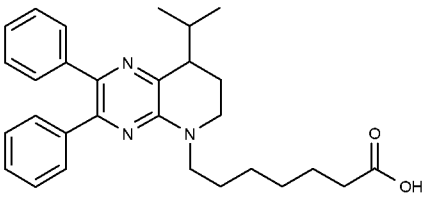
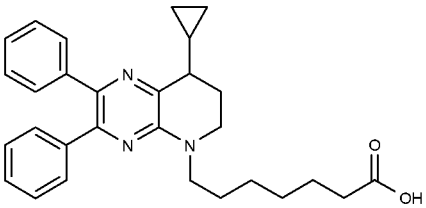
Step 2 : *rac*-7-(8-Ethyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

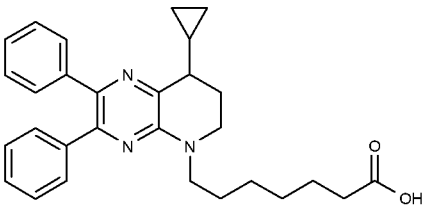
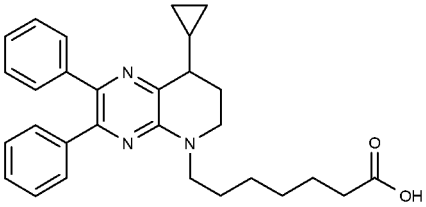
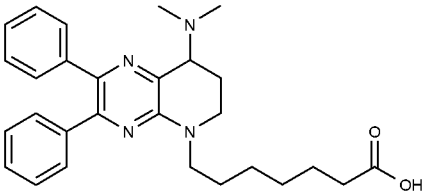
To a solution of *rac*-ethyl 7-(8-ethyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 1) (15 mg, 0.032 mmol) in THF (4.5 ml) and water (1.5 ml) was added LiOH

(4.57 mg, 0.191 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 3.5 hours and stirred at RT overnight. The pH of the reaction mixture was adjusted to pH <5 by addition of 2M HCl. The volatile solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was dissolved in water (10 ml) and extracted with EtOAc (3x10 ml). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.48 mins; [M+H]+ 444.5, Method 2minLC_v003.
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.49-7.41 (2H, dd), 7.40-7.38 (2H, d), 7.30-7.21 (6H, m) 3.75-3.61 (2H, m), 3.57-3.49 (2H, m), 2.98-2.89 (1H, m), 2.33-2.28 (2H, m), 2.19-2.08 (2H, m), 1.98-1.87 (1H, m), 1.75-1.56 (4H, m), 1.48-1.39 (4H, m), 1.29-1.23 (1H, m), 1.12-1.05 (3H, t)

The compounds of the following tabulated Examples (Table 7) were prepared by a similar method to that of Example 7.1 by replacing rac- 8-ethyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate HC) with the appropriate pyrazine derivative (prepared analogously to Intermediate HC with the appropriate alkylmagnesium bromide reagent).

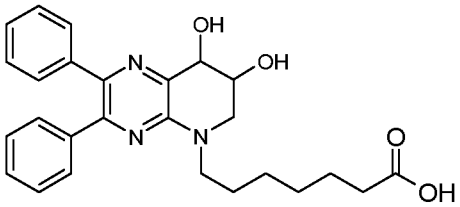
Table 7

Ex.	Structure	Name	[M+H]$^+$/NMR
7.2		*rac*-7-(8-Methyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydro pyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.44 mins; [M+H]+ 430.5, Method 2minLC_v003.
7.3		*rac*-7-(8-Isopropyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydro pyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.52 mins; [M+H]+ 458.5, Method 2minLC_v003.
7.4		*rac*-7-(8-Cyclopropyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydro pyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.37 mins; [M+H]+ 456.3, Method 2minLC_v003.

7.5		Enantiomer 1 of 7-(8-Cyclopropyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.35 mins; [M+H]+ 456.3, Method 2minLC_v003. SFC Rt 5.57 min Method C
7.6		Enantiomer 2 of 7-(8-Cyclopropyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.34 mins; [M+H]+ 456.1, Method 2minLC_v003. SFC Rt 7.27 min Method C
7.7		*rac*-7-(8-(dimethylamino)-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.07 mins; [M+H]+ 459.4, Method 2minLC_v003.

Examples 8.1, 8.1a and 8.1b

Isomer 1 and Isomer 2 of 7-(7,8-dihydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Cis-diol 1 Cis-diol

(from peak2) (from peak 1)

Step 1: *rac*-5-(7-Ethoxy-7-oxoheptyl)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate

To a solution of *rac*-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate (Intermediate I) (69 mg, 0.171 mmol) in DCE (3 ml) was added ethyl 7-oxoheptanoate (88 mg, 0.513 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (109 mg, 0.513 mmol). The reaction was left to stir overnight at room temperature under an atmosphere of nitrogen. To the reaction mixture was added further ethyl 7-oxoheptanoate (88 mg, 0.513 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (109 mg, 0.513 mmol). The reaction mixture was left to stir at RT under an atmosphere of nitrogen for 4 days. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (3x20 ml). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-70% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.46 mins; [M+H]+ 560, Method 2minLC_v003.

Step 2: **Example 8.1** *rac*-7-(7,8-Dihydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

To a solution of *rac*-5-(7-ethoxy-7-oxoheptyl)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate (step 1) (30 mg, 0.054 mmol) in THF (3 ml) and water (1.0 ml) was added LiOH (7.70 mg, 0.322 mmol). The suspension was heated to reflux for 1 hour and allowed to stand at RT overnight. The mixture was again heated at reflux for 30 minutes and after cooling to RT, 1M HCl was added to adjust the pH to below pH 5. The volatile solvent was evaporated and the resulting mixture was extracted with EtOAc (10 ml). The organic extract was washed with water, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford a mixture of the title products;
LC-MS Rt =1.10 mins; [M+H]+ 448, Method 2minLC_v003.

Chiral separation of the mixture using Supercritical Fluid Chromatography afforded the individual isomers:

METHOD DETAILS:

Column:	Phenomenex LUX C2 250 x 10 mm, 5 um
Mobile phase:	50% methanol / 50% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

Example 8.1a

First eluted peak; R.t= 6.21 mins Isomer 1 of 7-(7,8-Dihydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

LC-MS Rt = 1.12mins; $[M+H]^+$ 448.3, Method 2minLC_v003

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (2H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 7.29-7.27 (6H, m), 4.81 (1H, d), 4.39 (1H, br d), 3.74-3.58 (4H, m), 2.29 (2H, t), 1.74-1.63 (4H, m), 1.41 (4H, m)

Example 8.1b

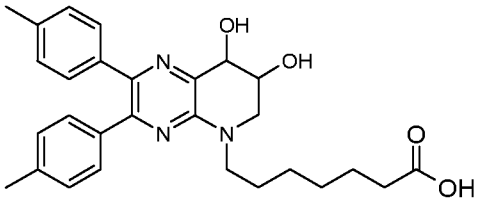
Second eluted peak; R.t= 9.74 mins Isomer 2 of 7-(7,8-Dihydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

LC-MS Rt = 1.10mins; $[M+H]^+$ 448.0, Method 2minLC_v003

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (2H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 7.29-7.27 (6H, m), 4.81 (1H, d), 4.39 (1H, broad doublet), 3.74-3.58 (4H, m), 2.29 (2H, t), 1.74-1.63 (4H, m), 1.41 (4H, m)

Example 8.2a and 8.2b

Isomer 1 and Isomer 2 of 7-(7,8-dihydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido [2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: 2,3-Dip-tolyl-5,6-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine

To 2,3-Dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate E, step 1) (6.74g, 21.65 mmol) in THF (130 ml) was added dropwise at room temperature 2.4 M LiAlH4 in THF (4.51 ml, 10.82 mmol). To the reaction mixture cooled to 0°C was added dropwise and successively water (0.409 ml), 15% aqueous NaOH (0.409 ml) and water (1.227 ml). The mixture was stirred at 0°C for 15 min and allowed to warm to RT. Anhydrous $MgSO_4$ was added and the mixture was stirred for 15 min and filtered. The residue was washed with EtOAc (x5) and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound:

LC-MS Rt = 1.12 mins; $[M+H]^+$ 314, Method 2minLC_v003.

Step 2: tert-Butyl 2,3-dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate

2,3-Dip-tolyl-5,6-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine (Step 1) (2.9 g, 9.25 mmol) in dry Et_2O (150 ml) cooled to -78°C was treated dropwise with 2.5M BuLi in hexanes (7.40 ml, 18.51 mmol). After stirring at -78°C for 10 minutes, di-tert-butyl dicarbonate (2.79 ml, 12.03 mmol) was added and

the mixture was allowed to stir and warm to RT. After stirring for 2 days, the reaction mixture was quenched with NH_4Cl (sat.). The phases were separated and the organics were washed with water and brine, dried (sodium sulphate), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0 - 50% EtOAc in iso-hexane, to afford the title compound:

LC-MS Rt = 1.54 mins; $[M+H]^+$ 414, [M+H-tBu] 358 Method 2minLC_v003.

Step 3: *rac*-tert-Butyl 7,8-dihydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate

To a solution of tributylmethylammonium chloride (0.970 g, 4.11 mmol) in DCM (15ml) at RT under nitrogen was added potassium permanganate (0.650 g, 4.11 mmol) portionwise over 10 minutes. The mixture was cooled to 0°C and treated dropwise with a solution of tert-butyl 2,3-dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (step 2) (1 g, 2.418 mmol) in DCM (10 ml). A solution of sodium bisulfite (1.510 g, 14.51 mmol) in water(12.5 ml) was added keeping the temperature <10°C. The mixture was filtered through Celite®(filter material), washing with DCM. The phases were separated and the organic portion was washed with brine, dried (sodium sulphate), filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in DCM and purified by chromatography on silica eluting with 30-50% EtOAc in iso- hexanes to afford the title compound;

LC-MS Rt = 1.31 mins; $[M+H]^+$ 448, [M+H-tBu] 392 Method 2minLC_v003.

Step 4: *rac*-5-(tert-Butoxycarbonyl)-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate

Acetic anhydride (260 µl, 2.76 mmol) was added to a solution of *rac*-tert-butyl 7,8-dihydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (step 3) (411 mg, 0.918 mmol) in pyridine (1783 µl, 22.04 mmol) and stirred at RT for 18 h. The resulting mixture was diluted with DCM and washed with saturated $NaHCO_3$. The organic portion was dried (sodium sulphate) filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified on silica eluting with 0-65% EtOAc in iso-hexane to afford the title compound;

LC-MS Rt = 1.47 mins; $[M+H]^+$ 532, [M+H-tBu] 476 Method 2minLC_v003.

Step 5: *rac*-2,3-Dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate

A solution of *rac*-5-(tert-butoxycarbonyl)-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate (step 4) (430 mg, 0.809 mmol) in 4M HCl in dioxane (4.044 ml, 16.18 mmol) was stirred at RT for 20 minutes. The mixture was washed with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (2 x 20ml). The organic extracts were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by

chromatography on silica eluting with 10–100% ethyl acetate in iso-hexane to afford the title compound;

LC-MS Rt = 1.29 mins; $[M+H]^+$ 432. Method 2minLC_v003.

Step 6: *rac*-5-(7-Ethoxy-7-oxoheptyl)-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate

A solution of *rac*-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate (step 5) (215 mg, 0.498 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 ml) was treated with ethyl 7-oxoheptanoate (257 mg, 1.495 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (634 mg, 2.99 mmol). The resulting suspension was stirred at RT for 18h. Further portions of ethyl 7-oxoheptanoate (517 mg, 3.386 mmol) was added over the course of 2 days. The mixture was diluted with $NaHCO_3$ (sat. 50 ml) and extracted with DCM (3 x 40 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-1% THF/DCM to afford the title compound:

LC-MS Rt = 6.62 mins; $[M+H]^+$ 588. Method 10minLC_v003

Step 7: Isomer 1 and Isomer 2 of 7-(7,8-dihydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido [2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

To a solution of *rac*-5-(7-ethoxy-7-oxoheptyl)-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate (step 6) (117 mg, 0.199 mmol) in THF (3 ml) and water (1 ml) was added LiOH (28.6 mg, 1.194 mmol). The mixture was stirred at RT for 18h followed by heated at 60°C for 1h. After cooling to RT, the mixture was acidified to pH 4/5 with 2M HCl and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried (sodium sulphate), filtered and concentrated *in vacuo* to afford a mixture of the title products;

Chiral separation of the mixture using Supercritical Fluid Chromatography afforded the individual isomers:

METHOD DETAILS:

Column: Phenomenex LUX C2 250 x 10 mm, 5 um

Mobile phase: 40% methanol / 60% CO_2

Flow: 10 ml/min

Detection: UV @ 220 nm

Example 8.2a

First eluted peak; R.t= 6.58 mins Isomer 1 of 7-(7,8-dihydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

LC-MS Rt = 4.34mins; $[M+H]^+$ 476, Method 10minLC_v003

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.26 (2H, d), 7.21 (2H, d), 7.07 (4H, m), 4.77 (1H, m), 4.22 - 4.17 (1H, m), 3.71 (2H, t), 3.63 - 3.56 (1H, m), 3.53 - 3.47 (1H, m), 2.33 (6H, s), 2.21 (2H, t) 1.77 - 1.67 (2H, m), 1.65 - 1.51 (2H, m) 1.48 - 1.37 (4H, m)

Example 8.2b

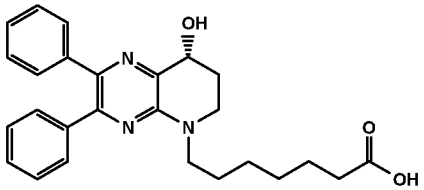
Second eluted peak; R.t= 10.23 mins Isomer 2 of 7-(7,8-dihydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

LC-MS Rt = 4.28mins; [M+H]+ 476, Method 10minLC_v003

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 7.26 (2 H, d), 7.21 (2 H, d), 7.07 (4 H, m), 4.77 (1 H, m), 4.24 - 4.15 (1 H, m), 3.71 (2 H, t), 3.64 - 3.56 (1 H, m), 3.54 - 3.46 (1 H, m), 2.33 (6 H, s), 2.21 (2 H, t), 1.78 - 1.67 (2 H, m), 1.64 - 1.53 (2 H, m), 1.49 - 1.27 (4 H, m)

Example 9.1

(R)-7-(8-Hydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: (R)-Ethyl 7-(8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

To a solution of (R)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate (Intermediate HBR) in DCE (7 ml) was added ethyl 7-oxoheptanoate (71.8 mg, 0.417 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (236 mg, 1.112 mmol). The reaction mixture was left to stir at room temperature overnight under an atmosphere of nitrogen. A further portion of ethyl 7-oxoheptanoate (6 equivalents) was added and the reaction mixture was left to stir at RT for 4 days. The mixture was diluted with water (20 ml) and extracted with EtOAc (3x20 ml). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-40% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;

LC-MS Rt =1.42 mins; [M+H]+ 503, Method 2minLC_v003.

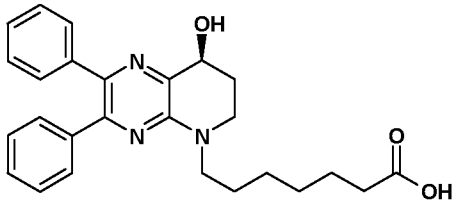
Step 2: (R)-7-(8-Hydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

To a solution of (R)-ethyl 7-(8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 1) (24.4 mg, 0.049 mmol) in THF (3 ml) and water (1 ml) was added LiOH

(6.99 mg, 0.292 mmol). The reaction mixture was heated to reflux for 1.5 h. A further 6 equivalents of LiOH was added and heated continued at reflux for 1 h. After cooling to RT, the pH of the mixture was adjusted to pH below 5 by addition of 2M HCl. The volatile solvent was removed *in vacuo*. To the residue was added water (10 ml) and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x10ml). The organic phase were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product was carried out by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc/iso-hexane followed by 0-100% MeOH/DCM. The residue was passed through a pre-conditioned Isolute SCX-2 SPE column loading with MeOH and eluting with 1M ammonia in MeOH. The basic fraction was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in THF (3 ml) and water (1.0 ml) and treated with LiOH (6.99 mg, 0.292 mmol). After stirring at reflux for 1.5 h, the mixture was allowed to cool to RT and acidifed with 2M HCl to pH below 5. The volatile solvent was removed *in vacuo*. To the residue was added water (10 ml) and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x10ml). The organic phases were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.15 mins; [M+H]+ 432, Method 2minLC_v003.
^{1}H NMR (400 MHz CDCl3) δ 7.32 (2H, dd), 7.28 (2H, m), 7.21-7.12 (6H, m) 4.75 (1H, dd), 3.60 (2H, t), 3.43 (2H, t), 2.29-2.18 (3H, m), 2.01 (1H, m), 1.61-1.50 (4H, m), 1.35-1.26 (4H, m).

Example 9.2

(S)-7-(8-Hydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



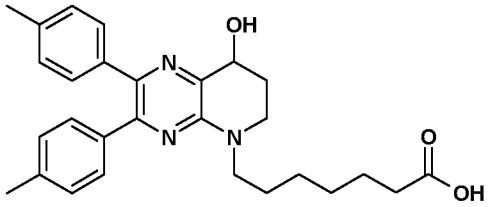
Step 1: (S)-Ethyl 7-(8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate
To a solution of (S)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate (Intermediate HBS) (46 mg, 0.133 mmol) in DCE (7 ml) was added ethyl 7-oxoheptanoate (68.8 mg, 0.4 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (226 mg, 1.065 mmol). The reaction mixture was left to stir at room temperature overnight under an atmosphere of nitrogen.
A further portion of ethyl 7-oxoheptanoate (71.8 mg, 0.417 mmol) was added. The reaction mixture was left to stir for a further 5 hours under an atmosphere of nitrogen. Water (20 ml) was added and the resulting mixture was extracted with EtOAc (3x 20 ml). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give a crude oil. The resulting

crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-40% EtOAc/iso-hexane to afford an oil. The compound was passed through a pre-conditioned Isolute SCX-2 SPE column loading with MeOH and eluting with 1M ammonia in MeOH (20ml) to afford the title compound; LC-MS Rt =1.40 mins; [M+H]+ 502, Method 2minLC_v003.

Step 2: (S)-7-(8-Hydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid The title compound was prepared from (S)-ethyl 7-(8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido [2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 1) and LiOH analogously to Example 9.1;
LC-MS Rt =1.16 mins; [M+H]+ 432, Method 2minLC_v003.
^{1}H NMR (400 MHz CDCl3) δ 7.32 (2H, dd), 7.28 (2H, m), 7.21-7.12 (6H, m) 4.75 (1H, dd), 3.60 (2H, t), 3.43 (2H, t), 2.29-2.18 (3H, m), 2.01 (1H, m), 1.61-1.50 (4H, m), 1.35-1.26 (4H, m)

Example 9.8, 9.8a and 9.8b

Enantiomer 1 and Enantiomer 2 of 7-(8-Hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: *rac*-Ethyl 7-(8-acetoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate To *rac*-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate (Intermediate HF)(70 mg, 0.187 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 ml) was added ethyl 7-oxoheptanoate (97 mg, 0.562 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 minutes and sodium triacetoxyborohydride (119 mg, 0.562 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature overnight. Water (5 ml) was added and the reaction mixture was stirred vigorously for 15 minutes. The resulting mixture was extracted with DCM (x3). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was passed through a pre-conditioned Isolute SCX-2 SPE column loading with MeOH and eluting with 1M ammonia in MeOH (20 ml). The solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound
LC-MS Rt =1.58 mins; [M+H]+ 530.4, Method 2minLC_v003.

Step 2: **Example 9.8** *rac*-7-(8-Hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

To *rac*-ethyl 7-(8-acetoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 1) (75 mg, 0.142 mmol) in ethanol (2 ml) was added 2M sodium hydroxide (0.283 ml, 0.566 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was acidified with 2M HCl (0.283 ml) and the solvent was removed *in vacuo.* To the residue was added DCM and water. The organic portion was separated, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.27 mins; [M+H]+ 460.4, Method 2minLC_v003.
^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ 7.33 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.08 (4H, m), 4.86 (1H ,m), 3.67 (2H, m), 3.51 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.35 (3H ,s) 2.31 (3H, m), 2.09 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.41 (4H, m).
Step 3: Enantiomer 1 and Enantiomer 2 of 7-(8-Hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid
Chiral separation of *rac*-7-(8-Hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid (step 2) using Supercritical Fluid Chromatography afforded the individual enantiomers:

Method Details:

Column:	Phenomenex LUX C2 250 x 10 mm, 5 um
Mobile phase:	45% methanol / 55% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm
System:	Berger Minigram SFC2
Column Temp:	35 deg C

Example 9.8a

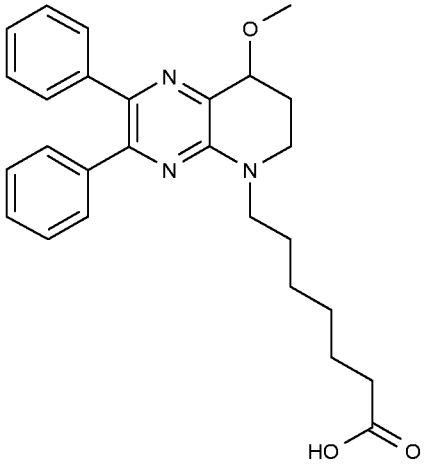
First eluted peak; Rt = 7.14 mins: Enantiomer 1 of 7-(8-Hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid
LC-MS Rt =1.25 mins; [M+H]+ 460.4, Method 2minLC_v003
^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ 7.34 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.08 (4H, m), 4.84 (1H ,m), 3.68 (2H, m), 3.51 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.35 (3H ,s) 2.33 (3H, m), 2.09 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.41 (4H, m).

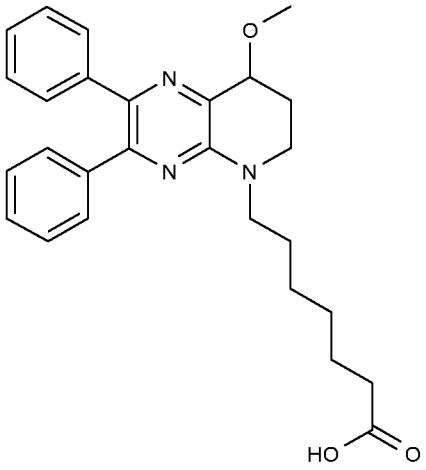
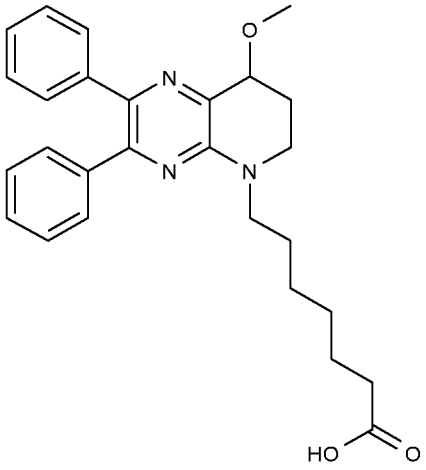
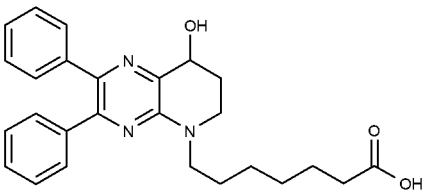
Example 9.8b

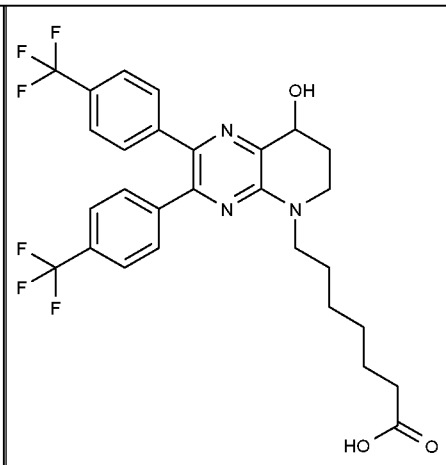
Second eluted peak; Rt = 8.16 mins: Enantiomer 2 of 7-(8-Hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid
LC-MS Rt = 1.25 mins; [M+H]+ 460.4 , Method 2minLC_v003
^{1}H NMR (400MHz, CDCl3) δ 7.34 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.08 (4H, m), 4.83 (1H ,m), 3.67 (2H, m), 3.51 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.35 (3H ,s) 2.32 (3H, m), 2.07 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.41 (4H, m).

The compounds of the following tabulated Examples (Table 8) were prepared by a similar method to that of Example 9.1 by replacing (R)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate (Intermediates HBR) with the appropriate pyrazine derivative. Some compounds are obtained by purification using SFC.

Table 8

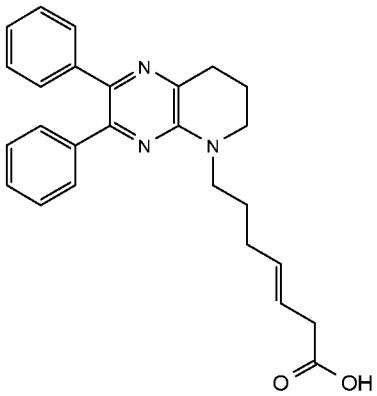
Ex.	Structure	Name	[M+H]$^+$/NMR
9.3		rac-7-(8-Methoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.51 mins; [M+H]+ 446, Method 2minLC_v003.

9.4		Enantiomer 1 of 7-(8-Methoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.34 mins; [M+H]+ 446, Method 2minLC_v003. SFC Rt 3.91 mins; Method OJ20MEOH
9.5		Enantiomer 2 of 7-(8-methoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic	LC-MS Rt =1.34 mins; [M+H]+ 446, Method 2minLC_v003. SFC Rt 4.63 mins; Method OJ20MEOH
9.6		*rac*-7-(8-hydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.19 mins; [M+H]+ 432, Method 2minLC_v003.

9.7		*rac*-7-(8-hydroxy-2,3-bis(4-(trifluoromethyl) phenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid	LC-MS Rt =1.39 mins; [M+H]+ 568, Method 2minLC_v003.

Example 10.1

(E)-7-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hept-3-enoic acid



Step 1: 5-(Pent-4-enyl)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine

To a solution of 2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine (Ex. 4.1 step 1) (2 g, 6.96 mmol) in DCE (35 ml) was added pent-4-enal (2.061 ml, 20.88 mmol) and the mixture was stirred at RT overnight. A further portion of sodium triacetoxyborohydride (4.43 g, 20.88 mmol) was added and the mixture was stirred at RT for 2.5 hours under an atmosphere of nitrogen. Water was added and the mixture was extracted with EtOAc (3x60 ml). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo.* The crude material was purified by chromatography on silica eluting with EtOAc/iso-hexane to afford the title compound; LC-MS Rt = 1.54 mins; $[M+H]^+$ 357, Method 2minLC_v003.

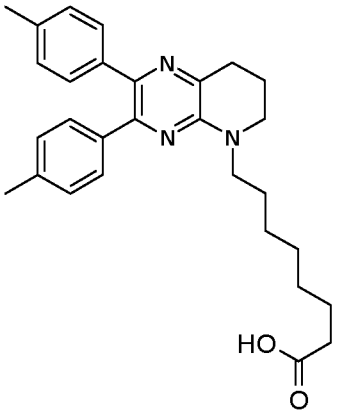
Step 2: (E)-Methyl 7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hept-3-enoate

To a solution of 5-(pent-4-enyl)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine (step 1) (200 mg, 0.563 mmol) and methyl but-3-enoate (225 mg, 2.251 mmol) in DCM (300 ml) was added Grubbs Catalyst second generation (5 mol%, 23.88 mg, 0.028 mmol). The reaction was stirred at RT under an atmosphere of nitrogen overnight. An additional portion of of Grubbs Catalyst second generation (5 mol%, 23.88 mg, 0.028 mmol) was added and stirring continued for 2.5 h. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting crude was purified by chromatography on silica eluting with EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS Rt = 1.42 mins; $[M+H]^+$ 428, Method 2minLC_v003.

Step 3: (E)-7-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hept-3-enoic acid
To a solution of (E)-methyl 7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hept-3-enoate (step 2) (30 mg, 0.070 mmol) in THF (3 ml):MeOH (1 ml) was added LiOH (10.08 mg, 0.421 mmol) in water (1ml). The reaction mixture was heated at reflux for 1.5 h. After cooling to RT, 2M HCl was added until the pH of the mixture was below pH 5. The volatile solvent was removed *in vacuo* and the resulting mixture was extracted with EtOAc (2x15 ml). The combined organic extracts were washed with water, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
LC-MS Rt = 1.15 mins; $[M+H]^+$ 414, Method 2minLC_v003.

Example 10.2

8-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)octanoic acid

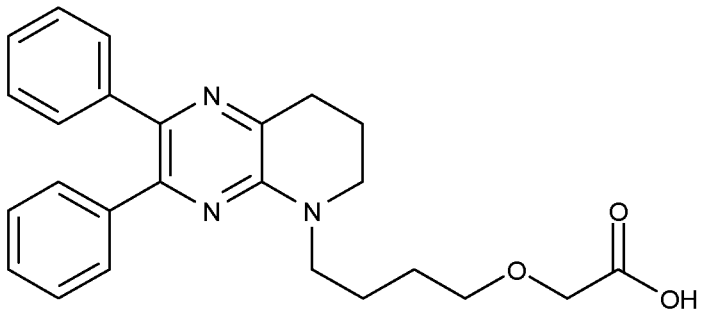


Step 1: 5-(Hept-6-enyl)-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine
The title compound was prepared from 2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate E) and hept-6-enal analogously to 5-(pent-4-enyl)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine (Example 10.1 step 1).
LC-MS Rt = 1.47 mins; $[M+H]^+$ 412.7, Method 2minLC_v003.

Step 2: (E)-Ethyl 8-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)oct-2-enoate The title compound was prepared from 5-(hept-6-enyl)-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (step 1) and ethyl acrylate analogously to (E)-Methyl 7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido [3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hept-3-enoate (Example 10.1 step 2).
LC-MS Rt = 1.42 mins; $[M+H]^+$ 484.4, Method 2minLC_v003.
Step 3: Ethyl 8-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)octanoate A solution of (E)-ethyl 8-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)oct-2-enoate (step 1)(60 mg, 0.124 mmol) and 10% Pd/C (66.0 mg, 0.062 mmol) in MeOH (10 ml) placed under an atmosphere of hydrogen at 0.35bar pressure and stirred at room temperature overnight. The mixture was filtered through Celite®(filter material) and washed through with MeOH. The filtrated was concentrated *in vacuo* and purification of the crude product by chromatography on silica eluting with iso-hexane/EtOAc afforded the title compound as a pale yellow oil;
LC-MS Rt = 1.41 mins; $[M+H]^+$ 486.2, Method 2minLC_v003.
Step 4: 8-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)octanoic acid
The title compound was prepared from ethyl 8-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)octanoate (step 1) analogously to (E)-7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hept-3-enoic acid (Example 10.1 step 3);
LC-MS Rt = 1.27 mins; $[M+H]^+$ 458.1, Method 2minLC_v003.
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.34-7.32 (2H, d), 7.25-7.23 (2H, d) 7.07-7.04 (4H, m), 3.67 (2H, t), 3.46 (2H, t), 3.02 (2H, t), 2.34 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.32-2.29 (2H, t), 2.12-2.07 (2H, m), 1.72-1.57 (4H, m), 1.41-1.26 (6H, m)

Example 11.1

2-(4-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butoxy)acetic acid



Step 1: Methyl 4-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butanoate
The title compound was prepared from 2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine (Ex. 4.1 step 1) and methyl 4-oxobutanoate analogously to Example 10, step 1;

LC-MS Rt = 1.39 mins; $[M+H]^+$ 388, Method 2minLC_v003.

Step 2: 4-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butyl acetate

To a solution of methyl 4-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butanoate (step 1) (500mg, 1.290 mmol) in THF (5 ml) was added 1M lithium aluminium hydride in THF (1.290 ml, 1.290 mmol) at 0°C. The reaction was allowed to warm to RT and stirred for 1h. The mixture was cooled in an ice bath and the reaction was quenched by addition of MeOH. After warming to RT, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc. The mixture was filtered through Celite®(filter material) and the filtrate was washed with water (3x), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

LC-MS Rt = 1.24 mins; $[M+H]^+$ 402, Method 2minLC_v003.

Step 3: 4-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butan-1-ol

To a solution of 4-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butyl acetate (step 2) (410 mg, 1.021 mmol) in THF (6 ml) and water (3 ml) was added lithium hydroxide (56.9 mg, 2.375 mmol) and the mixture was heated at reflux for 18h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and the combined organic extracts were washed with water (2x), brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

LC-MS Rt = 1.07 mins; $[M+H]^+$ 360.5, Method 2minLC_v003.

Step 4: tert-Butyl 2-(4-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butoxy)acetate

To a stirred solution of 4-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butan-1-ol (step 3) (50 mg, 0.139 mmol) in toluene (1 ml) was added KOH (40% aq ,1 ml, 0.139 mmol) and tetrabutylammonium hydrogen sulfate (47.2 mg, 0.139 mmol) followed after 5 min at RT, by tertiary butyl bromoacetate (90 uL). The reaction mixture was stirred at RT for 24h. The mixture was diluted with ether and the phases were separated. The aqueous portion was extracted with ether (x2), the combined organics were dried (sodium sulphate), filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in THF (1 ml) followed by the addition of KOH (40% aq ,1 ml, 0.139 mmol), tetrabutylammonium hydrogen sulfate (47.2 mg, 0.139 mmol) and tertiary butyl bromoacetate (88 uL). The reaction mixture was stirred at RT for 6h. The mixture was diluted with ether and stirred at RT for 12h. The phases were separated, the aqueous extracted with ether (x2), the combined organics were dried (sodium sulphate), filtered and the solvent removed *in vacuo*. The crude material was purified on silica eluting with 0-100% EtOAc/ DCM to afford the title compound:

LC-MS Rt = 1.36 mins; $[M+H]^+$ 474, Method 2minLC_v003.

Step 5: 2-(4-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butoxy)acetic acid

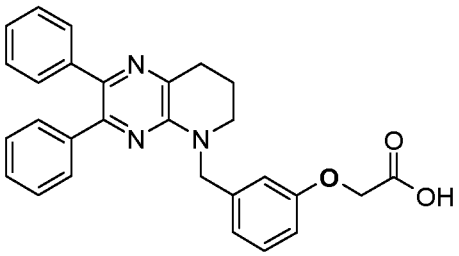
tert-Butyl 2-(4-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butoxy)acetate (step 4)(20 mg, 0.042 mmol) in DCM (0.5 ml) was treated with TFA (0.5ml, 6.49 mmol) and stirred at RT for 1 h. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was dissolved in DCM (with<10% MeOH) and basified with saturated sodium bicarbonate solution. The organic portion was separated and the aqueous was extracted with 10% MeOH/DCM. The combined organic extracts were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

LC-MS Rt = 3.82 mins; $[M+H]^+$ 418, Method 10minLC_v003.

^{1}H NMR (MeOD) δ 7.40 - 7.20 (10H, m), 3.90 (2H,s), 3.72 (2H, t), 3.60 - 3.47 (4H, m), 2.98 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.70 (2H, m).

Example 11.2

2-(3-((2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)methyl)phenoxy)acetic acid



Step 1: 3-((2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)methyl)phenol

A solution of 2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine (Ex. 4.1 step 1) (287 mg, 0.999 mmol) and 3-hydroxybenzaldehyde (244 mg, 1.998 mmol) in toluene (3 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (1058 mg, 4.99 mmol) followed by acetic acid (0.057 ml, 0.999 mmol). The resulting suspension was stirred at RT for 3h. Water was added and stirring continued for 30 min. EtOAc was added and the aqueous portion was acidified with 2M HCl to pH1. The organic layer was separated and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with EtOAc/iso-hexane. A second purification was carried out on silica eluting with water/MeCN to afford the title compound;

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.32 (1H, s), 7.30 (2H, m), 7.24 (8H, m), 7.12 (1H, t), 6.73 (2H, m), 6.64 (1H, d), 4.80 (2H, s), 3.42 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.03 (2H, m)

Step 2: Ethyl 2-(3-((2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)methyl)phenoxy) acetate

A mixture comprising 3-((2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)methyl)phenol (140 mg, 0.356 mmol), potassium carbonate (98 mg, 0.712 mmol) and ethyl 2-bromoacetate (119 mg, 0.712 mmol) in acetone (3 ml) was heated at reflux overnight. The suspension was cooled to room temperature and filtered. The filtrate was evaporated to dryness and the residue was purified by chromatography on silica eluting with EtOAc/iso-hexane to afford the title compound.

Step 3: 2-(3-((2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)methyl)phenoxy)acetic acid

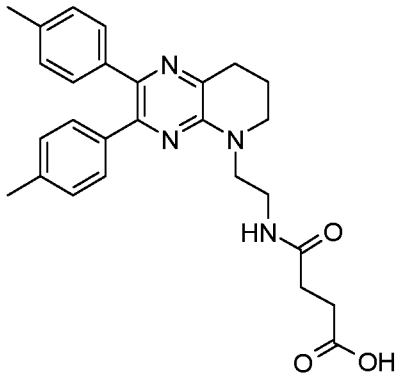
Ethyl 2-(3-((2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)methyl)phenoxy) acetate (step 2) (163 mg, 0.340 mmol) in EtOH (2 ml) was treated dropwise with 2M NaOH (0.340 ml, 0.680 mmol). The solution was stirred at room temperature for 1h. The resulting white suspension was collected by filtration, washed with water and dried in a vacuum oven at 40°C to afford the title compound;

LC-MS Rt = 1.18 mins; [M+H]+ 452, Method 2minLC_v003.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.31(2H, m), 7.26 (8H, m), 7.16 (1H, t), 6.79 (2H, m), 6.67 (1H, dd), 4.81 (2H, s), 4.04 (2H, s), 3.44 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.03 (2H, m)

Example 11.3

4-(2-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)ethylamino)-4-oxobutanoic acid



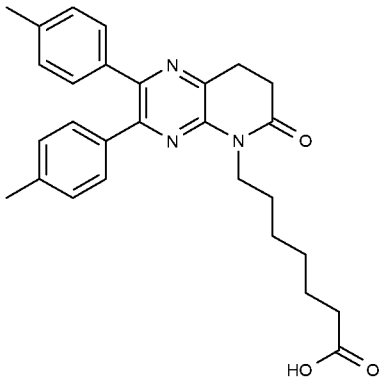
Step 1: tert-Butyl 2-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)ethylcarbamate

2,3-Dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate E) (150 mg, 0.476 mmol) and N-Boc-2-aminoacetaldehyde (151 mg, 0.951 mmol) was suspended in 1,2-dichloroethane (3 ml). After 20 minutes at room temperature, sodium triacetoxyborohydride (252 mg, 1.189 mmol) was added and stirring continued for 2 days at room temperature. A further portion of N-Boc-2-aminoacetaldehyde (100 mg) was added followed by sodium triacetoxyborohydride (252 mg, 1.189 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days. The mixture

was partitioned between water and EtOAc and stirring continued for 30 minutes. The organic layer was separated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica eluting with 20-60% EtOAc in iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.33 mins; [M+H]+ 460, Method 2minLC_v003
Step 2: 2-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)ethanamine
tert-Butyl 2-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)ethylcarbamate (step 1)(171 mg, 0.373 mmol) was stirred in 4M HCl in Dioxane (1 ml, 4.00 mmol) for 2 h. The suspension was added to EtOAc and saturated sodium carbonate. The organic layer was separated, dried over ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.00 mins; [M+H]+ 359, Method 2minLC_v003.
Step 3: Ethyl 4-(2-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)ethylamino)-4-oxobutanoate
A mixture comprising 2-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)ethanamine (step 2) (108 mg, 0.301 mmol) in ethyl acetate (5 ml) and triethylamine (0.084 ml, 0.603 mmol) at RT was treated dropwise with ethyl succinyl chloride (74.4 mg, 0.452 mmol) and the resulting suspension was stirred at RT for 30 minutes. The mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, dried over and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.15 mins; [M+H]+ 486.8, Method 2minLC_v003
Step 4: 4-(2-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)ethylamino)-4-oxobutanoic acid
Ethyl 4-(2-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)ethylamino)-4-oxobutanoate (step 3)(168 mg, 0.345 mmol) was dissolved in EtOH(3 ml). 2M Sodium hydroxide (0.345 ml, 0.690 mmol) was added and the solution stirred for 30 minutes at room temperature.
The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between EtOAc and 0.1M HCl solution. The organic layer was separated and washed with saturated brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to a volume of 5 ml. The suspension was filtered and washed with EtOAc to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.04 mins; [M+H]+ 459, Method 2minLC_v003

Example 12.1

7-(6-Oxo-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: 2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-6(5H)-one

To a stirrred suspension of 2-bromo-3-chloro-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-6(5H)-one (Intermediate J) (10 g, 38.1 mmol), p-tolylboronic acid (11.39 g, 84 mmol) in MeCN (400 ml) and water (100 ml) under N_2 supply, was added solid K_2CO_3 (fine mesh) (7.90 g, 57.1 mmol) followed by $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.337 g, 1.905 mmol). The yellow RM was heated to 80°C and was left stirring for 66 hours. The RM was allowed to cool slowly to RT and then placed in the fridge for 3-4 hours. The fine yellow needles were filtered off under suction and were washed with small quantity of acetonitrile, followed by water. After air drying for 10 min, the solid was transferred, dried *in vacuo* at 40ºC for 2 hours, to afford the title compound as fine crystalline needles;

LC-MS Rt = 1.24 mins; [M+H]+ 330.3, Method 2minLC_v003.

Step 2: Ethyl 7-(6-oxo-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

A yellow solution of 2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-6(5H)-one (step 1) (1.0 g, 3.04 mmol) and ethyl 7-bromoheptanoate (1.440 g, 6.07 mmol) in DMF (20 ml), under a nitrogen atmosphere, was treated with potassium carbonate (2.098 g, 15.18 mmol) and the resultant suspension was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (x2). The extracts were washed with water (x2) and brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under vacuum to a brown oil. The crude material was purified by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound as a pale solid;

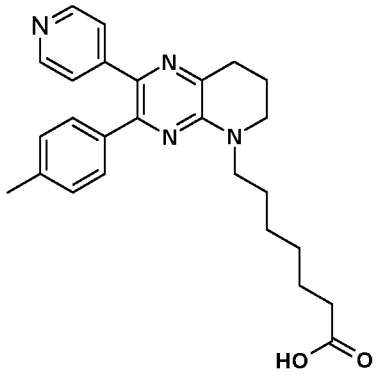
LC-MS Rt = 1.52 mins; [M+H]+ 486.5, Method 2minLC_v003.

Step 3: 7-(6-Oxo-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

A solution of ethyl 7-(6-oxo-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (550 mg, 1.133 mmol) in methanol (10 ml) was treated with 1M sodium hydroxide (3.40 ml, 3.40 mmol) and the resultant solution was stirred at 50°C for 1 hour. The solution was cooled to room

temperature and concentrated under vacuum. The residue was diluted with water, acidified to pH ~2 with 1N HCl, giving a white solid which was extracted with DCM (x3). The extracts were dried (MgSO4) and evaporated under vacuum to afford the title compound as a white solid;
LC-MS Rt = 1.28 mins; [M+H]+ 458, Method 2minLowpH
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.41-7.35 (4H, m), 7.39 – 7.30 (4H, m), 4.22 - 4.14 (2H, m), 3.24 (2H, t), 2.90 (2H,t), 2.40-2.29 (8H, m), 1.79-1.69 (2H, m), 1.68 -1.60 (2H, m), 1.48-1.35 (4H, m).

Example 13.1 7-(2-(Pyridin-4-yl)-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: Ethyl 7-(2-bromo-3-chloro-6-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate
A solution of 2-bromo-3-chloro-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-6-one (Intermediate J) (3.9 g, 14.86 mmol) and ethyl 7-bromoheptanoate (7.05 g, 29.7 mmol) in DMF (75 ml) under nitrogen was treated with potassium carbonate (10.27 g, 74.3 mmol) and the resultant solution was stirred at room temperature for 96 hours. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (x2). The combined organic extracts were washed with water, brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-60% EtOAc/iso-hexane 0-60% afforded the title compound;
LC-MS Rt =4.91 mins; [M+H]+ 418/420, Method 10minLC_v003.

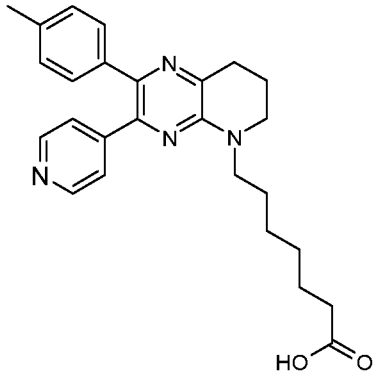
Step 2: Ethyl 7-(2-bromo-3-chloro-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate
A solution of ethyl 7-(2-bromo-3-chloro-6-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 1) (1.0 g, 2.388 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) under a nitrogen atmosphere at 0°C was treated slowly with 1M borane tetrahydrofuran complex (11.94 ml, 11.94 mmol) and the resultant solution was stirred at 0°C for 30 minutes and then allowed to warm to room temperature. The mixture was cooled to 0°C and treated with borane tetrahydrofuran complex borane (2.4 ml, 2.4 mmol). Once the addition was complete the mixture was stirred at

0°C for 30 minutes and then at RT. The mixture was cooled in ice and carefully treated with MeOH. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then evaporated under vacuum to give an oil which was purified by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS Rt =4.91 mins; [M+H]+ 418/420, Method 10minLC_v003.
Step 3: Ethyl 7-(3-chloro-2-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate
A mixture of ethyl 7-(2-bromo-3-chloro-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 2) (100 mg, 0.247 mmol) and potassium carbonate (102 mg, 0.741 mmol) in dioxane (2 ml) was degassed by bubbling nitrogen through (x3). $Pd(Ph_3P)_4$ (28.6 mg, 0.025 mmol) was added and the mixture was degassed by bubbling nitrogen through (x3). The mixture was heated at 150 °C for 2 hours using microwave irradiation. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (x2). The organics were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under vacuum to a pale oil. The crude was purified by chromatography on silica eluting with 20-100% EtOAc/iso-hexane to give the title compound as a clear oil;
LC-MS Rt =1.08 mins; [M+H]+ 403, Method 10minLC_v003.
Step 4: Ethyl 7-(2-(pyridin-4-yl)-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate
A mixture of ethyl 7-(3-chloro-2-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 3) (58 mg, 0.144 mmol), p-tolylboronic acid (39.1 mg, 0.288 mmol) and potassium carbonate (59.7 mg, 0.432 mmol) in dioxane (2 ml) was degassed by bubbling nitrogen through (x3). $Pd(Ph_3P)_4$ (33.3 mg, 0.029 mmol) was added and the mixture was degassed by bubbling nitrogen through (x3). The mixture was heated at 150 °C for 2 hours using microwave irradiation. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (x2). The combined extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 50-100% EtOAc in iso-hexane followed by 5-10% THF in DCM. The fractions were evaporated under vacuum and the residue was purified by ion exchange using a Isolute SCX-2 cartridge, loading and washing with methanol and eluting with 2M NH_3 in MeOH to afford the title compound;
LC-MS Rt =4.27 mins; [M+H]+ 459, Method 10minLC_v003.
Step 5: 7-(2-(Pyridin-4-yl)-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid
A solution of ethyl 7-(2-(pyridin-4-yl)-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 4)(65 mg, 0.142 mmol) in THF (3 ml) and water (1 ml) was treated with LiOH (33.9 mg, 1.417 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was concentrated under vacuum and the residue was diluted with water and washed with EtOAc (x2). The aqueous was acidified (1N HCl, pH ~5) and extracted with

EtOAc. The combined extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under vacuum to a yellow gum which was triturated with ether to afford the title compound;
LC-MS Rt =3.48 mins; [M+H]+ 431, Method 10minLC_v003.
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.41 (2 H, d), 7.42 (2 H, m), 7.30 (2 H, d), 7.12 (2 H, d), 3.69 (2 H, t), 3.50 (2 H, t), 3.01 (2 H, t), 2.39 - 2.29 (5 H, m), 2.11 (2 H, m), 1.71 - 1.60 (4 H, m), 1.43-1.35 (4H, m).

Example 13.2

7-(3-(Pyridin-4-yl)-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: Ethyl 7-(3-chloro-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate
A mixture of ethyl 7-(2-bromo-3-chloro-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (Example 13.1 step 2)(50 mg, 0.124 mmol), p-tolylboronic acid (16.80 mg, 0.124 mmol), potassium carbonate (51.2 mg, 0.371 mmol) in dioxane (2 ml) was degassed by bubbling nitrogen through (x3). $Pd(Ph_3P)_4$ (14.28 mg, 0.012 mmol) was added and the mixture was degassed by bubbling nitrogen through (x3).The reaction mixture was heated using microwave radiation at 150°C for 3 hours. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (x2). The organic extracts were combined and washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under vacuum. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 10-50% EtOAc in iso-hexane to afford a (3:1) mixture of ethyl 7-(3-chloro-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate and ethyl 7-(2-bromo-3-chloro-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (Example 13.1, step 2).
LC-MS Rt =6.05 mins; [M+H]+ 416/418, Method 10minLC_v003.
Step 2: Ethyl 7-(3-(pyridin-4-yl)-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

A (3:1) mixture of ethyl 7-(3-chloro-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (Example 13.2, step 1) (30 mg, 0.072 mmol) and ethyl 7-(2-bromo-3-chloro-7,8-

dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (Example 13.1, step 2)(10 mg, 0.025 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (39.4 mg, 0.192 mmol) and potassium carbonate (39.9 mg, 0.288 mmol) in dioxane (2 ml) was degassed by bubbling nitrogen through (x3). $Pd(Ph_3P)_4$ (22.22 mg, 0.019 mmol) was added and the mixture was degassed by bubbling nitrogen through (x3). The reaction mixture was heated using microwave radiation at 150°C for 2 hours. The mixture was diluted with water and extracted with EtOAc (x2). The combined extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under vacuum. The crude material was purified by ion exchange [Isolute SCX-2 washing with MeOH and eluting with 2M NH_3 in MeOH] to give a brown residue. The crude residue was purified by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc in iso-hexane followed by 10%MeOH/DCM to afford the title compound;

LC-MS Rt =1.18 mins; [M+H]+ 459, Method 2minLC_v003.

Step 3: 7-(3-(Pyridin-4-yl)-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

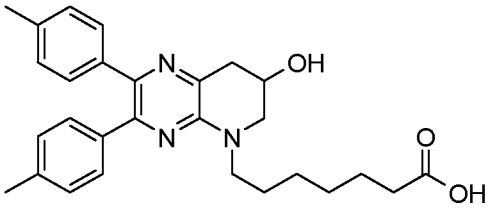
A solution of ethyl 7-(3-(pyridin-4-yl)-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 2) (15 mg, 0.033 mmol) in THF (2 ml) and water (1 ml) was treated with LiOH (7.83 mg, 0.327 mmol) and stirred at 70°C for 4 hours. The mixture was cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The residue was acidified (1N HCl, pH ~5) and extracted with DCM (x3). The combined extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and evaporated under vacuum to a yellow gum which was triturated with ether and dried under vacuum at 40 °C for 2.5 hours to afford the title compound;

LC-MS Rt =1.03 mins; [M+H]+ 431, Method 2minLC_v003.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.53 (2 H, d), 7.53 (2 H, d), 7.21 (2 H, d), 7.10 (2 H, d), 3.66 - 3.60 (2 H, m), 3.52 - 3.46 (2 H, m), 3.03 (2 H, t), 2.36 - 2.28 (5 H, m), 2.15 - 2.08 (2 H, m), 1.73 - 1.60 (4 H, m), 1.42 (4 H, m).

Examples 14.1 and 14.2

Enantiomer 1 and Enantiomer 2 of 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: Ethyl 7-(2,3-dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

To a solution of 2,3-dip-tolyl-5,6-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine (Example 8.2 step 1) (3.88g, 12.38 mmol) in DCE (70 ml) was added ethyl 7-oxoheptanoate (6.40 g, 37.1 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (10.4 g, 49.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was diluted with water (70 ml) and extracted with EtOAc (3 x 70 ml). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with EtOAc/iso-hexane, followed by further purification using reverse phase chromatography eluting with MeCN/water (0.1% TFA) to afford the title compound;

LC-MS Rt = 1.46 mins; [M+H]+ 470.5, Method 2minLC_v003.

Step 2: *rac*-Ethyl 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

A solution of 1M BH_3.THF in THF (3.66 ml, 3.66 mmol) was added dropwise to Ethyl 7-(2,3-dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 1) (1.145 g, 2.438 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then cooled to 0-5°C using an ice bath. The mixture was treated with 35% H_2O_2 (1.067 ml, 12.19 mmol) followed by 2M NaOH (6.10 ml, 12.19 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was washed with water (25 ml) and extracted with ethyl acetate (2 x 25 ml). The organic extracts were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and the filtrate concentrated *in vacuo* to give an orange oil. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with EtOAc/iso-hexane, followed by further purification by chromatography on silica eluting with DCM/MeOH to afford the title compound;

LC-MS Rt = 1.37mins; [M+H]+ 488.6, Method 2minLC_v003.

Step 3: Enantiomer 1 and Enantiomer 2 of ethyl 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

Chiral separation of *rac*-ethyl 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 2) using Supercritical Fluid Chromatography afforded the individual enantiomers:

Method Details:

Column:	Phenomenex LUX C2 250 x 10 mm, 5 um
Mobile phase:	45% methanol+0.1% DEA / 55% CO2
Flow:	10 ml/min

Detection: UV @ 220 nm
System: Berger Minigram SFC2
Column Temp: 35 deg C

First eluted peak; Rt = 3.73 mins: Enantiomer 1 of ethyl 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate LC-MS Rt = 1.31 mins; [M+H]+ 488.7, Method 2minLC_v003

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.33 (2H, m), 7.26-7.24 (2H, m), 7.09-7.07 (4H, m), 4.44 (1H, broad m), 4.17-4.11 (2H, m), 3.79-3.61 (2H, br m), 3.61 (1H, complex m), 3.43 (1H, complex m), 3.28 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.28 (2H, m), 2.01 (1H, br m), 1.70-1.51 (4H, m), 1.41 (4H, m), 1.27 (3H, m)

Second eluted peak; Rt = 4.71 mins: Enantiomer 2 of ethyl 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate LC-MS Rt = 1.32 mins; [M+H]+ 488.6, Method 2minLC_v003

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.34 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.09-7.06 (4H, m), 4.44 (1H, br m), 4.14 (2H, q), 3.78-3.61 (2H, complex m), 3.61 (1H, complex m), 3.43 (1H, complex m), 3.27 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.28 (2H, t), 2.02 (1H, br m), 1.74-1.53 (4H, m), 1.41 (4H, m), 1.27 (3H, t)

Example 14.1

Enantiomer 1 of 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

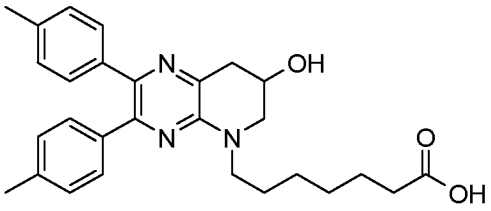
Enantiomer 1 of ethyl 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 3) (5.6 mg, 0.011 mmol) was dissolved in ethanol (0.5 ml) and 2M NaOH (0.023 ml, 0.046 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature overnight under an atmosphere of nitrogen. To the reaction mixture was added 2M HCl until the pH was below pH5. The volatile solvent was removed by distillation. To the residue was added water (10 ml) and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x10 ml). The organic extracts were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as an oil which was dried in a vacuum oven at 40°C overnight;

LC-MS Rt =1.15 mins; [M+H]+ 460.5, Method 2minLC_v003

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (2H, d), 7.15 (2H, d), 7.01-6.93 (4H, m), 4.33 (1H, br m), 3.66-3.54 (2H, m), 3.51 (1H, complex m), 3.43 (1H, complex m), 3.17 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.23 (2H, m), 1.63-1.52 (4H, m), 1.36-1.29 (4H, m)

Example 14.2

Enantiomer 2 of 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



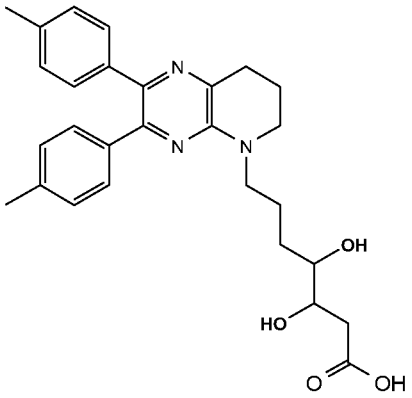
Enantiomer 2 of ethyl 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 3) (5.6 mg, 0.011 mmol) was dissolved in ethanol (0.5 ml) and 2M NaOH (0.023 ml, 0.046 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature overnight under an atmosphere of nitrogen. 2M NaOH (0.023 ml, 0.046 mmol) was added to the mixture and the reaction was left to stir for a further hour at room temperature under an atmosphere of nitrogen. To the reaction mixture was added 2M HCl until the pH was below pH5. The volatile solvent was removed by distillation. To the residue was added water (10 ml) and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x10 ml). The organic extracts were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as an oil which was dried in a vacuum oven at 40°C overnight;

LC-MS Rt =1.15 mins; [M+H]+ 460.4, Method 2minLC_v003

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.11-7.03 (4H, m), 4.42 (1H, br m), 3.77-3.62 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.32 (2H, m), 1.75-1.58 (4H, m), 1.48-1.35 (4H, m)

Example 15.1

***rac*-7-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)-3,4-dihydroxyheptanoic acid**



Step 1: (E)-Methyl 7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)hept-3-enoate

The title compound was prepared from 2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate E) analogously to (E)-Methyl 7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hept-3-enoate (Example 10.1 step 1and step 2).
LC-MS Rt = 1.32 mins; $[M+H]^+$ 457.4, Method 2minLC_v003.

Step 2: *rac*-Methyl 7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)-3,4-dihydroxyheptanoate

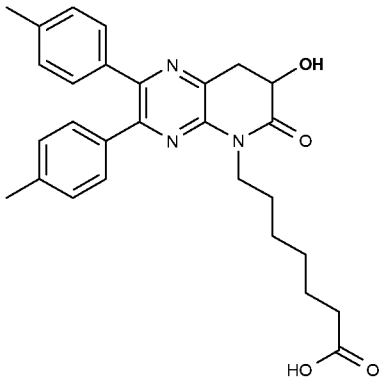
To methyltributylammonium chloride (141 mg, 0.597 mmol) (hygroscopic) in dichloromethane (5 ml) was added potassium permanganate (94 mg, 0.597 mmol) and the purple solution was stirred at room temperature for 45 minutes. The solution was cooled to 0ºC with an ice bath and a solution of (E)-methyl 7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)hept-3-enoate (Step 1) (160 mg, 0.351 mmol) in dichloromethane (1ml) was added dropwise. The solution was stirred at 0-5ºC for 2h. Sodium metabisulfite (500 mg, 2.63 mmol) in water (5ml) was added dropwise at 0-5ºC to the reaction mixture. The purple suspension turned to a white suspension after 15 minutes. The organic layer was separated from the suspension using a phase separator cartridge. The organic layer was evaporated to dryness. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS Rt = 1.12 mins; $[M+H]^+$ 490.5, Method 2minLC_v003.

Step 3: *rac*-7-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)-3,4-dihydroxyheptanoic *acid*

To *rac*-Methyl 7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)-3,4-dihydroxyheptanoate (Step 2) (30 mg, 0.061 mmol) in methanol (1 ml) was added 2M NaOH (0.061 ml, 0.123 mmol). The solution was stirred at room temperature for 3h. 2M HCl (0.061 ml) was added and the solution was evaporated to dryness. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-15% DCM / MeOH to afford the title compound;
LC-MS Rt = 1.04 mins; $[M+H]^+$ 476.5, Method 2minLC_v003.
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.23 (2H, d), 7.13 (2H, d), 7.08 (2H, d), 7.03 (2H, d), 3.32 (1H, obs m), 3.68 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.46 (2H, m), 2.89 (2H, t), 2.28 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.25 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.01 (2H, m), 1.76 (1H, br m), 1.59 (1H, br m), 1.47 (1H, br m), 1.29 (1H, br m).

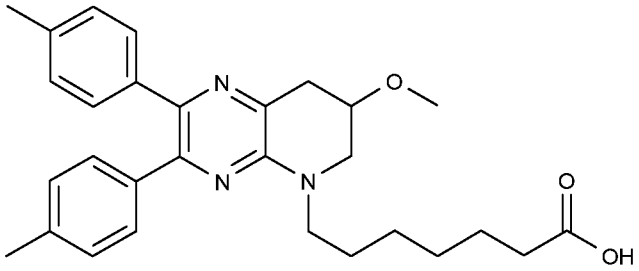
Example 16.1

7-(7-Hydroxy-6-oxo-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



To a solution of 7-(6-oxo-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid (Ex. 12.1) (100 mg, 0.219 mmol) in THF (2 ml), under a nitrogen atmosphere at -78°C, was treated dropwise with 1M lithium bis trimethylsilylamide in THF (0.5 ml, 0.500 mmol). Once the addition was complete, the mixture was stirred at -78°C for 1 hour before a solution of (+)-(8,8-dichlorocamphorylsulfonyl)oxaziridine (78 mg, 0.262 mmol) in THF (2 ml) was added. The resultant solution was stirred at -78°C for 60 minutes.The cooling was removed and the mixture allowed to warm to around -10 °C. The mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight. The mixture was cooled to -78°C, quenched with sat. NH_4Cl (3 ml) and allowed to slowly warm to room temperature. The yellow solution was diluted with water and extracted with EtOAc (x2). The aqueous layer (pH~9) was acidified to pH ~2 with 1M HCl and extracted with DCM (x2). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and evaporated under vacuum to give a yellow gum. The residue was purified by chromatography on silica eluting with 1% MeOH/DCM followed by 10% MeOH/DCM to afford the title compound;
LC-MS Rt = 0.84 mins; $[M+H]^+$ 474, Method 2minLowpH.
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (1H, d), 7.26 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.03 (4H, m), 4.44 (1H, m), 4.20 (1H, d), 4.02 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.24 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.43 -1.25 (4H, m).

Example 17.1a and 17.1b
Enantiomer 1 and Enantiomer 2 of 7-(7-Methoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid



Step 1: *rac*-Ethyl 7-(7-methoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate

rac-7-Methoxy-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate K) (80 mg, 0.232 mmol) in dry DCE (4 ml) at RT under nitrogen was treated with DIPEA (0.044 ml, 0.255 mmol) followed by ethyl 7-oxoheptanoate (80 mg, 0.463 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 10 minutes and treated with sodium triacetoxyborohydride (245 mg, 1.158 mmol). The mixture was heated at 60°C for 16 hours. A further portion of sodium triacetoxyborohydride (245 mg, 1.158 mmol) was added and the mixture was heated at 50°C for 3 days. After cooling to RT, the reaction mixture was diluted with DCM (50 ml) and washed with water (x2). The organic portion was isolated using a phase separating cartridge and the solvent was removed *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-20% EtOAc/iso-hexane afforded the title compound.

LCMS Rt 1.43mins MS m/z 502 [M+H]+ Method 2minLC_v003.

Step 2: *rac*-7-(7-Methoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid

rac-Ethyl 7-(7-methoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate (step 1) (139 mg, 0.277 mmol) in MeOH (3 ml) at RT was treated with 2M NaOH (416 μL, 0.831 mmol) and the mixture was stirred at RT for 4 hours. A further portion of 2M NaOH (416 μL, 0.831 mmol) was added the reaction mixture was stirred at RT overnight. The organic solvent was removed *in vacuo* and the resulting aqueous portion was diluted with water (20 ml). The pH was adjusted to pH1 using 2M HCl and the mixture was extracted with DCM (x3). The combined organic extracts were isolated using a phase separating cartridge and the solvent was removed *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-30% EtOAc/iso-hexane followed by 10% MeOH in EtOAc afforded the title compound;

LCMS: Rt 1.30mins MS m/z 474/475 [M+H]+ Method 2minLowpH.

Chiral separation of the mixture using Supercritical Fluid Chromatography afforded the individual enantiomers:

METHOD DETAILS:

Column: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um

Mobile phase: 25% methanol / 75% CO2
Flow: 10 ml/min
Column temperature: 35 ºC
Detection: UV @ 220 nm
System: Berger Minigram SFC2

Example 17.1a

First eluted peak; R.t= 3.51 mins Enantiomer 1 of 7-(7-methoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid
LCMS: Rt 1.29mins MS m/z 474 [M+H]+; Method 2minLowpH
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.32 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.06 (4H, m), 3.91 (1H, m), 3.74-3.62 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.43 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.29 (2H, m), 1.70-1.55(4H, m), 1.41 (4H, m).

Example 17.1b

Second eluted peak; R.t= 4.69 mins Enantiomer 2 of 7-(7-methoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid
LCMS: Rt 1.29mins MS m/z 474 [M+H]+; Method 2minLowpH
1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.32 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.06 (4H, m), 3.91 (1H, m), 3.73-3.62 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.43 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.29 (2H, m), 1.71-1.55 (4H, m), 1.40 (4H, m)

Preparation of Intermediate Compounds

Intermediate A

2,3-Diphenyl-[1,8]naphthyridine

A suspension comprising 2-amino-pyridine-3-carbaldehyde (5 g, 40.9 mmol) and deoxybenzoin (8.03 g, 40.9 mmol) in piperidine (4.46 ml, 45.0 mmol) was heated at 120ºC overnight. The resulting solution was partitioned between DCM (200 ml) and water (200 ml). The organic layer was separated and washed with water (2 x 150 ml), brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane to afford the title product as a yellow solid;
LC-MS Rt = 1.41 mins; $[M+H]^+$ 283.1, Method 2minLC_v002.
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (1H, dd), 8.56 (2H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.44 (2H, m), 7.34 (8H, m).

Intermediate B

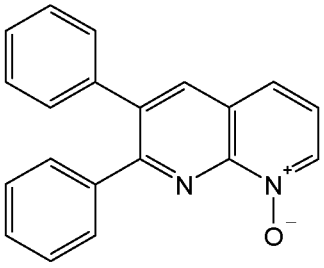
6,7-Diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridine

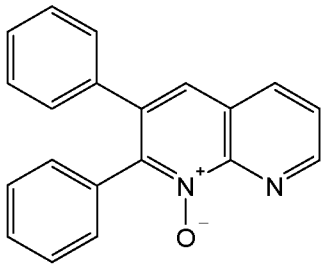
A solution of 2,3-diphenyl-[1,8]naphthyridine (Intermediate A) (2 g, 7.08 mmol) in EtOH (50 ml) was purged with N_2 and 10% palladium on carbon (0.754 g, 0.708 mmol) was added. The reaction mixture was placed under an atmosphere of hydrogen overnight. The mixture was filtered through Celite® (filter material) and the catalyst was washed with EtOAc (400 ml). The filtrate was concentrated *in vacuo* to yield the title compound as an off white solid;

LC-MS: Rt = 1.33 mins; $[M+H_2O]^+$ =303.3, Method 2minLC_v001

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.3 (9H, m), 7.1 (2H, m), 6.7 (1H, s), 3.4 (2H, m), 2.7 (2H, t), 1.8 (2H, m)

Intermediates C





A solution of 2,3-diphenyl-[1,8]naphthyridine (Intermediate A) (5.3 g, 18.77 mmol) in DCM (60 ml) was treated with hydrogen peroxide (6.58 ml, 75 mmol) and methyltrioxorhenium(VII) (0.468 g, 1.878 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was partitioned between DCM (250 ml) and water (250 ml) and the organic portion was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting yellow foam was dried *in vacuo* at 40ºC overnight to afford a mixture of the title compounds. This mixture was used crude without further purification;

LC-MS 2 peaks: Rt = 1.31 mins, 18%, $[M+H]^+$ 299.2; Rt =1.36 mins, 82%, $[M+H]^+$ 299.2, Method 2minLC_v002.

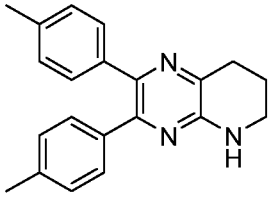
Intermediate D

2,3-Diphenylpyrido[3,2-b]pyrazine

A solution of benzil (45.7 g, 217 mmol) and pyridine-2,3-diamine (23.7 g, 217 mmol) in methanol (514 ml) and acetic acid (57ml) was heated at 160°C for 10 mins using microwave radiation. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. To the crude residue in methanol (510 ml) was added activated charcoal (25 g) and the suspension was stirred at 60°C for 1h. The suspension was filtered hot, cooled and then was stirred in an ice bath. The solid was filtered, washed with cold methanol (50 ml) and dried *in vacuo* at 40°C overnight to afford the title compound as pale brown crystals.
LC-MS Rt =1.07 mins; [M+H]+ 284, Method A

Intermediate E

2,3-Dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine

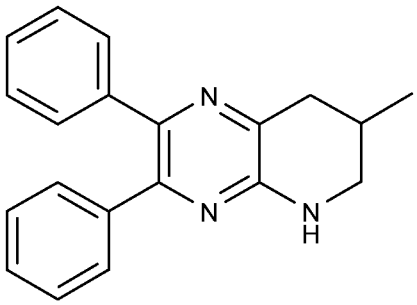


Step 1: 2,3-Dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine
A solution of 1,2-dip-tolylethane-1,2-dione (commercially available)(175 g, 733 mmol) and pyridine-2,3-diamine (80 g, 733 mmol) in EtOH (1609 ml) and AcOH (179 ml) was heated to reflux (bath at 85 °C) for 1.5 h. The mixture was allowed to cool and concentrated *in vacuo*. The crude material was dissolved in DCM (500 ml) and filtered through silica to remove baseline impurities. The silica was washed with EtOAc (2 L). The combined filtrate layers were concentrated *in vacuo* to give a brown solid. The material was triturated in 1:1 TBME/heptane (300 ml). The solid was removed by filtration and washed with 1:1 TBME/heptane (200 ml) before drying at RT over 2 days to afford the title compound as an AcOH salt (1 eq).
HPLC (Agilent 1200), Rt 5.37 min, Method B.
Step 2: 2,3-Dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine
A solution of 2,3-dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine (step 1)(181 g, 487 mmol) in EtOH/THF (1:2, 2100 ml) was treated with 10% palladium on carbon (30 g, 28.8 mmol) and the reaction mixture was placed under 0.1 bar of hydrogen at RT. After 2 days and 4 days respectively, additional batches of 10% palladium on carbon (10 g, 9.6 mmol, twice) were added along with Et_3N (85 ml, 706 mmol, twice). After 7 days in total, the reaction mixture was filtered through Hyflo (filter material) and washed through with THF (2.5 L in portions). The filtrate was concentrated *in vacuo* to give a green/yellow solid. The solid was triturated with 1:1 TBME/heptane (500 ml)

and filtered. The solid was washed with 1:1 TBME/heptane (200 ml) to give a pale yellow solid which was dried overnight to afford the title compound;
HPLC (Agilent 1200), Rt 4.73 min, Method B.

Intermediate EA

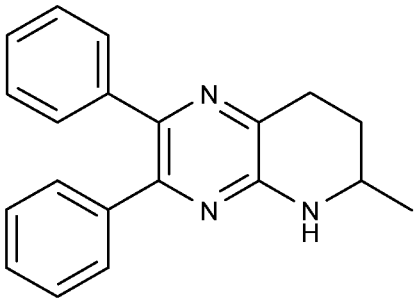
7-Methyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine



The title compound was prepared from 5-methyl-pyridine-2,3-diamine and benzil analogously to Intermediate E;
LC-MS Rt =1.21 mins; [M+H]+ 302, Method 2minLC_v003

Intermediate EB

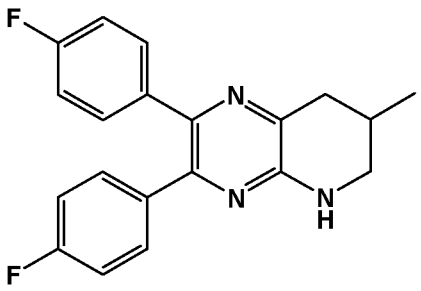
6-Methyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine



The title compound was prepared from 6-methyl-pyridine-2,3-diamine benzil analogously to Intermediate E;
LC-MS Rt =1.12 mins; [M+H]+ 302, Method 2minLC_v003

Intermediate EC

2,3-bis(4-Fluorophenyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine



The title compound was prepared from 5-methylpyridine-2,3-diamine and 1,2-bis(4-fluorophenyl)ethane-1,2-dione analogously to Intermediate E;
LC-MS Rt =1.15 mins; [M+H]+ 338, Method 2minLC_v003.

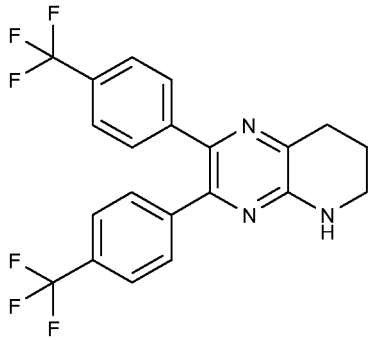
Intermediate ED

2,3-Bis(4-fluorophenyl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine

The title compound was prepared from 6-methylpyridine-2,3-diamine and 1,2-bis(4-fluorophenyl)ethane-1,2-dione analogously to Intermediate E;
LC-MS Rt =1.17 mins; [M+H]+ 338, Method 2minLC_v003.

Intermediate EE

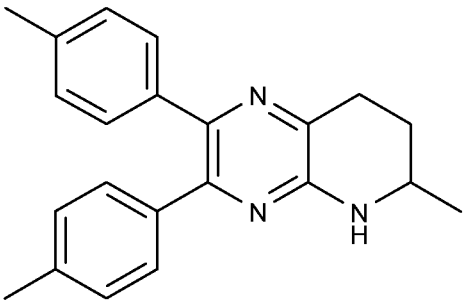
2,3-Bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine



The title compound was prepared from 1,2-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethane-1,2-dione (this may be prepared according to the procedure of Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17(21), 5825-5830) and pyridine-2,3-diamine analogously to Intermediate E;
LC-MS Rt =1.39mins; [M+H]+ 424, Method 2minLC_v003.

Intermediate EF

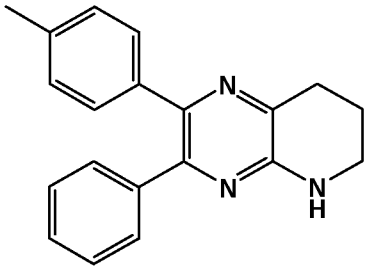
6-Methyl-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine



The title compound was prepared analogously to Intermediate E by replacing pyridine-2,3-diamine with 6-methyl-pyridine-2,3-diamine;
LC-MS Rt =1.17 mins; [M+H]+ 330, Method 2minLC_v003

Intermediate F

3-Phenyl-2-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine



Step 1: Pyrido[3,2-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione

A stirred suspension of 2,3-diaminopyridine (75 g, 687 mmol) in diethyl oxalate (291 ml, 2131 mmol) under N_2 was heated to 120 ℃. After 1 h, the ethanol was distilled off the reaction mixture and the temperature was elevated to 160 ℃ for a further 2 hours. The reaction mixture was allowed to cool to RTand diluted with diethyl ether (200 ml). The resulting suspension was stirred for 1 hour and the solid was isolated by filtration and dried in a vacuum oven. The solid was suspended in ethanol (500 ml) and sonicated for 1 hour. The suspension was filtered and dried (vacuum oven overnight) to afford the title compound;
LCMS: Rt 0.29 mins MS m/z 164 [M+H]+; Method 2minLC_v003
Step 2: 2,3-Dichloropyrido[3,2-b]pyrazine

$POCl_3$ (57.1 ml, 613 mmol) was added to pyrido[3,2-b]pyrazine-2,3(1H,4H)-dione (step 1) (20 g, 123 mmol) and the suspension was heated at 110 °C for 8 hours. After cooling to RT, the reaction mixture was added dropwise to stirred water at RT, cooling with ice, if necessary. The aqueous phase was basified by addition of a cooled solution of sat. $NaHCO_3$ (~ 4 L). The aqueous portion was extracted with EtOAc (2 x 2.5 L) and the combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford a solid. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 5%-70% EtOAc in iso-hexane to afford the title compound as a yellow solid;

LCMS: Rt 0.53 mins MS m/z 200 [M+H]+; Method 2minLC_30_v003

Step 3: 2-Chloro-3-phenylpyrido[2,3-b]pyrazine

2,3-Dichloropyrido[2,3-b]pyrazine (step 2) (500 mg, 2.5 mmol) in dry dioxane (10ml), under nitrogen was treated with phenylboronic acid (305 mg, 2.5 mmol), potassium carbonate (691 mg, 5 mmol) in water (0.5 ml) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (144 mg, 0.125 mmol). The resulting mixture was heated using microwave radiation at 100°C for 1 hour. After cooling to RT, the mixture was diluted with water (100 ml) and extracted with DCM (x3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-30% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound as a solid;

LCMS: Rt 1.03 mins MS m/z 242/244 [M+H]+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.2 (1H, m), 8.6 (1H, dd), 8.0 (1H, m), 7.9 (2H, m), 7.6 (3H, m)

Step 4: 3-Phenyl-2-p-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine

2-Chloro-3-phenylpyrido[2,3-b]pyrazine (step 3) (175 mg, 0.724 mmol) in dry dioxane (4 ml) under nitrogen was treated with p-tolylboronic acid (108 mg, 0.797 mmol), potassium carbonate (200 mg, 1.448 mmol) in water (0.5ml) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (41.8 mg, 0.036 mmol). The resulting mixture was heated using microwave radiation at 150°C for 1 hour. After cooling to RT, the mixture was diluted with water (100 ml) and extracted with DCM (x3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and filtered. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-30% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound as a yellow solid;

LCMS; Rt 1.19 mins MS m/z 298 [M+H]+; Method 2minLC_v003

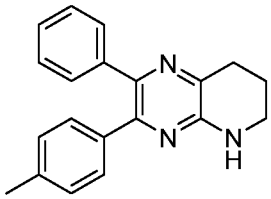
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.2 (1H, m), 8.6 (1H, dd), 7.9 (1H, m), 7.55 (2H, d), 7.4 (5H, m) 7.2 (2H, d), 2.3 (3H, s).

Step 5: **3**-Phenyl-2-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine

3-Phenyl-2-p-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine (step 4) (179 mg, 0.602 mmol) under nitrogen in dry MeOH (5ml) was treated with ammonium formate (190 mg, 3.01 mmol) and 10% palladium on carbon (64.1 mg, 0.060 mmol). The resulting mixture was heated at reflux for 16 hours. After cooling to RT, the mixture was filtered through Celite® (filter material) and the catalyst was washed with MeOH and MeOH/DCM (1:1). The filtrate was concentrated *in vacuo* and dissolved in DCM (50ml). The solution was washed with water (x2) and brine (x1). The resulting organic portion was passed through a phase separating column and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
LCMS; Rt 1.08 mins MS m/z 303 [M+H]+ Method 2minLC_v003

Intermediate FA

2-Phenyl-3-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine

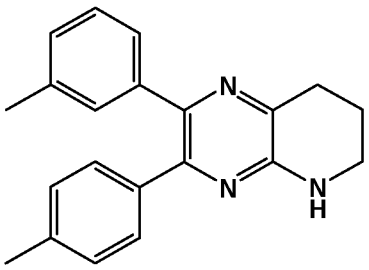


Step 1: 2-Chloro-3-p-tolyl-pyrido[2,3-b]pyrazine
A mixture of 2,3-dichloropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate F step 2) (5 g, 25 mmol), p-tolylboronic acid (4.08 g, 30.0 mmol), tricyclohexylphosphine (1.682 g, 6.00 mmol), and cesium carbonate (16.29 g, 50.0 mmol) in dry dioxane (60ml) was degassed by bubbling nitrogen through (x3). Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (2.289 g, 2.5 mmol) was added and the reaction mixture was degassed by bubbling nitrogen through (x3). The resulting mixture was stirred at 70 °C for 16 hours and at room temperature for 2 days. The mixture was diluted with water and EtOAc and filtered through Celite®(filter material). The phases were separated and the aqueous extracted with EtOAc The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo.* The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-2% THF/DCM to give a mixture of the mono and bis arylated products. The materials were re-purified by chromatography on silica eluting with 0-2% THF/DCM] to afford the title compound;
LCMS; Rt 1.13 mins MS m/z 256/258 [M+H]+ Method 2minLC_v003
Step 2: 2-Phenyl-3-p-tolyl-pyrido[2,3-b]pyrazine
A mixture of 2-chloro-3-p-tolyl-pyrido[2,3-b]pyrazine (800 mg, 3.13 mmol), phenylboronic acid (572 mg, 4.69 mmol) and K_2CO_3 (1297 mg, 9.39 mmol) in dioxane (10 ml) was degassed by

bubbling nitrogen through (x3). $PdCl_2$(dppf) (229 mg, 0.313 mmol) was added and the reaction mixture was degassed by bubbling nitrogen through (x3). The resulting mixture was heated using microwave radiation at 150 °C for 2 hours. $PdCl_2$(dppf) (229 mg, 0.313 mmol) was added and the mixture was heated using microwave radiation at 150 °C for 2 hours. After cooling to RT, the mixture was diluted with water and EtOAc, and filtered through Celite® (filter material). The phases were separated and the aqueous extracted with EtOAc The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo.* The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 2-5% THF/DCM to give a contaminated gum. The material was re-purified by chromatography on silica eluting with 0-60% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LCMS; Rt 3.93 mins MS m/z 298 [M+H]+ Method 10minLC_v003
Step 3: 2-Phenyl-3-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine
2-Phenyl-3-p-tolyl-pyrido[2,3-b]pyrazine (1.07 g, 3.60 mmol) under nitrogen in dry MeOH (10 ml) was treated with ammonium formate (2.269 g, 36.0 mmol) and 10% palladium hydroxide on carbon (200 mg, 0.142 mmol) . The resulting mixture was heated at reflux for 1 hour. After cooling to RT, the mixture was filtered through Celite® (filter material) and the catalyst was washed with MeOH followed by DCM. The filtrate was concentrated *in vacuo* to yield a solid which was triturated with MeOH. The resulting solid was dried under vacuum to afford the title compound;
LCMS; Rt 1.04 mins MS m/z 302 [M+H]+ Method 2minLC_v003

Intermediate FB

2-m-Tolyl-3-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine

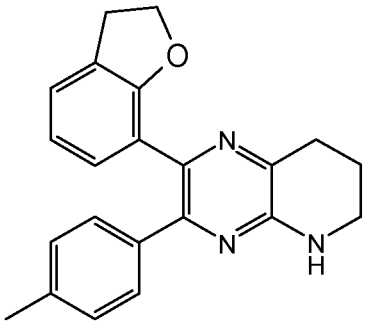
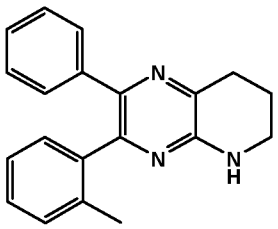
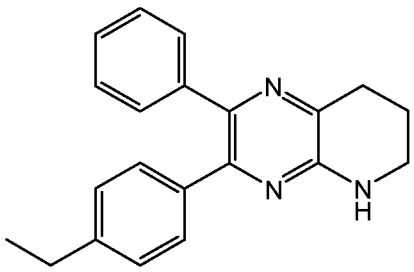


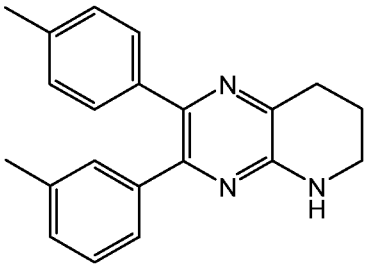
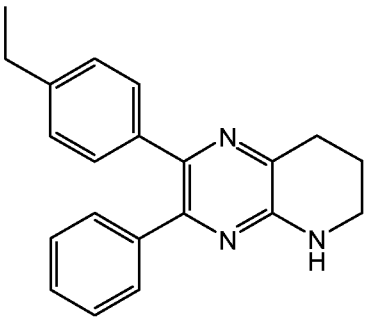
The title compound was prepared analogously to Intermediate FA by replacing phenyl boronic acid with m-tolylboronic acid;

LCMS; Rt 1.10 mins MS m/z 316 [M+H]+ Method 2minLC_v003 ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.2 (3H, m), 7.05 - 7.0 (5H, br m), 6.9 (1H, m), 3.35 (2H, m), 2.9 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.95 (2H, m).

The intermediates of the following table (Table 9) were prepared analogously to Intermediate F from 2,3-dichloropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate F step 2) and the appropriate boronic acid

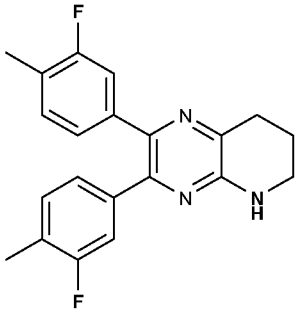
Table 9

Int.	Structure	Name	[M+H]$^+$/NMR
FC		2-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine	LC-MS Rt =1.03 mins; [M+H]+ 344, Method 2minLC_v003.
FD		2-phenyl-3-o-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine	LC-MS Rt =1.02 mins; [M+H]+ 302, Method 2minLC_v003.
FE		3-(4-ethylphenyl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine	LC-MS Rt =1.12 mins; [M+H]+ 316, Method 2minLC_v003.

FF		3-m-tolyl-2-p-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine	LC-MS Rt =1.09 mins; [M+H]+ 316, Method 2minLC_v003.
FG		2-(4-ethylphenyl)-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine	LC-MS Rt =1.12 mins; [M+H]+ 316, Method 2minLC_v003.

Intermediate G

2,3-bis(3-Fluoro-4-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine



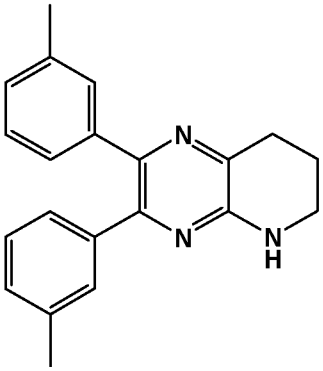
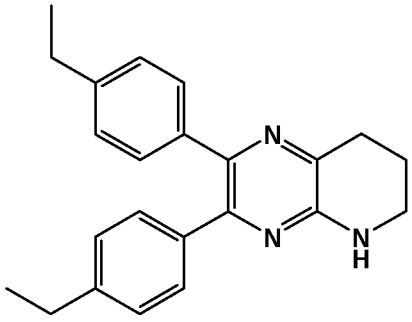
Step 1: 2,3-bis(3-Fluoro-4-methylphenyl)pyrido[2,3-b]pyrazine

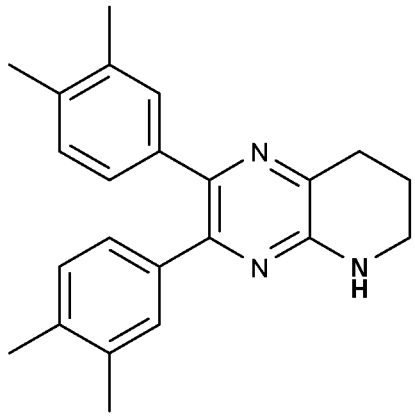
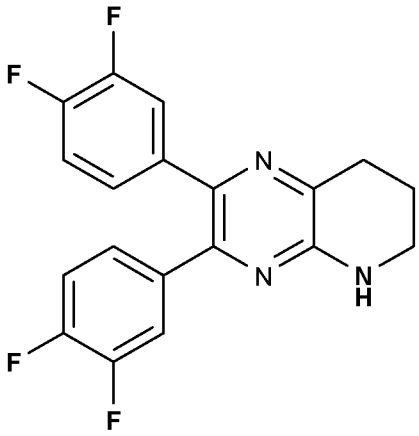
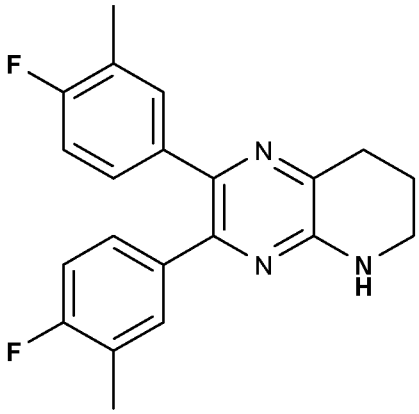
A slurry of 2,3-Dichloropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate F step 2) (500 mg, 2.500 mmol), 3-fluoro-4-methylphenylboronic acid (847 mg, 5.50 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (173 mg, 0.150 mmol) and potassium carbonate (1520 mg, 11.00 mmol) in dioxane (20 ml) was degassed by bubbling nitrogen through (x3). The reaction mixture was heated using microwave radiation under nitrogen at 150 °C for 4h. The resulting mixture was partitioned between EtOAc and water. The organic portion was separated, dried (sodium sulphate), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-3% THF in DCM to afford the title compound;
LCMS; Rt 1.28 mins MS m/z 348 [M+H]+ Method 2minLC_v003

Step 2: 2,3-bis(3-Fluoro-4-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine
To $Pd(OH)_2$ (20% on carbon, 50% water wet) (30 mg, 0.214 mmol) and ammonium formate (557 mg, 8.84 mmol) was added a solution of 2,3-bis(3-fluoro-4-methylphenyl)pyrido[2,3-b]pyrazine (step 1)(307 mg, 0.884 mmol) in MeOH (3 ml) and the reaction mixture was heated to reflux for 5h. A further portion of $Pd(OH)_2$ (20% on carbon, 50% water wet) (30 mg, 0.214 mmol) was added and the mixture was heated to reflux for 6h. The reaction mixture was filtered through Celite® (filter material) and washed with MeOH and EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow solid;
LCMS; Rt 1.07 mins MS m/z 352 [M+H]+ Method 2minLC_v003

The intermediates of the following table (Table 10) were prepared analogously to Intermediate G from 2,3-dichloropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate F step 2) and the appropriate boronic acid.

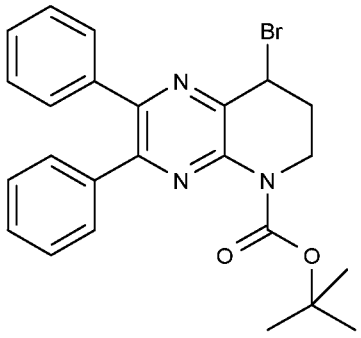
Table 10

Int.	Structure	Name	$[M+H]^+$/NMR
GA		2,3-dim-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine	LC-MS Rt =1.15 mins; [M+H]+ 316, Method 2minLC_v003.
GB		2,3-bis(4-ethylphenyl) -5,6,7,8-tetrahydro pyrido[2,3-b]pyrazine	LC-MS Rt =1.29 mins; [M+H]+ 343, Method 2minLC_v003.

GC		2,3-bis(3,4-dimethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[2,3-b]pyrazine	LC-MS Rt =1.21 mins; [M+H]+ 344/345, Method 2minLC_v003.
GD		2,3-bis(3,4-difluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[2,3-b]pyrazine	LC-MS Rt =1.04 mins; [M+H]+ 360, Method 2minLC_30_v003.
GE		2,3-bis(4-fluoro-3-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[2,3-b]pyrazine	LC-MS Rt =1.16 mins; [M+H]+ 352/353, Method 2minLC_v003.

Intermediate H

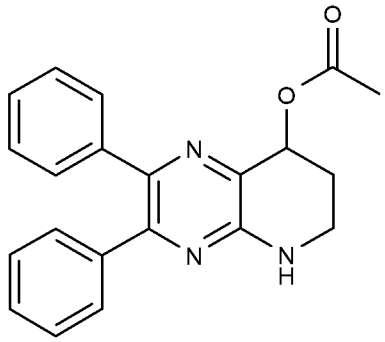
tert-Butyl 8-bromo-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate



Step 1: tert-Butyl 2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate
2,3-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine (Example 4.1 step 1)(5 g, 17.40 mmol) in THF (75 ml) was treated with di-tert-butyl dicarbonate (4.85 ml, 20.88 mmol) and DMAP (0.425 g, 3.48 mmol) and stirred for 5h at RT. A further 0.2 equivalents of DMAP was added and the mixture was stirred for 5 days at RT. The mixture was added to water and extracted with EtOAc (x2). The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The product was washed with 0.1M HCl and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.43 mins; [M+H]+ 389, Method 2minLC_v003.
Step 2: tert-Butyl 8-bromo-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate
To a stirred solution of tert-Butyl 2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (step 1)(25 g, 64.5 mmol) in carbon tetrachloride (645 ml) at RT under N_2 was added NBS (13.78 g, 77 mmol) followed directly by lauroyl peroxide (0.257 g, 0.645 mmol) and the solution was heated at 60°C for 4 h 15 mins. The mixture was filtered through filter paper and the filtrate was washed with sat. $NaHCO_3$ (300 ml), 2 M Na_2SO_3 (300 ml) and sat. brine (300 ml). The solution was dried over $MgSO_4$ and filtered, washing $MgSO_4$ bed with DCM (100 ml). The solvent was removed *in vacuo*. The crude product was dissolved in diethyl ether (300 ml) and was allowed to stand at RT and placed in a fridge overnight. The resulting crystalline solid was isolated by decanting off the mother liquors. The crystals were washed with diethyl ether to afford the title compound. Further product was obtained by chromatography of the mother liquors eluting with iso-hexane/EtOAc to afford the title product;
LC-MS Rt =1.50 mins; [M+H]+ 468, Method 2minLC_v003.

Intermediate HA

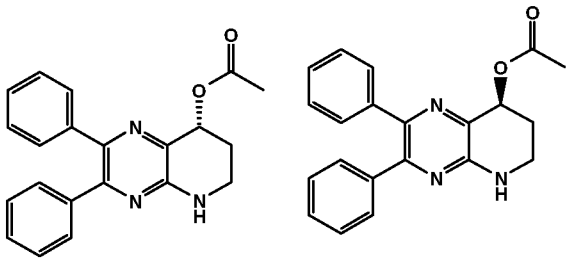
2,3-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate



Step 1: tert-Butyl 8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate
To a solution of tert-butyl 8-bromo-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (Intermediate H) (200 mg, 0.429 mmol) in DCM (8 ml) was added silver acetate (143 mg, 0.858 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight under an atmosphere of nitogen. The mixture was filtered through Celite® (filter material) and washed with DCM (20ml). The filtrate was then concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.54 mins; [M+H]+ 446, Method 2minLC_v003.
Step 2: 2,3-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate
A solution of tert-butyl 8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (Step 1) (190 mg, 0.426 mmol) in 4M HCl in dioxane (dry) (2.665 ml, 10.66 mmol) was left to stir at room temperature for 1 hour, under an atmosphere of nitrogen.The mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by chromatography on silica eluting with EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.32 mins; [M+H]+ 346, Method 2minLC_v003.

Intermediates HBR and HBS

(R)-2,3-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate (Intermediate HBR) and (S)-2,3-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate (Intermediate HBS)



(R) **(S)**

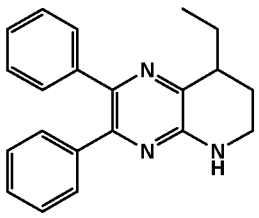
Step 1: (R)-tert-Butyl 8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate and (S)-tert-Butyl 8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate
tert-Butyl 8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (Intermediate HA step 1) was purified by SFC under the conditions detailed below to afford the following compounds:

Column:	Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 um
Mobile phase:	10% isopropanol / 90% CO2
Flow:	10 ml/min
Detection:	UV @ 220 nm

First Eluted Peak: Rt 4.36 mins: (R)-tert-Butyl 8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate
Second Eluted Peak: Rt 6.76 min (S)-tert-Butyl 8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate
Step 2: (R)-2,3-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate and (S)-2,3-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate
A solution of (R)-tert-butyl 8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (62 mg, 0.139 mmol) in 4M HCl in dioxane (1.252 ml, 5.01 mmol) was left to stir under an atmosphere of nitrogen for 1 hour. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to afford (R)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate (Intermediate HBR) which was used without further purification.
LC-MS Rt =0.94 mins; [M+H]+ 346, Method 2minLC_v003.
Similarly, (S)-2,3-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate (Intermediate HBS) was prepared from (S)-tert-Butyl 8-acetoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate;
LC-MS Rt =0.94 mins; [M+H]+ 346, Method 2minLC_v003.

Intermediate HC

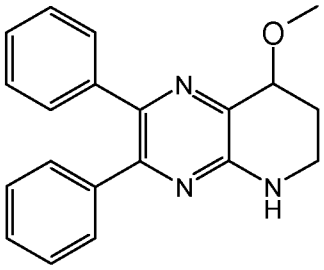
***rac*- 8-Ethyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine**



To a mixture comprising tert-butyl 8-bromo-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (Intermediate H) (200 mg, 0.429 mmol) and silver nitrate (0.728 mg, 4.29 µmol) in diethyl ether (4 ml) under nitrogen at RT was added 1M ethylmagnesium bromide in THF (0.557 ml, 0.557 mmol). The reaction mixture was left to stir at RT for 3h under an atmosphere of nitrogen. The mixture was poured into a saturated ammonium chloride solution (10 ml) and extracted with EtOAc (2x10 ml). The organic extracts were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-30% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.15 mins; [M+H]+ 316, Method 2minLC_v003.
Other analogues of this intermediate for example, 8-cyclopropyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine, 8-isopropyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine and 8-methyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine were prepared using a similar method to Intermediate HC by replacing ethylmagnesium bromide with the appropriate alkyl or cycloalkyl magnesium bromide analogue.

Intermediate HD

8-Methoxy-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine

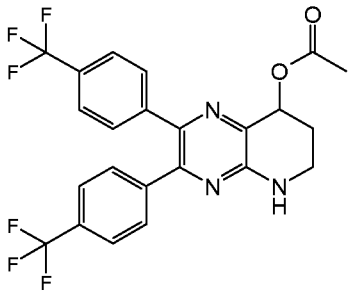


Step 1: tert-Butyl 8-methoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate
To a solution of tert-butyl 8-bromo-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (Intermediate H) (200 mg, 0.429 mmol) in dry MeOH (8 ml, 198 mmol) was added silver carbonate (237 mg, 0.858 mmol). The mixture was stirred at RT for 2.5 hours under nitrogen and then filtered through Celite® (filter material) washing through with methanol (25 ml). The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.45 mins; [M+H]+ 418, Method 2minLC_v003.
Step 2: 8-Methoxy-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine

The title compound was prepared from tert-butyl 8-methoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (step 1) analogously to 2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate (Intermediate HBR, step 2);
LC-MS Rt =1.17 mins; [M+H]+ 318, Method 2minLC_v003.

Intermediate HE

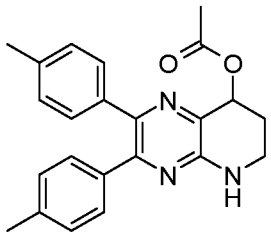
2,3-bis(4-(Trifluoromethyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate



The title compound is prepared analogously to Intermediate H by replacing 2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,2-b]pyrazine (Example 4.1 step 1) with 2,3-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate EE);
LC-MS Rt =1.40 mins; [M+H]+ 482, Method 2minLC_v003.

Intermediate HF

***rac*-2,3-Dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate**



Step 1: tert-Butyl 2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate

To di-tert-butyl dicarbonate (1.104 ml, 4.76 mmol) in THF (50 ml) was added 2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate E) (1 g, 3.17 mmol) followed by 4-dimethylaminopyridine (0.039 g, 0.317 mmol). The suspension was stirred at room temperature for 48 hours. The solvent was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane to afford the title compound;

LC-MS Rt =1.49 mins; [M+H]+ 416.3, Method 2minLC_v003.

Step 2: *rac*-tert-Butyl 8-bromo-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate

To a stirred solution of tert-butyl 2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (step1) (530 mg, 1.275 mmol) in chloroform (10 ml) was added N-bromosuccinimide (272 mg, 1.531 mmol) followed by lauroyl peroxide (50.8 mg, 0.128 mmol) and the mixture was heated to reflux for 1 hour. The solvent was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane to afford the title compound which was used directly into the next step

Step 3: *rac*-tert-Butyl 8-acetoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate

To rac-tert-butyl 8-bromo-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (step 2) (220 mg, 0.445 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added silver acetate (149 mg, 0.890 mmol. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was filtered through Celite® (filter material) and washed with DCM (20 ml). The filtrate was then concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-50% EtOAc in iso-hexane to afford the title compound

LC-MS Rt =1.61 mins; [M+H]+ 475.3, Method 2minLC_v003.

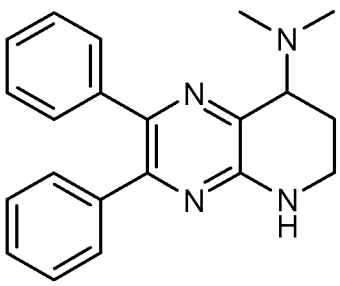
Step 4: 2,3-Dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate

To rac-tert-Butyl 8-acetoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (step 3)(110 mg, 0.232 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added trifluoroacetic acid (0.089 ml, 1.161 mmol). The solution was stirred at room temperature for 4hrs. To the reaction mixture was added a saturated aqueous sodium carbonate (2 ml) and the mixture was vigorously stirred for 10 minutes. The organic layer was separated and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

LC-MS Rt =1.60 mins; [M+H]+ 374.6, Method 2minLC_v003.

Intermediate HG

N,N-Dimethyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-amine



Step 1: tert-Butyl 8-(dimethylamino)-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate

To a solution of tert-butyl 8-bromo-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (Intermediate H) (500 mg, 1.072 mmol) in ethanol (10 ml) was added 40% dimethylamine in water (0.407 ml, 3.22 mmol) and the mixture was left to stir under an atmosphere of nitrogen overnight. The solvent was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with EtOAc in iso-hexane to affore the title compound;

LC-MS Rt =1.13 mins; [M+H]+ 431, Method 2minLC_v003.

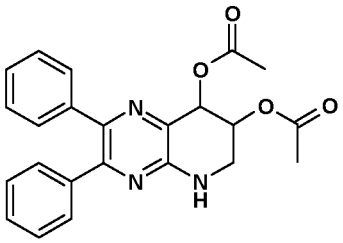
Step 2: N,N-Dimethyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-amine

The title compound was prepared from tert-butyl 8-(dimethylamino)-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (step 1) analogously to 2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-8-yl acetate (Intermediate HA step 2);

LC-MS Rt =0.93 mins; [M+H]+ 331, Method 2minLC_v003.

Intermediate I

***rac*-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate**



Step 1: tert-Butyl 2,3-diphenylpyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate

A solution of tert-Butyl 8-bromo-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (Intermediate H) (5g, 10.72 mmol) in DCM (250 ml) was treated with DBU (1.939 ml, 12.87 mmol) and was stirred at RT under an atmosphere of nitrogen overnight. The solvent was removed *in vacuo*. The resulting crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-20% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;

LC-MS Rt =1.45 mins; [M+H]+ 386, Method 2minLC_v003.

Step 2: *rac*-tert-butyl 7,8-dihydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate

To a solution of tributylmethylammonium chloride (728 mg, 3.09 mmol) in DCM (10ml) was added potassium permanganate (488 mg, 3.09 mmol) portionwise over 10 minutes at room temperature. The reaction mixture was allowed to stir under an atmosphere of nitrogen for 30 minutes. The mixture was cooled down to 0°C and treated dropwise with a solution of tert-butyl 2,3-diphenylpyrido[2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (step 1)(700 mg, 1.816 mmol) in DCM (8 ml). The reaction was then left to stir for a further 2 hours at 0-5°C under an atmosphere of nitrogen. A solution of sodium bisulfite (1134 mg, 10.90 mmol) in water (9 ml) was added dropwise at 0-5°C to the reaction mixture. The mixture was filtered through Celite® (filter material) and washed with DCM (20 ml) and water (10 ml). The organic layer was separated and concentrated *in vacuo* to give a foamy solid. The crude material was purified by chromatography on silica eluting with 0-90% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.19 mins; [M+H]+ 420, Method 2minLC_v003.

Step 3: *rac*-5-(tert-Butoxycarbonyl)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate

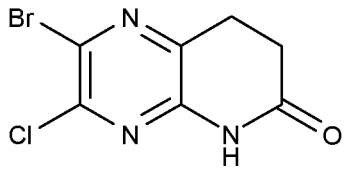
A mixture comprising the *rac*-tert-butyl 7,8-dihydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido [2,3-b]pyrazine-5(6H)-carboxylate (step 2) (230 mg, 0.548 mmol), acetic anhydride (155 µl, 1.645 mmol) and pyridine (1064 µl, 13.16 mmol) was stirred at RT under an atmosphere of nitrogen overnight. After standing at RT for 2 days, the mixture was diluted with saturated sodium bicarbonate and extracted with DCM (2x 20 ml). The organic extracts were combined and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica eluting with 20-100% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.39 mins; [M+H]+ 504, Method 2minLC_v003.

Step 4: rac-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate

A solution of *rac*-5-(tert-butoxycarbonyl)-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine-7,8-diyl diacetate (step 3) (190 mg, 0.377 mmol) in 4M HCl in dioxane (2 ml, 8.00 mmol) was stirred at RT for 30 mins. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in saturated sodium bicarbonate and extracted with EtOAc (2x 20 ml). The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica eluting with 0-70% EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS Rt =1.21 mins; [M+H]+ 404, Method 2minLC_v003.

Intermediate J

2-Bromo-3-chloro-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-6-one



Step 1: 3,5-Dibromo-6-chloro-pyrazin-2-ylamine

A solution of 6-chloropyrazin-2-amine (2 g, 15.44 mmol) and NBS (13.7 g, 77 mmol) in $CHCl_3$ (100 ml) was heated at reflux for 20 hours. The resulting mixture was purified by chromatography on silica eluting with DCM. The relevant fractions were concentrated *in vacuo* and the crude product was dissolved in EtOAc (~100 ml), washed with 10 % sodium thiosulfate (2 x 100 ml), brine, dried ($MgSO_4$) and were concentrated *in vacuo* to afford the title compound; ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 5.4-5.0 (2H, br s).

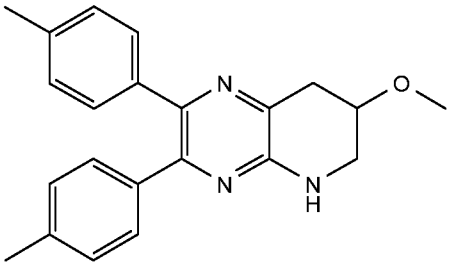
Step 2: 2-Bromo-3-chloro-7,8-dihydro-5H-pyrido[2,3-b]pyrazin-6-one

A mixture comprising 3,5-dibromo-6-chloropyrazin-2-amine (step 1) (1.0 g, 3.48 mmol) and bistriphenylphosphinepalladium(II)chloride (0.122 g, 0.174 mmol) in THF (15 ml) under nitrogen was treated with (3-ethoxy-3-oxopropyl)zinc(II) bromide 0.5 M in THF (15.31 ml, 7.66 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. A further portion of (3-ethoxy-3-oxopropyl)zinc(II) bromide 0.5 M in THF (7.5 mL, 3.8 mmol) was added and stirring continued for 1.5 hours. More (3-ethoxy-3-oxopropyl)zinc(II) bromide 0.5 M in THF (3.8 mL, 1.9 mmol) was added and the mixture was stirred at RT for 65 hours. The mixture was diluted with water (10 ml) and concentrated *in vacuo.* The residue was diluted with EtOAc (100 ml) the emulsion was filtered through Celite® (filter material). The phases were separated and the aqueous portion was extracted with EtOAc (50 ml). The combined organic extracts were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with EtOAc (~10 ml) to afford the title compound as yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.15 (1H, br s), 3.1-3.0, (2H, m), 2.75-2.65 (2H, m).

Intermediate K

***rac*-7-Methoxy-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine**



Step 1: 7-Chloro-2,3-dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine

The title compound was prepared from 1,2-dip-tolylethane-1,2-dione and 5-chloro-pyridine-2,3-diamine analogously to 2,3-dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine (Intermediate E step 1). Acetic acid is not used in this reaction.

Step 2: 7-Methoxy-2,3-dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine

A mixture comprising 7-chloro-2,3-dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine (836 mg, 2.417 mmol) in dry MeOH (10ml) and DCM (5ml) bubbled through with nitrogen was treated portionwise with sodium (278 mg, 12.09 mmol). The resulting mixture was heated at reflux overnight. A further portion of sodium (278 mg, 12.09 mmol) was added and refluxing continued overnight. After cooling to RT, the solvent was removed *in vacuo* and the resulting residue was added to water. The mixture was extracted with DCM (x3) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica eluting with 10-40%EtOAc/iso-hexane afforded the title compound;

LCMS: Rt 1.31mins MS m/z 342 [M+H]+ Method 2minLC_v003

Step 3: *rac*-7-Methoxy-2,3-dip-tolyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazine

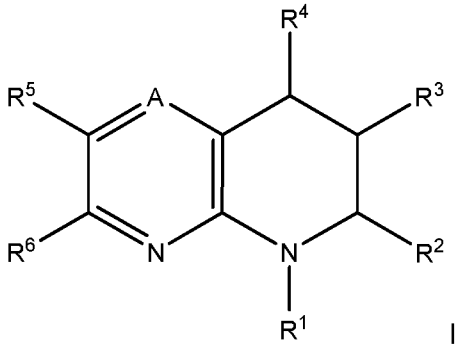
7-Methoxy-2,3-dip-tolylpyrido[2,3-b]pyrazine (94 mg, 0.275 mmol) in dry MeOH (4 ml), under nitrogen was treated with 10% Pd on Carbon (58.6 mg, 0.056 mmol). The suspension was stirred at RT under an atmosphere of hydrogen for 32 hours. The resulting mixture was loaded onto a 2.5 g Celite® column using MeOH and was flushed with 1:1 MeOH:DCM. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (30 ml) and washed with water (x2). The organic portion was isolated and the solvent was removed *in vacuo* to afford the title compound;

LCMS Rt 1.12mins MS m/z 346 [M+H]+ Method 2minLC_v003

From the foregoing it will be appreciated that, although specific embodiments of the invention have been described herein for purposes of illustration, various modifications may be made without deviating from the spirit and scope of the invention. Accordingly, the invention is not limited except as by the appended claims.

Consistory Clauses

Embodiment 1. A compound represented by Formula I



I

and a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is N or CR';

R' is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; or

R^1 is -X-Y; or

R^1 is -W-R^7-X-Y; or

R^1 is –$S(O)_2$-W-X-Y; or

R^1 is –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; or

R^2 is -X-Y; or

R^2 is -W-R^7-X-Y; or

R^2 is –$S(O)_2$-W-X-Y;

R^2 is –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

wherein either R^1 or R^2 must be -X-Y, -W-R^7-X-Y, –$S(O)_2$-W-X-Y; or –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^3 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl;

R^4 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl;

R^5 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more

halogen atoms; C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^6 is C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

W is C_1-C_8 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_8 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is carboxy, alkoxycarbonyl, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$;

q is 0, 1 or 2;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O, S, NH or not present;

Z is independently OH, aryl, O-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 3 to 14 membered heterocyclyl, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

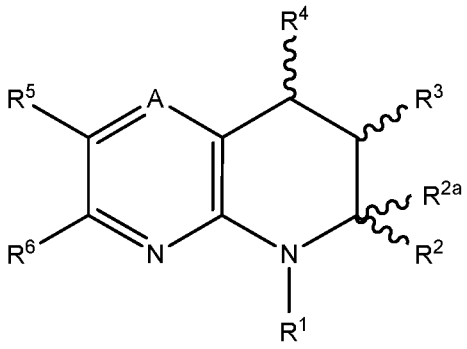
R^{18} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or $C(O)C_1$-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally

substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_1$-C_6 alkyl or $C(O)N(C_1$-C_6 alkyl$)_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S; $S(O)_2$-aryl; $S(O)_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and $C(O)OC_1$-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Embodiment 2. A compound represented by Formula Ia



Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is N or CR';

R' is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; or

R^1 is -X-Y; or

R^1 is -W-R^7-X-Y; or

R^1 is $–S(O)_2$-W-X-Y; or

R^1 is $–S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; or

R^2 is -X-Y; or

R^2 is -W-R^7-X-Y; or

R^2 is $–S(O)_2$-W-X-Y;

R^2 is $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

wherein either R^1 or R^2 is -X-Y, -W-R^7-X-Y, $-S(O)_2$-W-X-Y; or $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^{2a} is hydrogen;

R^2 and R^{2a} taken together are oxo;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^5 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^6 is C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

W is C_1-C_8 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_8 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is carboxy, alkoxycarbonyl, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$;

q is 0, 1 or 2;

R^7 is a divalent moiety represented by -O-, -NHC(O)-, -CH_2=CH_2-, -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O, S, NH or not present;

Z is independently OH, aryl, O-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 3 to 14 membered heterocyclyl, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

R^{18} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or C(O)C_1-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, $C(O)NH_2$, C(O)NHC_1-C_6 alkyl or C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S; $S(O)_2$-aryl; $S(O)_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Embodiment 3. The compound according to embodiment 1 or 2, wherein

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, or OR'; or R^1 is -X-Y; or R^1 is -W-R^7-X-Y; or R^1 is –$S(O)_2$-X-Y or R^2 is –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, or OR'; R^2 is -X-Y; or R^2 is -W-R^7-X-Y; or R^2 is –$S(O)_2$-X-Y; R^2 is –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^{2a} is H; or

R^2 and R^{2a} together are oxo;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

wherein either R^1 or R^2 is -X-Y, -W-R^7-X-Y, –$S(O)_2$-W-X-Y; or –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$;

q is 2;

R' is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O; and

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl.

Embodiment 4. The compound according to any of the preceding embodiment, wherein

R^1 is -X-Y; or -W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, or OR';

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$;

q is 2;

R' is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O; and

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl.

Embodiment 5. The compound according to any of the preceding embodiment, wherein

R^1 is -X-Y; or -W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH; and

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O.

Embodiment 6. The compound according to any of the preceding embodiment, wherein

R^1 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, -$(CH_2)_m$-C(O)OR", or -$(CH_2)_m$-R^7-$(CH_2)_n$- C(O)OR";

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

n is 0, 1, 2 or 3;

R" is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O;

Embodiment 7. The compound according to any of the preceding embodiment, wherein

R^1 is -$(CH_2)_m$-C(O)OR", or -$(CH_2)_m$-R^7-$(CH_2)_n$- C(O)OR";

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

n is 0, 1, 2 or 3;

R" is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O.

Embodiment 8. The compound according to any of the preceding embodiment, wherein

R^1 is -$(CH_2)_m$-C(O)OR";

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8; and

R" is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

Embodiment 9. The compound according to any of the preceding embodiment, wherein

R^1 is -$(CH_2)_m$-C(O)OR";

R^2 is H;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R" is H; and

m is 4, 5 or 6.

Embodiment 10. The compound according to embodiment 1 or 2, wherein

R^1 is X-Y;

R^2 is H, or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

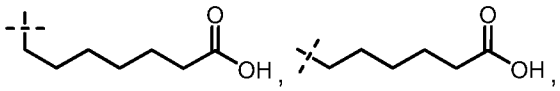
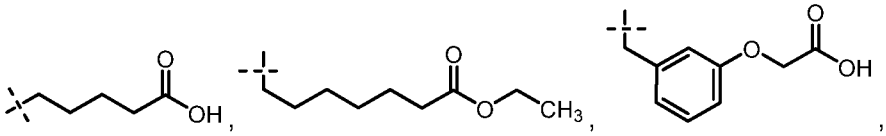
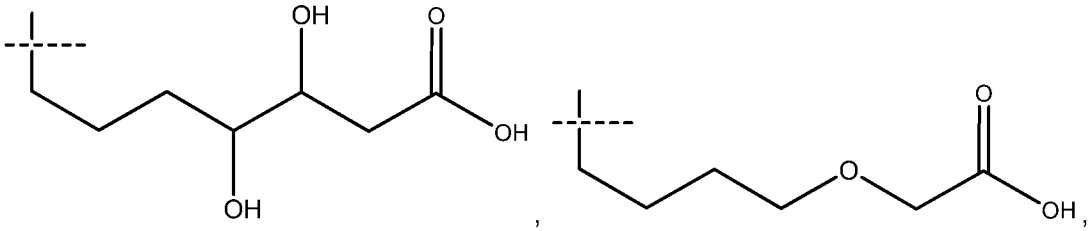
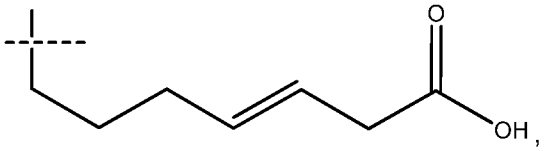
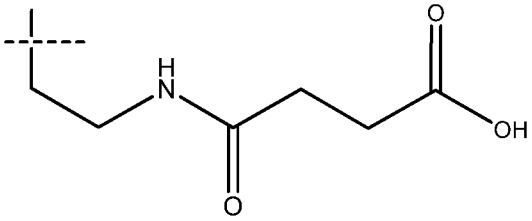
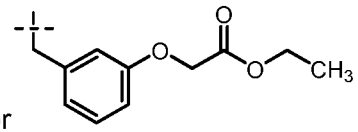
R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

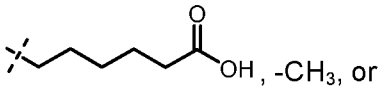
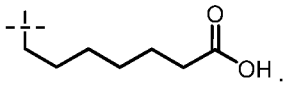
X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, -C(O)OR^x, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl; and

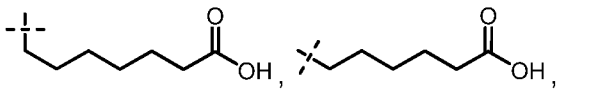
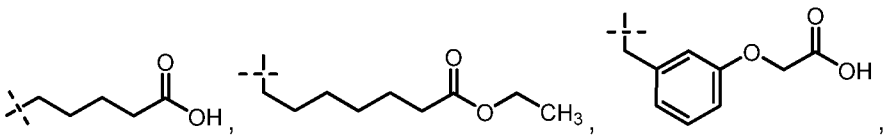
q is 2.

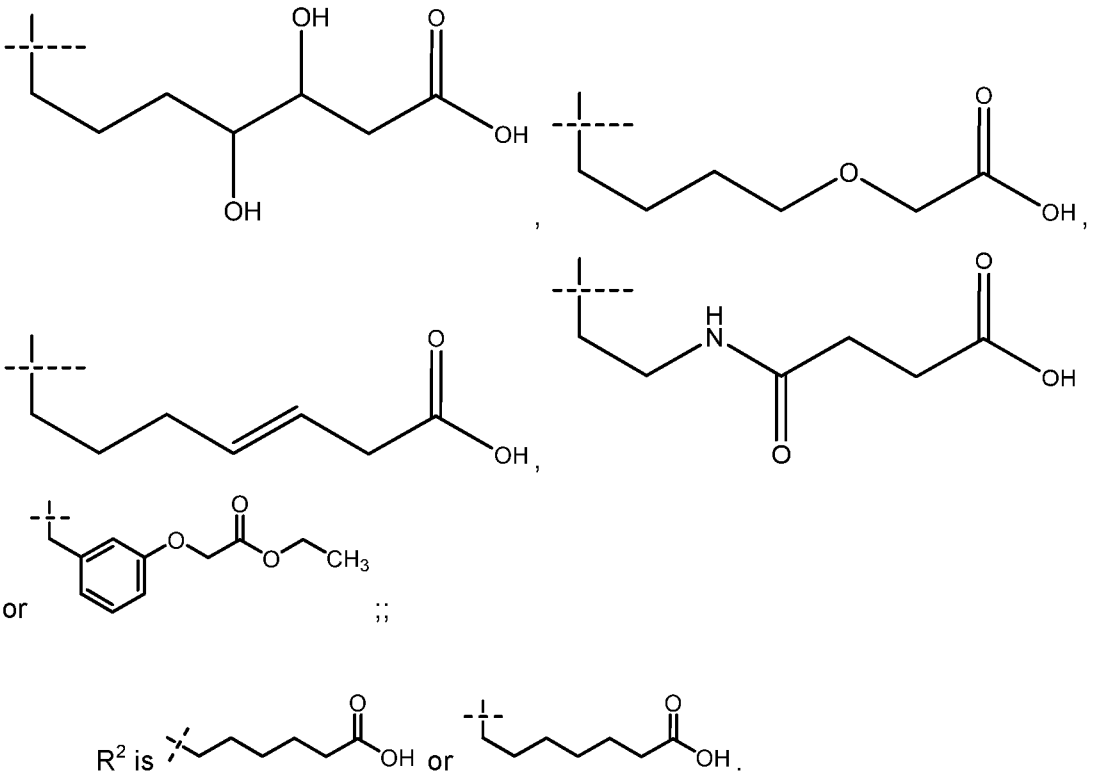
Embodiment 11. The compound according to embodiment 1 or 2, wherein

R^1 is  ,  ,  , ,  ,  ,  ; and

R^2 is H,  , $-CH_3$, or  .

Embodiment 12. The compound according to embodiment 1 or 2, wherein

R^1 is H, $-CH_3$,  ,  ,



Embodiment 12.1. The compound according to claim 2, wherein

R^2 and R^{2a} together are oxo.

R^1 is X-Y;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, -C(O)OR^x, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl; and

q is 2.

Embodiment 13. The compound according to any of the preceding embodiment, wherein

R^5 is C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents; and

R^6 is C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 14. The compound according to any of the preceding embodiment, wherein

R^5 is C_6-C_{14} aryl; -5 to 6 membered heteroaryl, or -5 to 6 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents; and

R^6 is C_6-C_{14} aryl; -5 to 6 membered heteroaryl, -5 to 6 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 15. The compound according to any of the preceding embodiment, wherein

R^5 is phenyl; 2-pyridyl, 3-pyridyl, or 4-pyridyl, and

R^6 is phenyl; 2-pyridyl, 3-pyridyl, or 4-pyridyl,

wherein the phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, and 4-pyridyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 16. The compound according to embodiments 1 to 14, wherein

R^5 is phenyl optionally substitued by OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; $NR^{19}R^{21}$; $C(O)OR^{19}$; $C(O)R^{19}$; SR^{19}; OR^{19}; CN; NO_2; or halogen; and

R^6 is phenyl optionally substituted by OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, or halogen.

Embodiment 17. The compound according to embodiments 1 to 14 or 16, wherein

R^5 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; or halogen; and

R^6 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; or halogen.

Embodiment 18. The compound according to embodiments 1 to 14 or 16-17, wherein

R^5 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, halogen or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

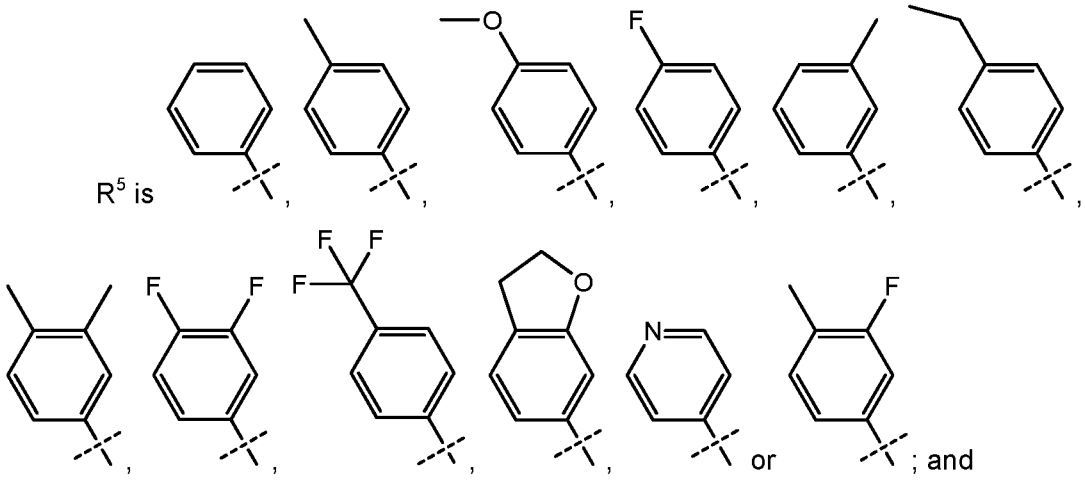
R^6 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, halogen or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

Embodiment 19. The compound according to embodiments 1 to 14 or 16-18, wherein

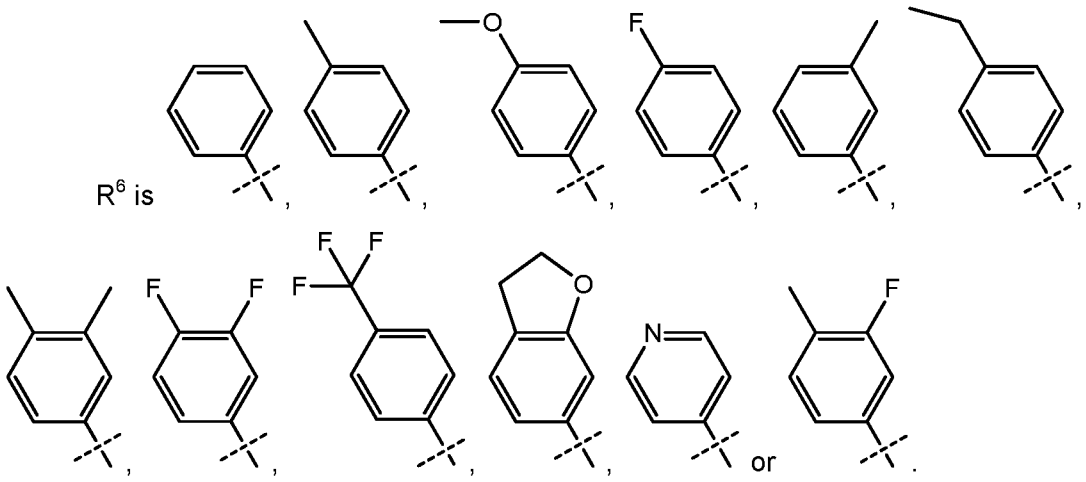
R^5 is phenyl optionally substituted by methyl, trifluoromethyl, methoxy or halogen; and

R^6 is phenyl optionally substituted by methyl, trifluoromethyl, methoxy or halogen.

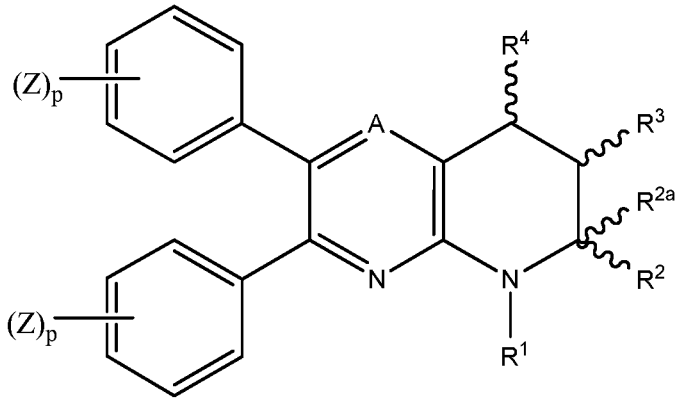
Embodiment 20. The compound according to embodiments 1 to 13, wherein

R^5 is 

or ; and



Embodiment 21. The compound according to embodiment 1 or 2, represented by Formula IIa



IIa

wherein,

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, or OR'; or R^1 is -X-Y; or R^1 is -W-R^7-X-Y; or R^1 is –$S(O)_2$-X-Y or R^2 is –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; or

R^2 is -X-Y; or

R^2 is -W-R^7-X-Y; or

R^2 is –$S(O)_2$-W-X-Y;

R^2 is –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

wherein either R^1 or R^2 is -X-Y, -W-R^7-X-Y, –$S(O)_2$-W-X-Y; or –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^{2a} is hydrogen;

R^2 and R^{2a} taken together are oxo;

wherein either R^1 or R^2 is -X-Y, -W-R^7-X-Y, –$S(O)_2$-W-X-Y; or –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

q is 2;

R' is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^7 is a divalent moiety represented by -O-, -NHC(O)-, -CH_2=CH_2-, -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O, S, NH or not present; and

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl.

Embodiment 22. The compound according to embodiment 21, wherein

R^1 is -X-Y; or -W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, oxo or OR';

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

W is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$;

q is 2;

p is 0, 1, 2, 3, or 4;

R' is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

R^7 is a divalent moiety represented by -O-, -NHC(O)-, -CH_2=CH_2-, -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O, S, NH or not present.

Embodiment 23. The compound according to embodiment 21 or 22, wherein

R^1 is -X-Y; or -W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

W is C_1-C_6alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_6alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH;

p is 0, 1 or 2; and

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O.

Embodiment 24. The compound according to embodiment 21 to 23, wherein

R^1 is -$(CH_2)_m$-C(O)OR", or -$(CH_2)_m$-R^7-$(CH_2)_n$- C(O)OR";

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

n is 0, 1, 2 or 3;

p is 0, 1 or 2;

R" is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

R^7 is a divalent moiety represented by -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O;

Embodiment 25. The compound according to embodiment 21 to 24, wherein

R^1 is $-(CH_2)_m-C(O)OR''$, or $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR''$;

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

n is 0, 1, 2 or 3;

p is 0, 1 or 2;

R'' is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

R^7 is a divalent moiety represented by -phenyl-D-; or -pyridyl-D-, wherein D is O.

Embodiment 26. The compound according to embodiment 21 to 25, wherein

R^1 is $-(CH_2)_m-C(O)OR''$;

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

p is 0, 1 or 2; and

R'' is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

Embodiment 27. The compound according to embodiment 21 to 26, wherein

R^1 is $-(CH_2)_m-C(O)OR''$;

R^2 is H;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

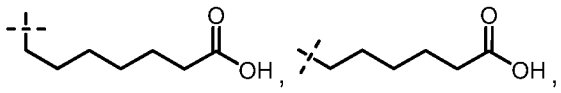
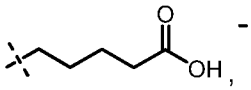
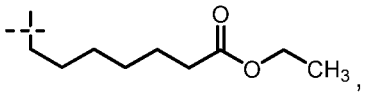
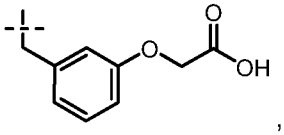
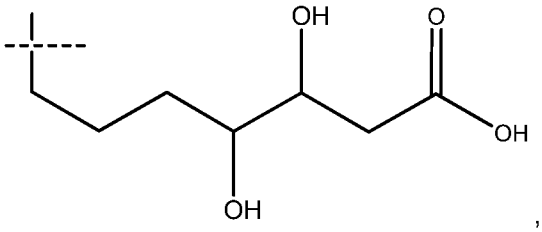
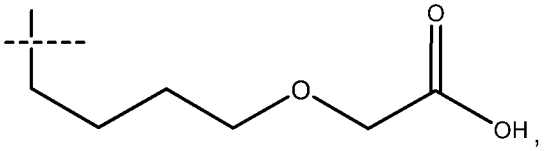
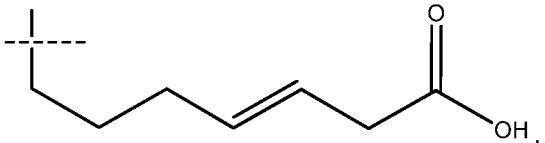
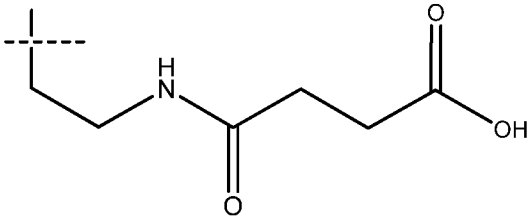
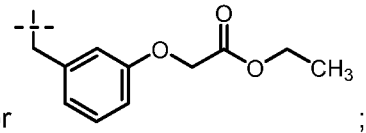
R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R'' is H;

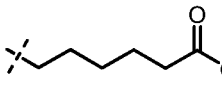
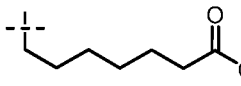
m is 4, 5 or 6; and

p is 0 or 1.

Embodiment 28. The compound according to embodiment 21 to 27, wherein

R^1 is  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

or ;

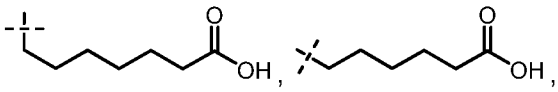
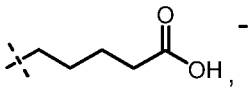
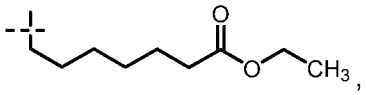
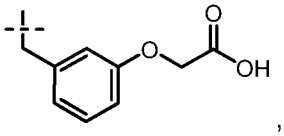
R^2 is H,  , $-CH_3$, or  ;

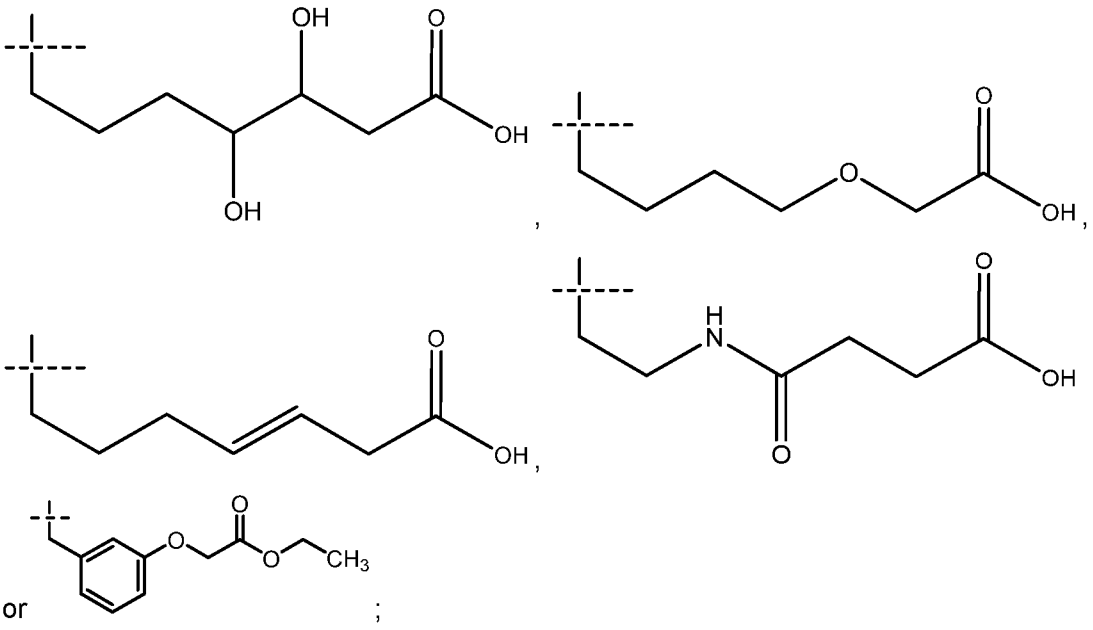
R" is H;

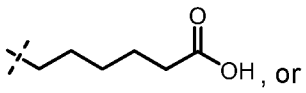
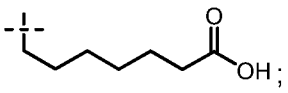
m is 4, 5 or 6; and

p is 0 or 1.

Embodiment 29. The compound according to embodiment 21 to 27, wherein

R^1 is H, $-CH_3$, R^1 is  , ,  ,  ,  ,



R^2 is  , or  ;

R" is H;

m is 4, 5 or 6; and

p is 0 or 1.

Embodiment 29.1. The compound according to claim 21, wherein

R^2 and R^{2a} together are oxo.

R^1 is X-Y;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms,;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl; and

q is 2.

Embodiment 29. The compound according to any proceeding embodiment, wherein

R^3 and R^4 are independently H, OH, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_6 cycloalky, cyano or halogen.

Embodiment 30. The compound according to any proceeding embodiment, wherein

R^3 and R^4 are independently H, OH, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_5 cycloalkyl, or halogen.

Embodiment 31. The compound according to any proceeding embodiment, wherein

R^3 and R^4 are independently H, OH, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, cyclopropyl, fluorine, bromine or chlorine.

Embodiment 32. The compound according to any proceeding embodiment, wherein

Z is independently OH, C_6-aryl, O-C_6-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 4 to 6 membered heterocyclyl, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

R^{18} is H or C_1-C_4 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_4 alkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 4- to 6-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_4 alkyl and $C(O)C_1$-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or $C(O)C_1$-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_1$-C_6 alkyl or $C(O)N(C_1$-C_6 alkyl$)_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 6-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 6-membered heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S; $S(O)_2$-aryl; $S(O)_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more

OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Embodiment 33. The compound according to any proceeding embodiment, wherein

Z is independently OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, or halogen;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_4 alkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; or C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, wherein all alkyls are optionally substituted with halogens.

Embodiment 34. The compound according to any proceeding embodiment, wherein

Z is independently OH, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, OR^{19}, CN, or halogen;

R^{19} is H; C_1-C_4 alkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; or C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, wherein all alkyl are optionally substituted with halogens.

Embodiment 35. The compound according to any proceeding embodiment, wherein

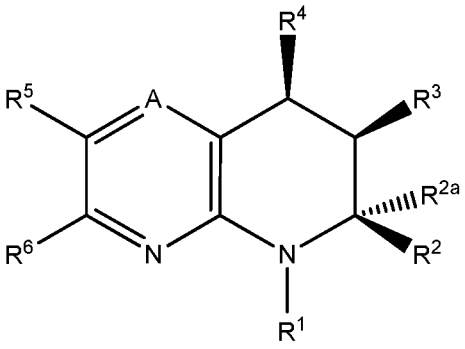
Z is independently, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy or halogen;

Embodiment 36. The compound according to any proceeding embodiment, wherein A is N.

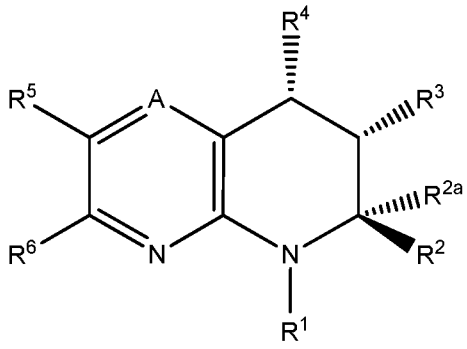
Embodiment 37. The compound according to embodiment 1 to 35, wherein A is CR'.

Embodiment 38. The compound according to embodiment 37, wherein R' is H.

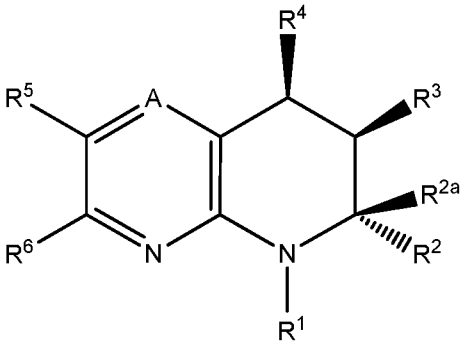
Embodiment 39. The compound according to embodiment 2 to 38, wherein formula Ia has the following stereochemistry:



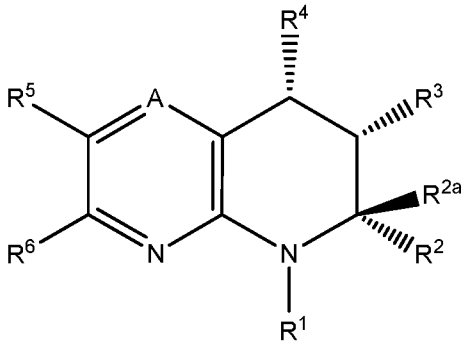
Ia',



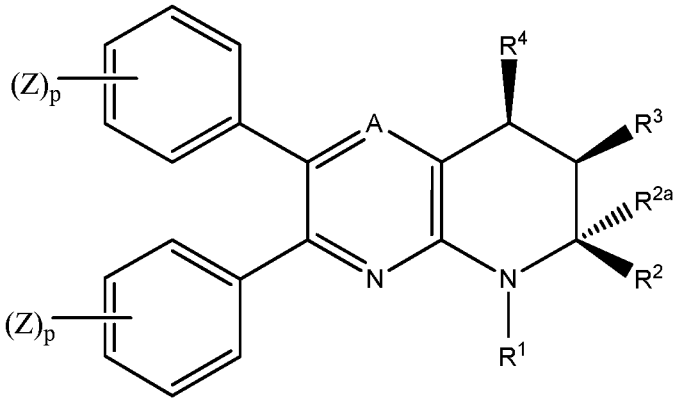
Ia'',



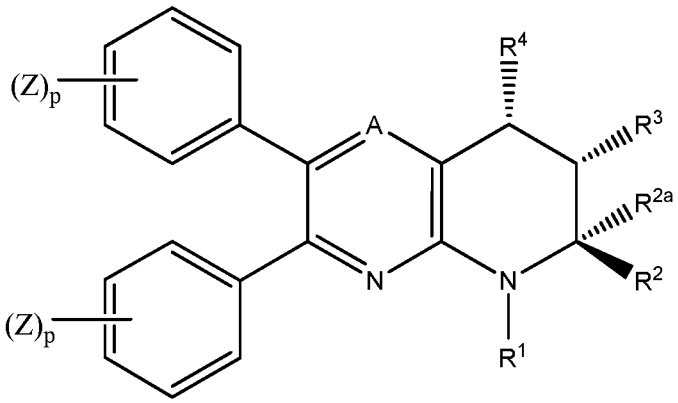
Ia''',



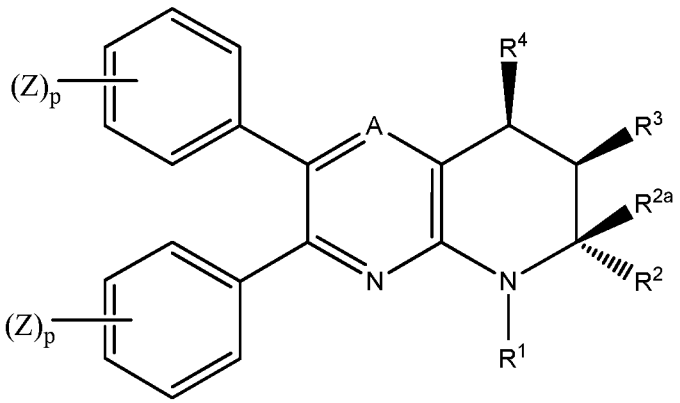
Ia'''',



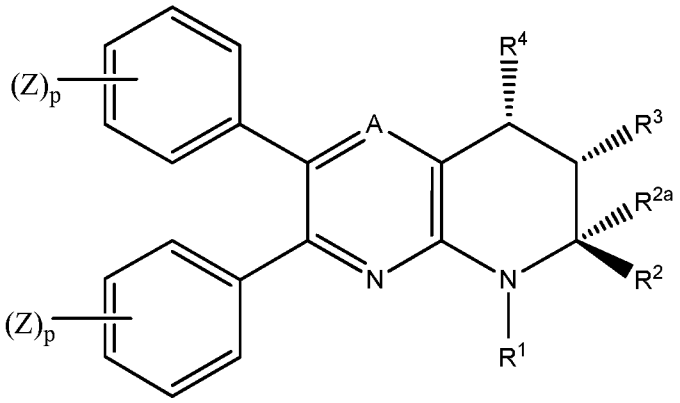
IIa',



IIa'',



IIa''', or



IIa'''.

Embodiment 40. The compound according to embodiment 2, the compound is 7-(6,7-Diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;

Ethyl 7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate;

2-(3-((6,7-Diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)methyl) phenoxy)acetic acid;

Ethyl 2-(3-((6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)methyl)phenoxy)acetate;

6-(6,7-Diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)hexanoic acid;

Enantiomer 1 of 6-(1-Methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoic acid;

Enantiomer 2 of 6-(1-Methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoic acid;

Enantiomer 1 of 7-(1-Methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-heptanoic acid;

Enantiomer 2 of 7-(1-Methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-heptanoic acid;

rac-6-(1-Methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-hexanoic acid;

Enantiomer 1 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;
Enantiomer 2 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;
7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2,3-bis(4-fluorophenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2,3-bis(4-methoxyphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

rac-7-(7-methyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 1 of 7-(7-methyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 2 of 7-(7-methyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

rac-7-(6-Methyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
rac-7-(2,3-bis(4-fluorophenyl)-7-methyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

rac-7-(2,3-bis(4-fluorophenyl)-6-methyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
7-(2,3-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl) heptanoic acid;
Enantiomer 1 of 7-(6-methyl-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
Enantiomer 2 of 7-(6-methyl-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
6-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hexanoic acid;
5-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)pentanoic acid;
7-(3-Phenyl-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
7-(2-Phenyl-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
7-(2-m-Tolyl-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2-phenyl-3-o-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
7-(2-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
7-(3-(4-ethylphenyl)-2-phenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
ethyl 7-(3-m-tolyl-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate;
7-(3-m-tolyl-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2-(4-ethylphenyl)-3-phenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
7-(2,3-bis(3-Fluoro-4-methylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
7-(2,3-dim-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
7-(2,3-bis(4-ethylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
7-(2,3-bis(3,4-dimethylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
ethyl 7-(2,3-bis(3,4-difluorophenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoate;

7-(2,3-bis(3,4-difluorophenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2,3-bis(4-fluoro-3-methylphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
rac-7-(8-Ethyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
rac-7-(8-Methyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydro pyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
rac-7-(8-Isopropyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydro pyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
rac-7-(8-Cyclopropyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydro pyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 1 of 7-(8-Cyclopropyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydro pyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 2 of 7-(8-Cyclopropyl-2,3-diphenyl-7,8-dihydro pyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

rac-7-(8-(dimethylamino)-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
Isomer 1 of 7-(7,8-dihydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
Isomer 2 of 7-(7,8-dihydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
Isomer 1 7-(7,8-dihydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido [2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
Isomer 2 of 7-(7,8-dihydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido [2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
(R)-7-(8-Hydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
(S)-7-(8-Hydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;
rac-7-(8-Hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

rac-7-(8-Methoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 1 of 7-(8-Methoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 2 of 7-(8-methoxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic;

rac-7-(8-hydroxy-2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

rac-7-(8-hydroxy-2,3-bis(4-(trifluoromethyl) phenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

(E)-7-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hept-3-enoic acid;

8-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)octanoic acid;

2-(4-(2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)butoxy)acetic acid;

2-(3-((2,3-Diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)methyl)phenoxy)acetic acid;

4-(2-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)ethylamino)-4-oxobutanoic acid;

7-(6-Oxo-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2-(Pyridin-4-yl)-3-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(3-(Pyridin-4-yl)-2-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 1 of 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 2 of 7-(7-hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

rac-7-(2,3-Dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)-3,4-dihydroxyheptanoic acid;

7-(7-Hydroxy-6-oxo-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 1 of 7-(8-Hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 2 of 7-(8-Hydroxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 1 of 7-(7-Methoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid; and

Enantiomer 2 of 7-(7-Methoxy-2,3-dip-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid.

Embodiment 41. The compound according to embodiments 1 to 38 represented by the name:

7-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2,3-bis(4-fluorophenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2,3-di-p-tolyl-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

7-(2,3-bis(4-methoxyphenyl)-7,8-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-5(6H)-yl)heptanoic acid;

6-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)hexanoic acid;

5-(2,3-diphenyl-7,8-dihydropyrido[3,2-b]pyrazin-5(6H)-yl)pentanoic acid;

7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;

Ethyl 7-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoate;

rac-6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoic acid;

Enantiomer 1 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 2 of 7-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)heptanoic acid;

2-(3-((6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)methyl)phenoxy)acetic acid;

Ethyl 2-(3-((6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)methyl)phenoxy)acetate;

Enantiomer 2 of 7-(2-methyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)heptanoic acid;

Enantiomer 1 of 6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoic acid;

Enantiomer 2 of 6-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)hexanoic acid;

6-(6,7-diphenyl-3,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1(2H)-yl)hexanoic acid; and

Enantiomer 1 of 7-(1-methyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)heptanoic acid

Embodiment 42. The compound according to any one of embodiments 1 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament for the treatment of a disorder or disease in a subject mediated by activating IP receptor.

Embodiment 43. Use of a compound according to any one of embodiments 1 to 41, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of a disorder or disease in a subject by activating the IP receptor.

Embodiment 44. The use according to embodiment 43, wherein the disease or disorder is PAH, disorders in need of antiplatlet therapy, atherosclerosis, asthma, COPD, hyperglycemia, inflammatory disease, or fibrotic diseases.

Embodiment 45. The use according to embodiment 43, wherein the disease or disorder is PAH, atherosclerosis, asthma, COPD, hyperglycemia, or fibrotic diseases.

Embodiment 46. The use according to embodiment 43, wherein the disease or disorder is PAH, asthma, COPD, or cystic fibrosis.

Embodiment 47. The use according to embodiment 43, wherein the disease or disorder is PAH or COPD.

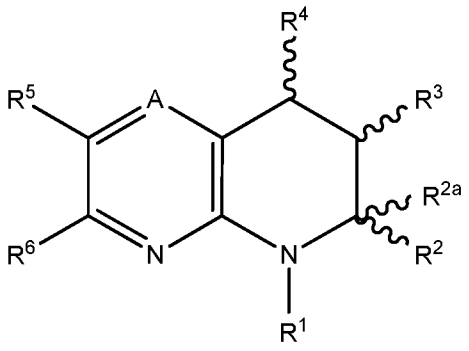
Embodiment 48. The use according to embodiment 43, wherein the disease or disorder is PAH or COPD.

Embodiment 49. The use according to embodiment 43, wherein the disease or disorder is PAH.

Claims

We Claim:

1. A compound represented by Formula Ia



Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is N or CR';

R' is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^1 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; or

R^1 is -X-Y; or

R^1 is -W-R^7-X-Y; or

R^1 is –$S(O)_2$-W-X-Y; or

R^1 is –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 is H, C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; or

R^2 is -X-Y; or

R^2 is -W-R^7-X-Y; or

R^2 is –$S(O)_2$-W-X-Y;

R^2 is –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

wherein either R^1 or R^2 is -X-Y, -W-R^7-X-Y, –$S(O)_2$-W-X-Y; or –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^{2a} is hydrogen;

R^2 and R^{2a} together are oxo;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^5 is C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkyl, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN or C_3-C_7 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^6 is C_6-C_{14} aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 14 membered heteroaryl, -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl wherein the heteroaryl and heterocyclyl contain at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the aryl, heteroaryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

W is C_1-C_8 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

X is C_1-C_8 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is carboxy, alkoxycarbonyl, tetrazolyl, carbamoyl, monoalkylcarbamoyl, dialkylcarbamoyl, or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl or -$NR^{19}R^{21}$;

q is 0, 1 or 2;

R^7 is a divalent moiety represented by -O-, -NHC(O)-, -CH_2=CH_2-, -C_6-C_{14} aryl-D-; -3 to 14 membered heterocyclyl-D-, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein D is O, S, NH or not present;

Z is independently OH, aryl, O-aryl, benzyl, O-benzyl, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH groups or NH_2 groups, C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halogen or a 3 to 14 membered heterocyclyl, wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S;

R^{18} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_8 alkyl; C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl; (C_0-C_4 alkyl)-O-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- O-3- to 14-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl or $C(O)C_1$-C_6 alkyl; wherein the alkyl groups are optionally substituted by one or more halogen atoms, C_1-C_4 alkoxy, $C(O)NH_2$, $C(O)NHC_1$-C_6 alkyl or $C(O)N(C_1$-C_6 alkyl$)_2$; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including one or more further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; aryl; 5- to 10-membered heterocyclyl including one or more heteroatoms selected from N, O and S; $S(O)_2$-aryl; $S(O)_2$-C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH groups or C_1-C_4 alkoxy; and $C(O)OC_1$-C_6 alkyl, wherein the aryl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

2. The compound according to claim 1, wherein

R^1 is X-Y;

R^2 is H, or C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^{2a} is hydrogen;

X is C_1-C_6 alkylene optionally substituted by hydroxy, halogens or C_1-C_4 alkyl;

Y is -C(O)OH, -C(O)OR^x or -CONH-$S(O)_q$-R^x, wherein R^x is -C_1-C_4 alkyl;

q is 2;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

3. The compound according to any of the preceding claims, wherein

R^1 is X-Y, wherein X-Y is -$(CH_2)_m$-C(O)OR", or -$(CH_2)_m$-R^7-$(CH_2)_n$- C(O)OR";

R^2 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^{2a} is hydrogen;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, CN, halogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R" is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

m is 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

n is 0, 1, 2 or 3.

4. The compound according to any of the preceding claims, wherein

R^1 is X-Y, wherein X-Y is -$(CH_2)_m$-C(O)OR";

R^2 is H or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^{2a} is hydrogen;

R^3 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, CN, halogen, cyclopropyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms;

R^4 is H, C_1-C_4 alkoxy, OH, CN, halogen, cyclopropyl or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

R" is H.

5. The compound according to any of the preceding claims, wherein

R^2 is H;

R^{2a} is hydrogen;

R" is H;

R^3 is H, methyl, methoxy, OH, CN, fluorine or cyclopropyl;

R^4 is H, methyl, methoxy, OH, CN, fluorine or cyclopropyl; and

m is 4, 5 or 6.

6. The compound according to any of the preceding claims wherein

R^5 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, halogen or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms; and

R^6 is phenyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy, halogen or C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms.

7. The compound according to any of the preceding claims, wherein A is N.

8. A pharmaceutical composition, comprising:

a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

one or more pharmaceutically acceptable carriers.

9. A pharmaceutical combination, comprising:

a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and

a second active agent.

10. A method of treating pulmonary arterial hypertension in a patient in need thereof, comprising:

administering to the subject in need thereof a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

12. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease in a subject mediated by activating IP receptor.

13. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of a disorder or disease in a subject by activating the IP receptor.

14. Use of a compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of pulmonary arterial hypertension by activating the IP receptor.

15. A method for the prevention or treatment of a condition affected by activation of the IP receptor, comprising:

administering an effective amount to activate the IP receptor of at least one compound according to any of claims 1 to 7 to a subject in need of such treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/062028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P9/00 A61P11/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DRISCOLL J A ET AL: "Medical therapy for pulmonary arterial hypertension", EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY PUBLICATIONS LTD, LONDON, UK, vol. 9, no. 1, 1 January 2008 (2008-01-01) , pages 65-81, XP009132594, ISSN: 1465-6566 cited in the application the whole document	1,14
A	WO 2007/088019 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MCCARTHY CLIVE [CH]; PRES) 9 August 2007 (2007-08-09) the whole document	1,14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 October 2011	25/10/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	de Nooy, Arjan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/062028

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007088019 A1	09-08-2007	AU 2007211598 A1	09-08-2007
		BR PI0707409 A2	03-05-2011
		CA 2637083 A1	09-08-2007
		CN 101370502 A	18-02-2009
		EP 1983985 A1	29-10-2008
		EP 2286813 A2	23-02-2011
		JP 2009525293 A	09-07-2009
		KR 20080092930 A	16-10-2008
		TW 200800993 A	01-01-2008
		US 2009023769 A1	22-01-2009

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

VERSIÓN CORREGIDA

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
19 de enero de 2012 (19.01.2012)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT **WO 2012/007539 A9**

(51) Clasificación Internacional de Patente:
C07D 471/04 (2006.01) ***A61P 9/00*** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) ***A61P 11/00*** (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2011/062028

(22) Fecha de Presentación Internacional:
14 de julio de 2011 (14.07.2011)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad
61/364,135 14-julio-2010 (14.07.2010) US

(71) Solicitante *(para todos los Estados (Países) designados excepto US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **CHARLTON, Steven, John** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB (GB). **LEBLANC, Catherine** [FR/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB (GB). **MCKEOWN, Stephen, Carl** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Wimblehurst Road, Horsham, Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Agente: MUELLER, Philippe; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:
-- *con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))*

Publicada:
-- *con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))*
-- *con información con respecto a la autorización de rectificación de un error obvio de acuerdo con la Regla 91.3 (b) (Regla 48.2(i))*

(48) Fecha de publicación de esta versión corregida:
1 de noviembre de 2012

(15) Información acerca de la Corrección:
véase la Notificación del 1 de noviembre de 2012

(54) Título : COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AGONISTAS DEL RECEPTOR IP

(57) Resumen: La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que activan el receptor IP. La activación de la senda de señalización del receptor IP es útil para tratar muchas formas de hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, y para ejercer efectos benéficos sobre las condiciones fibróticas de diferentes órganos en modelos animales y en los pacientes. También se abarcan las composiciones farmacéuticas que comprenden estos derivados.

COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS AGONISTAS DEL RECEPTOR IP

Antecedentes de la Invención

La prostaciclina (o PGI2) es un miembro de la familia de las moléculas de lípido conocidas como eicosanoides. Es un potente agente vasodilatador, anti-proliferativo, y anti-trombótico que media sus efectos como un agonista del receptor IP. El receptor IP es un receptor acoplado con proteína que, después de la activación mediante la prostaciclina, estimula la formación del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). La prostaciclina contrarresta la actividad vasoconstrictora y pro-trombótica de la endotelina.

La hipertensión arterial pulmonar (PAH) es una enfermedad amenazante de la vida caracterizada por una vasculopatía pulmonar progresiva que conduce a hipertrofia del ventrículo derecho. La administración exógena de un agonista del receptor IP ha llegado a ser una estrategia importante en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH). (Véase, por ejemplo, Tuder y colaboradores, Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159: 1925-1932; Humbert y colaboradores, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11 :609-619; McLaughlin y colaboradores, Circulation, 2006, 114:1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96: 527-541; Driscoll y colaboradores, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9: 65-81).

El análogo de prostaciclina, epoprostenol (flolan) es cuando menos tan efectivo como el trasplante en términos de sobrevivencia.

A pesar de esto, no se utiliza como la terapia de la línea frontal debido a cuestiones significativas de tolerabilidad, conveniencia, y costo. En su lugar, los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH) con frecuencia son tratados primero con cualquiera de los antagonistas de los receptores de endotelina (por ejemplo, bosentan) y/o con los inhibidores de PDE5 (por ejemplo, sildenafil), los cuales son mejor tolerados pero pueden tener una eficacia limitada. Los análogos de prostaciclina se utilizan principalmente como un tratamiento adicional a medida que progresa la gravedad de la enfermedad, y que la tolerabilidad y conveniencia llegan a ser menos que un problema.

Dos cuestiones clave impiden que se utilicen los análogos de prostaciclina actuales como la terapia de la línea frontal en la hipertensión arterial pulmonar (PAH). Primeramente, son muy inestables con una vida media extremadamente corta, significando que se deben infundir constantemente por medio de un catéter intravenoso (i.v.) alojado, lo cual es tanto inconveniente para el paciente como también está asociado con un riesgo significativo de infección y sepsis. En segundo lugar, están asociados con efectos secundarios significativos, incluyendo náusea, dolor de mandíbula, dolor de cabeza, y otros efectos secundarios asociados con la hipotensión sistémica.

Una solución a estos problemas es el iloprost, el cual está disponible como una formulación nebulizada que tiene problemas de tolerabilidad reducidos, pero la corta vida media da como resultado

un régimen de dosificación de 6 a 9 veces al día. Más recientemente, los investigadores hicieron esfuerzos para generar agonistas del receptor IP oralmente disponibles estables. Estos ligandos mejorarían la conveniencia y el cumplimiento del paciente, pero se requieren altos niveles del fármaco sistémico para lograr los efectos farmacodinámicos en el pulmón, posiblemente generando, por consiguiente, efectos secundarios similares a los que se observan con el flolan intravenoso.

La presente invención describe agonistas del receptor IP estables y altamente selectivos que son adecuados para su suministro oral e inhalado. La presente invención ofrece una mejora significativa sobre los análogos de prostaciclina existentes, y hace posible su uso en los pacientes menos graves. En adición, se ha demostrado que la activación a largo plazo del receptor IP revierte la remodelación asociada con la hipertensión arterial pulmonar (PAH); por consiguiente, la intervención oportuna con la presente invención puede tener efectos significativos sobre el progreso de la enfermedad, y potencialmente puede mostrar una reversión.

En adición, la investigación farmacéutica tiene un interés considerable en el desarrollo de agonistas del receptor IP para el tratamiento de fibrosis pulmonar. Se ha demostrado que los ratones deficientes en IP son más susceptibles a la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina que los animales de tipo silvestre (Lovgren AK y colaboradores (2006) *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 291: L144-56), y el agonista del receptor IP iloprost aumenta la

sobrevivencia en los ratones tratados con bleomicina (Zhu y colaboradores (2010) Respir Res. 11(1): 34).

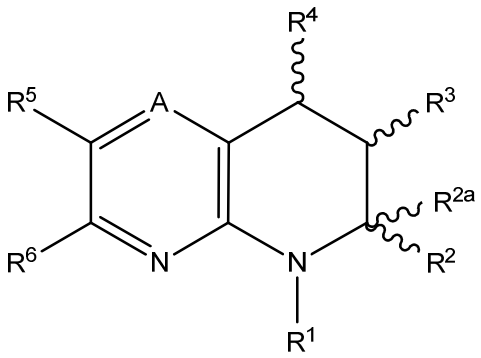
Adicionalmente, se ha demostrado que la señalización del receptor IP ejerce efectos benéficos en las condiciones fibróticas de diferentes órganos en modelos animales y en los pacientes. Se demostraron los beneficios del agonista del receptor IP para fibrosis del corazón, pulmón, piel, páncreas e hígado, y en la esclerosis sistémica. (Gayraud M (2007) *Joint Bone Spine*. 74(1): e1-8; Hirata y colaboradores (2009) *Biomed Pharmacother*. 63(10): 781-6; Kaneshige T y colaboradores (2007) *J Vet Med Sci.* 69(12): 1271-6; Sahsivar MO y colaboradores (2009) *Shock* 32(5): 498-502; Sato N y colaboradores (2010) *Diabetes* 59(4): 1092-100; Shouval DS y colaboradores (2008) *Clin Exp Rheumatol.* 26(3 Suplemento 49): S105-7; Spargias K y colaboradores (2009) *Circulation*. 120(18): 1793-9; Stratton R y colaboradores (2001) *J Clin Invest.* 108(2): 241-50; Takenaka M y colaboradores (2009) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 80(5-6): 263-7; Watanabe M y colaboradores (2009) *Am J Nephrol.* 30(1): 1-11; Yano T y colaboradores (2005) *Am J Pathol.* 166(5): 1333-42; Zardi EM y colaboradores (2007) *Expert Opin Biol Ther.* 7(6): 785-90; Zardi EM y colaboradores (2006) *In Vivo* 20(3): 377-80; Rehberger P y colaboradores (2009) *Acta Derm Venereol.* 89(3): 245-9). Las condiciones fibróticas pueden presentarse en la mayoría de los órganos secundarios a las indicaciones de inflamación crónica a través de todo el cuerpo, y probablemente comparten causas comunes. Por consiguiente, los

agentes anti-fibróticos, tales como los agonistas del receptor IP de la presente invención, son de un beneficio potencial en todas las indicaciones que estén asociadas con remodelación del tejido fibrótico.

Existe un interés considerable en desarrollar agonistas del receptor IP para utilizarse en el tratamiento de otras enfermedades, tales como aterotrombosis, preeclampsia. Es altamente deseable desarrollar un agonista inhalado estable del receptor IP, que pueda conducir a un mejor manejo de la hipertensión arterial pulmonar (PAH).

La invención pertenece a los compuestos, a los métodos para utilizarlos, y a su uso, como se describen en la presente. Los ejemplos de los compuestos de la invención incluyen los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas I, Ia, II ó IIa, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos de los Ejemplos.

La invención, por consiguiente, proporciona un compuesto de la fórmula Ia:



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es N o CR';

R' es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^1 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R^1 es -X-Y; o

R^1 es -W-R^7-X-Y; o

R^1 es $-S(O)_2$-W-X-Y; o

R^1 es $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R^2 es -X-Y; o

R^2 es -W-R^7-X-Y; o

R^2 es $-S(O)_2$-W-X-Y;

R^2 es $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

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

R^{2a} es hidrógeno; o

R^2 y R^{2a} tomados juntos, son oxo;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1

a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

R^6 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

W es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es carboxilo, alcoxi-carbonilo, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o -CONH-$S(O)_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -$NR^{19}R^{21}$;

q es 0, 1 ó 2;

R^7 es una fracción divalente representada por -O-, -NHC(O)-, -CH_2=CH_2-, -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O, S, NH, o no está presente;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$,

$C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno o un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{18} es independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o

más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$; o

R^{19} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 10 miembros, uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

En la presente se describen diferentes modalidades de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, A es N.

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

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

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^1 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, u OR'; o R^1 es -X-Y; o R^1 es -W-R^7-X-Y; o R^1 es $–S(O)_2$-X-Y o R^2 es $–S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, u OR'; R^2 es -X-Y; o R^2 es -W-R^7-X-Y; o R^2 es $–S(O)_2$-X-Y; R^2 es $–S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

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

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o -CONH-$S(O)_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -N$R^{19}R^{21}$; y

q es 2;

R' es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^1 es -X-Y; o -W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, u OR';

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o -CONH-S(O)$_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -N$R^{19}R^{21}$; y

q es 2;

R' es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^1 es -X-Y; o -W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O.

En una modalidad de la invención, como se describe en

cualquier parte de la presente, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, $-(CH_2)_m-C(O)OR"$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 ó 3;

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 ó 3;

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en

donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

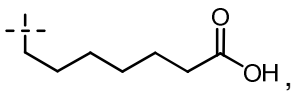
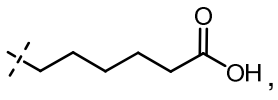
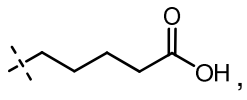
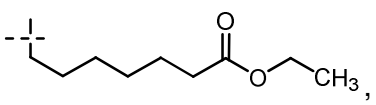
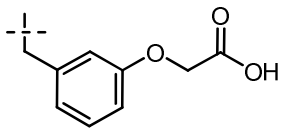
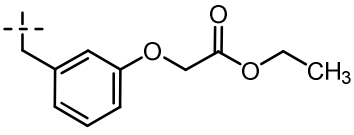
R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$;

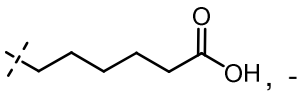
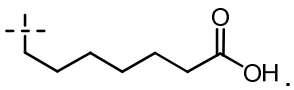
R^2 es H;

R" es H;

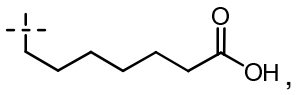
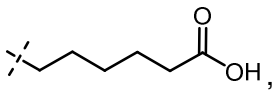
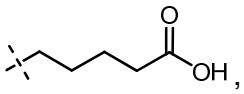
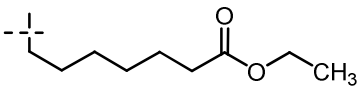
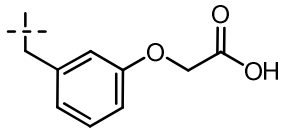
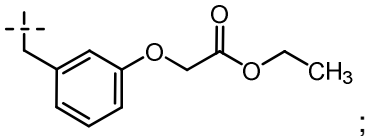
m es 4, 5 ó 6.

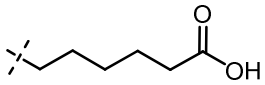
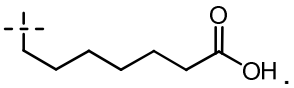
En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^1 es  ,  ,  ,  ,  , o  ;

R^2 es H,  , $-CH_3$, o  .

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^1 es H,  ,  ,  ,  , -CH_3,  , o  ;

R^2 es  o  .

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4

átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^3 es H, metoxilo, OH, CN, halógeno, ciclopropilo o metilo;

R^4 es H, metoxilo, OH, CN, halógeno, ciclopropilo o metilo.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^3 es H, OH, ciclopropilo o metilo;

R^4 es H, OH, ciclopropilo o metilo.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^3 es H, u OH;

R^4 es H, u OH.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^5 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo,

heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; y

R^6 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^5 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -heteroarilo de 5 a 6 miembros, o -heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; y

R^6 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -heteroarilo de 5 a 6 miembros, -heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^5 es fenilo; 2-piridilo, 3-piridilo, ó 4-piridilo, y

R^6 es fenilo; 2-piridilo, 3-piridilo, ó 4-piridilo,

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

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^5 es fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, o halógeno; y

R^6 es fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, o halógeno.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^5 es fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente

sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno; y

R^6 es fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^5 es fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno; y

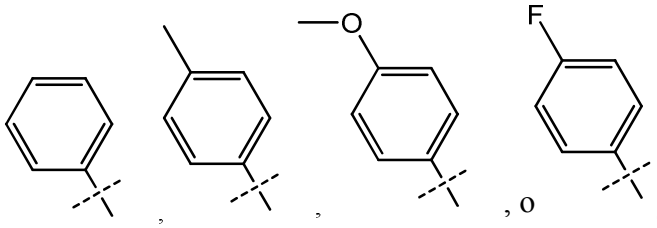
R^6 es fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno.

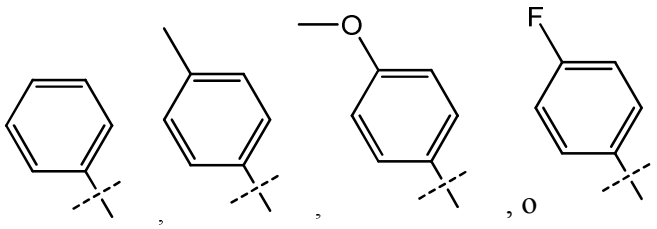
En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^5 es fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno; y

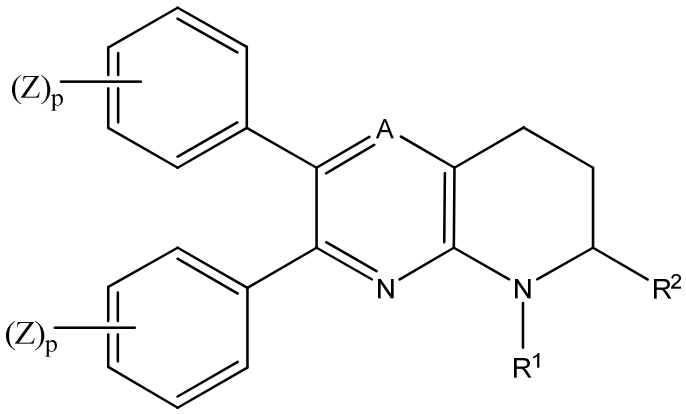
R^6 es fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

R^5 es  ; y

R^6 es  .

Otra modalidad de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula II, representados por:



II

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, A es N.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, A es CR'.

En una modalidad de la invención, como se describe en la

fórmula II en la presente, A es CR', en donde R' es H.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^1 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, u OR'; o R^1 es -X-Y; o R^1 es -W-R^7-X-Y; o R^1 es $–S(O)_2$-X-Y o R^2 es $–S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, u OR'; R^2 es -X-Y; o R^2 es -W-R^7-X-Y; o R^2 es $–S(O)_2$-X-Y; R^2 es $–S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

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

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es carboxilo, alcoxi-carbonilo, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o -CONH-$S(O)_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -$NR^{19}R^{21}$; y

q es 2;

R' es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^1 es -X-Y; o -W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, u OR';

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o -CONH-$S(O)_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -$NR^{19}R^{21}$; y

q es 2;

p es 0, 1, 2, 3, ó 4;

R' es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^1 es -X-Y; o -W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH;

p es 0, 1, 2, 3, ó 4;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 ó 3;

p es 0, 1, 2, 3, ó 4;

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O;

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 ó 3;

p es 0, 1, 2, 3, ó 4;

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo

seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

p es 0, 1, 2, 3, ó 4;

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$;

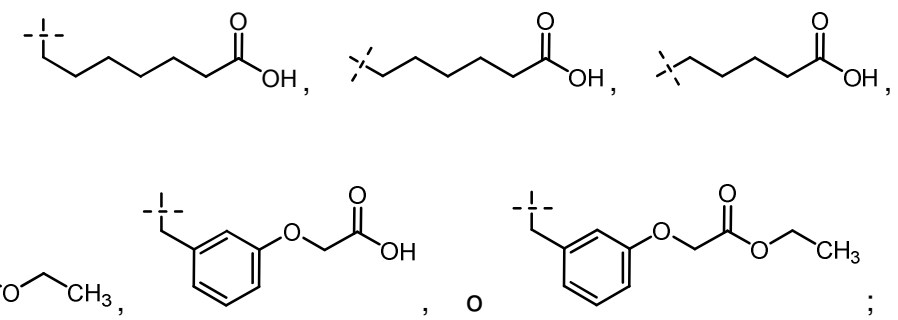
R^2 es H;

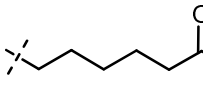
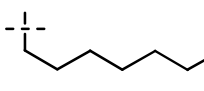
R" es H;

m es 4, 5 ó 6;

p es 0.

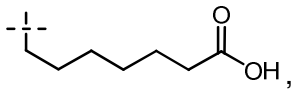
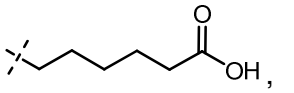
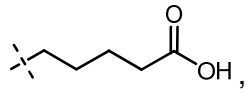
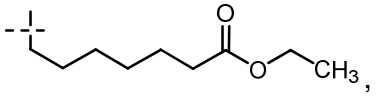
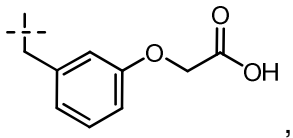
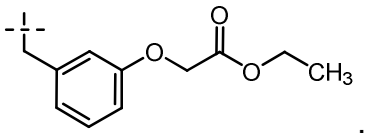
En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

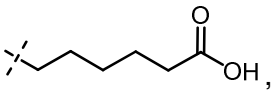
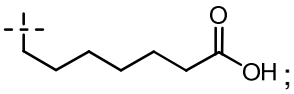
R^1 es  ;

R^2 es H,  , $-CH_3$, o  ;

p es 0 ó 1.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^1 es H,  ,  ,  ,  , $-CH_3$,  , o  .

R^2 es  , o  ;

p es 0 ó 1.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^3 y R^4 son independientemente H, OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, ciano o halógeno.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^3 y R^4 son independientemente H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno.

En una modalidad de la invención, como se describe en la fórmula II en la presente, en donde:

R^3 y R^4 son independientemente H, OH, metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, flúor, bromo o cloro.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

Z es independientemente OH, arilo de 6 átomos de carbono, O-arilo de 6 átomos de carbono, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{18} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido

por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 4 a 6 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$; o

R^{19} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 6 miembros, uno o más

heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

Z es independientemente OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, o halógeno;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde todos los alquilos están opcionalmente sustituidos con halógenos.

En una modalidad de la invención, como se describe en

cualquier parte de la presente, en donde:

Z es independientemente OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, OR^{19}, CN, o halógeno;

R^{19} es H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde todos los alquilos están opcionalmente sustituidos con halógenos.

En una modalidad de la invención, como se describe en cualquier parte de la presente, en donde:

Z es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halógeno;

Se entiende que cualquiera y todas las modalidades de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra modalidad para describir las modalidades adicionales de la presente invención. Adicionalmente, cualesquiera elementos de una modalidad pretenden combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las modalidades para describir modalidades adicionales. Es entendido por los expertos en este campo que las combinaciones de sustituyentes en donde no sean posibles, no son

un aspecto de la presente invención.

Otra modalidad de la invención, como se define anteriormente, proporciona los compuestos de acuerdo con la fórmula I y con la fórmula II, representados por:

ácido 7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 6-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-hexanoico;

ácido 5-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-pentanoico;

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

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

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

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

Enantiómero 2 del ácido 7-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-

tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-heptanoico;

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

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

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

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

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

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

Los compuestos específicos especialmente preferidos de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas de los mismos, son aquéllos descritos posteriormente en la presente, en los Ejemplos.

Definiciones

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

"Opcionalmente sustituido" significa que el grupo referido puede estar sustituido en una o más posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales enlistados posteriormente.

“Opcionalmente sustituido por uno o más grupos Z” denota que el grupo relevante puede incluir uno o más sustituyentes, cada uno

independientemente seleccionado a partir de los grupos incluidos dentro de la definición de Z. Por consiguiente, cuando hay dos o más sustituyentes de grupo Z, éstos pueden ser iguales o diferentes.

"Halo" o "halógeno", como se utiliza en la presente, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición se debe enmendar de conformidad con lo mismo, tal como "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario.

"Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alcoxilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición se debe enmendar de conformidad con lo mismo, tal como "alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono" representará metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, butoxilo secundario, y butoxilo terciario.

"Halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono con cuando menos un hidrógeno sustituido con un halógeno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6 o C_3, entonces la definición se debe enmendar

de conformidad con lo mismo, tal como "halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario que tienen cuando menos un hidrógeno sustituido con halógeno, tal como en donde el halógeno es flúor: CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, $CF_3CF_2CHCF_3$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

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

"Cicloalquilo de 3 a 15 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un grupo carbocíclico que tiene de 3 a 15 átomos de carbono del anillo que está saturado o parcialmente saturado, tal como a cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos carbocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo, o un grupo bicíclico, tal como biciclo-octilo, biciclononilo, incluyendo indanilo e indenilo, y biciclodecilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_6, entonces la definición se debe enmendar de conformidad con lo mismo.

“Arilo" o "grupo carbocíclico aromático de 6 a 15 átomos de carbono", como se utiliza en la presente, denota un grupo aromático que tiene de 6 a 15 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de

los grupos carbocíclicos aromáticos de 6 a 15 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, fenilo, fenileno, benceno-tri-ilo, naftilo, naftileno, naftaleno-tri-ilo, o antrileno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C_{10}, entonces la definición se debe enmendar de conformidad con lo mismo.

"Heterociclilo de 4 a 8 miembros", "heterociclilo de 5 a 6 miembros", "heterociclilo de 3 a 10 miembros", "heterociclilo de 3 a 14 miembros", "heterociclilo de 4 a 14 miembros" y "heterociclilo de 5 a 14 miembros", se refieren, respectivamente, a anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, de 5 a 6 miembros, de 3 a 10 miembros, de 3 a 14 miembros, de 4 a 14 miembros, y de 5 a 14 miembros que contienen cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, el cual puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado (aromático). El heterociclilo incluye grupos de anillos individuales, grupos de anillos fusionados, y grupos puenteados. Los ejemplos de este heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahidro-furano, tetrahidro-tiofeno, tetrahidro-tiopirano, tetrahidro-pirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, 8-aza-biciclo-[3.2.1]-octano, 2,3-dihidro-benzofurano, o tiazol.

"Heteroarilo" es un subconjunto de heterociclilo, en donde el

heterociclilo está completamente insaturado (aromático). Los ejemplos de estos grupos son piridina y pirazina.

El término "Hidroxi" o "hidroxilo" incluye los grupos con un –OH.

El término "heteroátomo" incluye los átomos de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. En una modalidad, el "heteroátomo" incluye nitrógeno, azufre y oxígeno.

El término "carboxilo" se refiere a ácido carboxílico.

El término "alcoxi-carboxilo" se refiere a un éster.

El término "carbamoílo" es $–C(O)NH_2$. Los términos "mono-alquil-carbamoílo" y "di-alquil-carbamoílo" son carbamoílo, en donde el hidrógeno o los hidrógenos sobre el átomo de nitrógeno están sustituidos con alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, como se describe anteriormente.

Un segundo aspecto de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas de los mismos, como se definen en cualquier parte de la presente, para utilizarse como un producto farmacéutico.

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

Hipertensión arterial pulmonar (PAH) seleccionada a partir de: hipertensión arterial pulmonar (PAH) idiopática; hipertensión arterial pulmonar (PAH) familiar; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada a

partir de: esclerodermia, síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis, y dermatomiositis; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con una enfermedad congénita del corazón seleccionada a partir de: defecto séptico auricular (ASD), defecto séptico ventricular (VSD), y conducto arterioso evidente en un individuo; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con hipertensión portal; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con infección por VIH; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de un fármaco o de una toxina; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con esplenectomía; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con involucramiento venoso o capilar significativo; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD); e hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH); fenómeno de Raynaud, incluyendo enfermedad de Raynaud y síndrome de Raynaud; enfermedades fibróticas, incluyendo fibrosis pulmonar, esclerosis sistémica/esclerodermia, fibrosis/cirrosis hepática, fibrosis renal; enfermedades trombóticas asociadas con una acumulación excesiva de plaquetas, enfermedad de arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, embolia, isquemia-lesión por reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos de sangre, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un

trastorno relacionado con diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de los ojos con presión intraocular anormal, hipertensión, preeclampsia, inflamación, profilaxis contra los efectos secundarios indeseados de los inhibidores de COX-1, de COX-2 y de COX no selectivos, soriasis, artritis soriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerativa, isquemia-lesión por reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis, y trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD).

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas del mismo, para utilizarse en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH), como se describe anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas del mismo, para utilizarse en el tratamiento de un trastorno seleccionado a partir de las enfermedades y los trastornos anteriormente mencionados.

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

Una modalidad de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, como se define en cualquiera de las modalidades anteriormente mencionadas, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) seleccionada a partir de: hipertensión arterial pulmonar (PAH) idiopática; hipertensión arterial pulmonar (PAH) familiar; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada a partir de: esclerodermia, síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis, y dermatomiositis; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con una enfermedad congénita del corazón seleccionada a partir de: defecto séptico auricular (ASD), defecto séptico ventricular (VSD), y conducto arterioso evidente en un individuo; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con hipertensión portal; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con infección por VIH; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de un fármaco o de una toxina; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con esplenectomía; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con involucramiento venoso o capilar significativo; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD); e hipertensión arterial

pulmonar (PAH) asociada con hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

Una modalidad de la presente invención proporciona un método para la prevención o el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el receptor IP, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de cuando menos un compuesto como se describe en la presente, a un sujeto que necesite dicho tratamiento. Esta condición o enfermedad mediada por el receptor IP se selecciona a partir de hipertensión arterial pulmonar (PAH) seleccionada a partir de: hipertensión arterial pulmonar (PAH) idiopática; hipertensión arterial pulmonar (PAH) familiar; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con una enfermedad vascular de colágeno seleccionada a partir de: esclerodermia, síndrome CREST, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, arteritis de Takayasu, polimiositis, y dermatomiositis; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con una enfermedad congénita del corazón seleccionada a partir de: defecto séptico auricular (ASD), defecto séptico ventricular (VSD), y conducto arterioso evidente en un individuo; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con hipertensión portal; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con infección por VIH; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de un fármaco o de una toxina; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con esplenectomía; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con involucramiento

venoso o capilar significativo; hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con enfermedad veno-oclusiva pulmonar (PVOD); e hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH).

Otra condición o enfermedad mediada por el receptor IP se selecciona a partir de acumulación de plaquetas, enfermedad de arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, embolia, isquemia-lesión por reperfusión, restenosis, fibrilación auricular, formación de coágulos de sangre, ateroesclerosis, aterotrombosis, asma, un síntoma de asma, un trastorno relacionado con diabetes, neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, glaucoma u otra enfermedad de los ojos con presión intraocular anormal, hipertensión, inflamación, soriasis, artritis soriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerativa, isquemia-lesión por reperfusión, restenosis, ateroesclerosis, acné, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, sepsis, y trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD).

Una modalidad de la presente invención proporciona un método para la prevención o el tratamiento de una condición o enfermedad mediada por el receptor IP, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de cuando menos un compuesto como se describe en la presente, a un sujeto que necesite dicho tratamiento. Esta condición o enfermedad mediada por el receptor IP es la hipertensión

arterial pulmonar (PAH).

A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o las variaciones, tales como "comprende" o "comprendiendo", deben entenderse para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

Como se utiliza en la presente, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no sean biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato,

oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato ácido / fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato, trifluoro-acetato, y xinafoato.

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

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, y ácido sulfosalicílico.

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

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

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que

se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina, y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es deseable el uso de un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetona, o acetonitrilo, en donde sea practicable. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus

hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula Ia ó IIa que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula Ia ó IIa mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula Ia ó IIa con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula Ia ó IIa.

Como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico" o "un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de

espejo que no se pueden sobreponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que roten la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un dicicloalquilo sustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una

configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

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

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

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o

sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o de los intermediarios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, una fracción básica se puede emplear para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Debido a que los compuestos de la invención se pretenden para utilizarse en composiciones farmacéuticas, será fácilmente entendido que cada uno se proporciona de preferencia en una forma sustancialmente pura, por ejemplo cuando menos el 60 por ciento pura, de una manera más adecuada cuando menos el 75 por ciento pura, y de preferencia cuando menos el 85 por ciento, en especial cuando menos el 98 por ciento pura (los porcentajes son sobre una base de peso por peso). Se pueden utilizar preparaciones impuras de

los compuestos para la preparación de las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener cuando menos el 1 por ciento, de una manera más adecuada cuando menos el 5 por ciento, y de preferencia del 10 al 59 por ciento de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la presente invención se obtienen ya sea en la forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de pro-fármaco de los mismos.

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

La presente invención también proporciona los pro-fármacos de los compuestos de la presente invención, que se convierten *in vivo* hasta los compuestos de la presente invención. Un pro-fármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de una acción fisiológica *in vivo*, tal como la hidrólisis, el metabolismo, y similares, en un compuesto de esta invención en seguida de la administración del pro-fármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de los pro-fármacos son bien conocidas por los expertos en este campo. Los pro-fármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, pro-fármacos bioprecursores y pro-fármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*,

Capítulos 31-32 (Editor Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En términos generales, los pro-fármacos bioprecursores son los compuestos que son inactivos, o que tienen una baja actividad, comparándose con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten hasta una forma activa mediante el metabolismo o la solvólisis. Tanto la forma del fármaco activo como cualesquiera productos metabólicos liberados, deben tener una toxicidad aceptablemente baja.

Los pro-fármacos portadores son compuestos de fármaco que contienen una fracción de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y/o el suministro localizado a los sitios de acción. Deseablemente, para este pro-fármaco portador, el enlace entre la fracción de fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el pro-fármaco es inactivo o menos activo que el compuesto de fármaco, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los pro-fármacos en donde se pretenda que la fracción de transporte mejore la absorción, típicamente la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Los pro-fármacos portadores, por ejemplo, se pueden utilizar para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilicidad, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad del sitio, toxicidad y reacciones adversas reducidas, y/o mejora en la formulación del

fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, se puede aumentar la lipofilicidad mediante la esterificación de: (a) grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tenga cuando menos una fracción lipofílica), o (b) grupos de ácido carboxílico con alcoholes lipofílicos (por ejemplo, un alcohol que tenga cuando menos una fracción lipofílica, por ejemplo, alcoholes alifáticos).

Los pro-fármacos de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados *S*-acílicos de los tioles, y derivados *O*-acílicos de los alcoholes o fenoles, en donde el acilo tiene un significado como se define en la presente. Los pro-fármacos adecuados con frecuencia son los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se pueden convertir mediante solvólisis bajo condiciones fisiológicas hasta el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de mono- o di-alquilo inferior sustituidos, tales como los ésteres de ω-(amino, mono- o dialquilo inferior-amino, carboxilo, alcoxilo inferior-carbonil)-alquilo inferior, los ésteres de α-(alcanoiloxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, o dialquilo inferior-amino-carbonil)-alquilo inferior, tales como el pivaloiloxi-metil-éster y similares, convencionalmente utilizados en este campo. En adición, las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos por aril-carboniloxi-metilo, los cuales se disocian mediante las esterasas *in*

vivo, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem*. 2503 (1989)). Más aún, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tales como imidazol, imida, indol, y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloxi-metilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La Patente Europea Número EP 039,051 (Sloan y Little) da a conocer pro-fármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos que están isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto porque uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos que están isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde haya isótopos radioactivos presentes, tales como ^{3}H, ^{13}C, y ^{14}C. Estos compuestos que están isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H ó ^{3}H), en las técnicas de la detección o de la formación de

imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente deseable un ^{18}F o un compuesto marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de esta invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar en términos generales llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen más adelante, mediante la utilización de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para sustituir a un reactivo no isotópicamente marcado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la vida media *in vivo,* o requerimientos de dosificación reducida, o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula Ia, II ó IIa. La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en

un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 4500 (67.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5500 (82.5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6333.3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6466.7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6633.3 (99.5 por ciento de incorporación de deuterio).

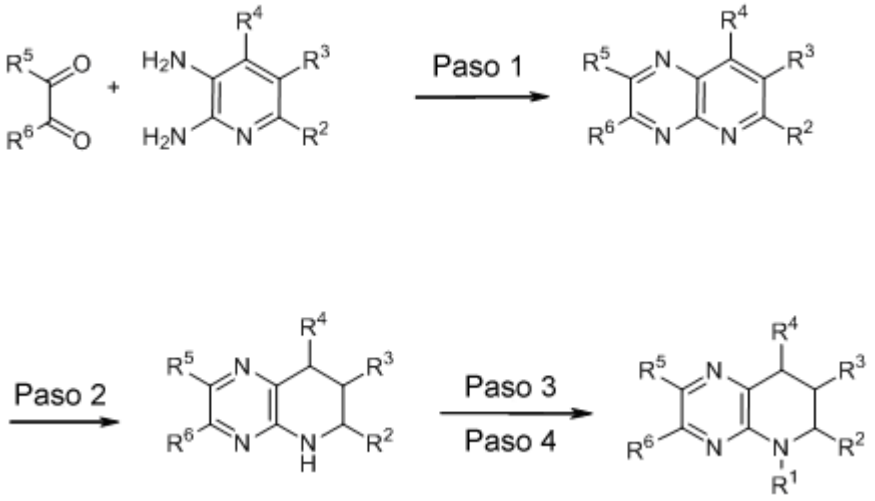
Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula Ia, II ó IIa, se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas para los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

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

Síntesis

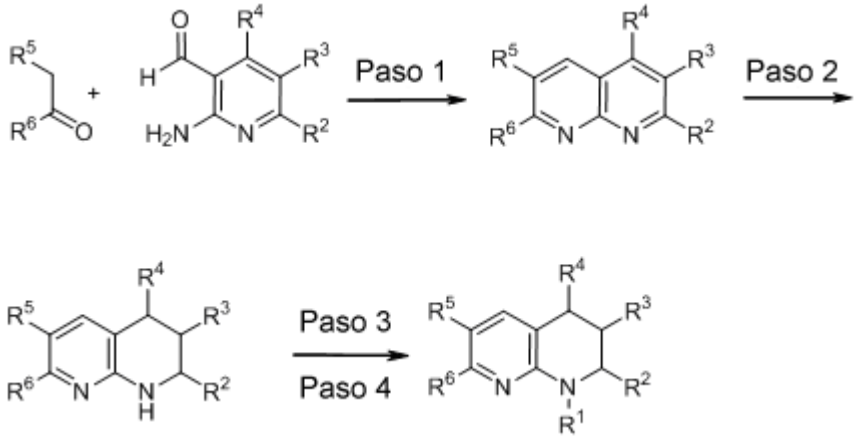
En términos generales, los compuestos de acuerdo con la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas de los mismos, se pueden sintetizar mediante las rutas descritas en los Esquemas A a M y en los Ejemplos.

Esquema A



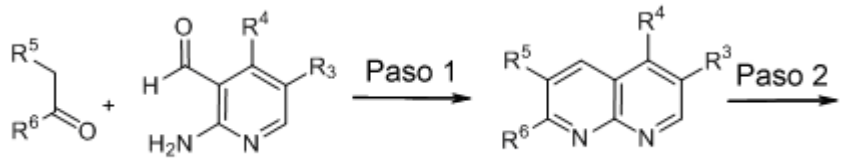
El Esquema A empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es una hidrogenación. El Paso 3 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 4 del Esquema A es una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

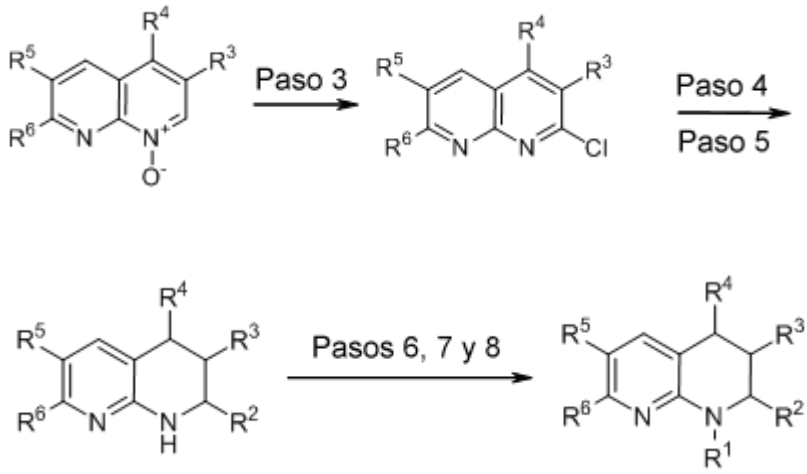
Esquema B



El Esquema B empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es una hidrogenación. El Paso 3 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 4 del Esquema B es una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

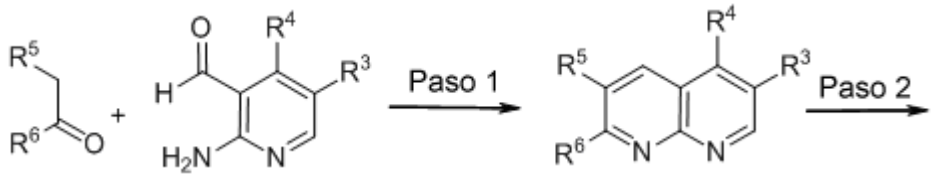
Esquema C

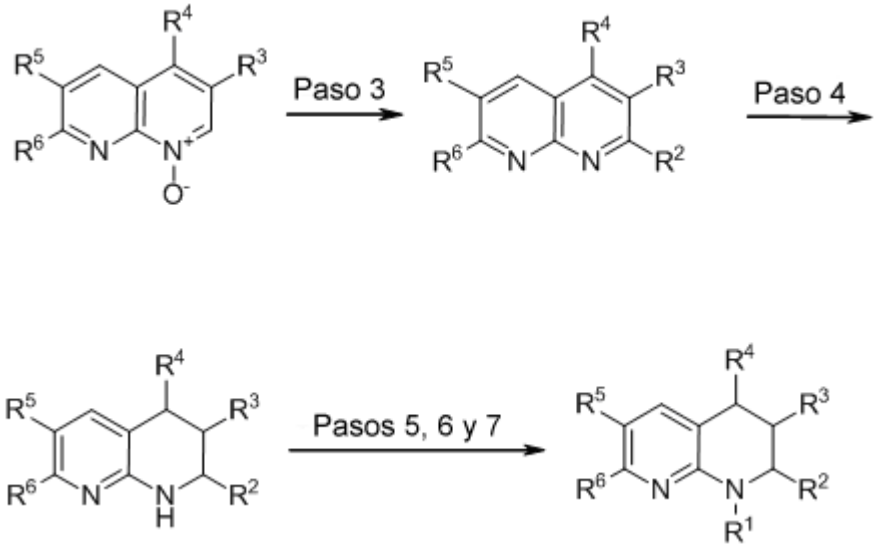




El Esquema C empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es la formación de un N-óxido. El Paso 3 inserta selectivamente un cloro. El Paso 4 es un acoplamiento cruzado de Negishi en el cloro sobre el anillo. El Paso 5 es una hidrogenación. El Paso 6 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 7 es una separación quiral de la mezcla de compuestos utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico para proporcionar los enantiómeros individuales. El Paso 8 del Esquema C es una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

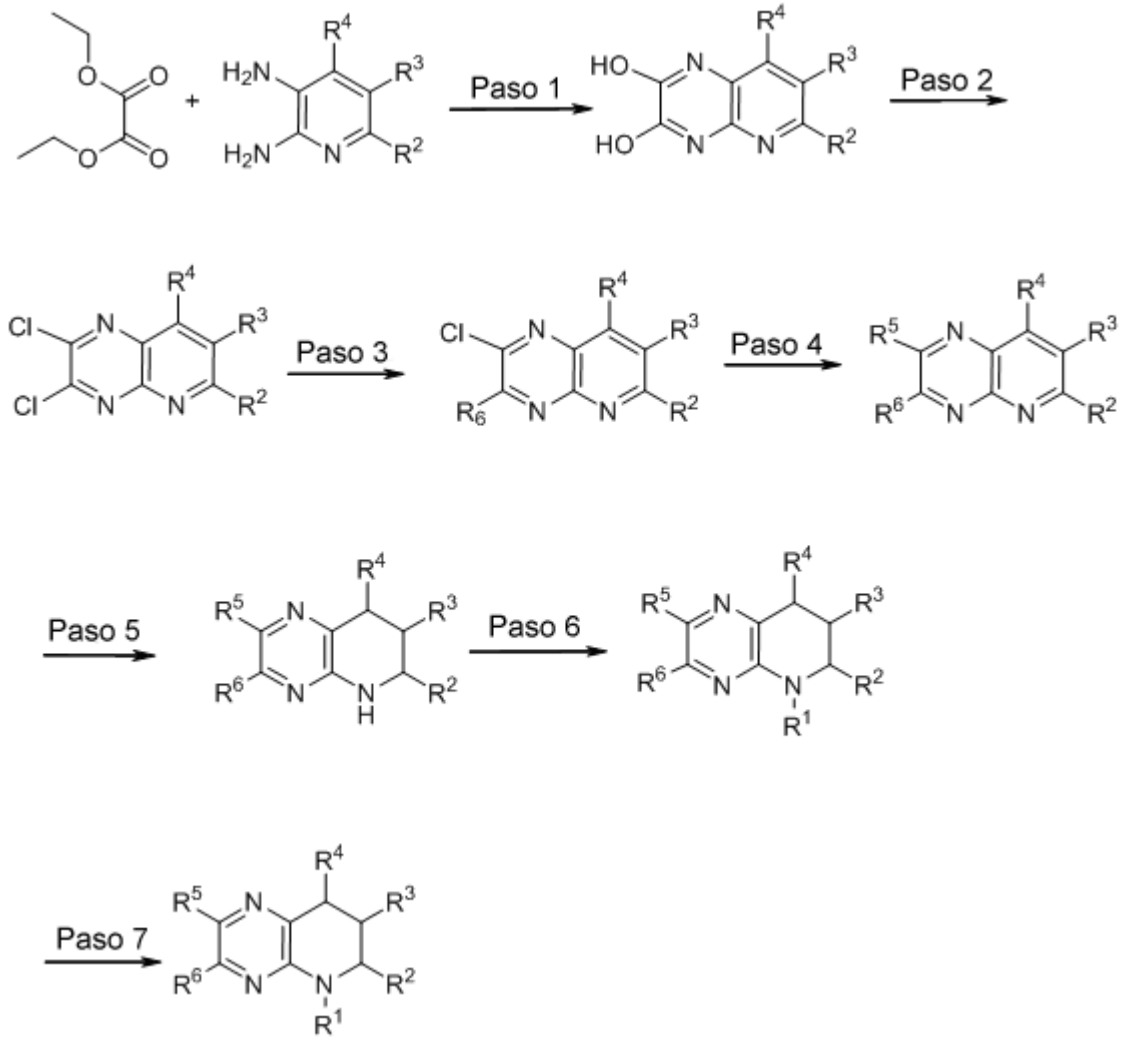
Esquema D





El Esquema D empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es la formación de un N-óxido. El Paso 3 es una adición quimioselectiva de reactivos de Grignard a un derivado de N-óxido. El Paso 4 es una hidrogenación. El Paso 5 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 6 es una separación quiral de la mezcla de compuestos utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico para proporcionar los enantiómeros individuales. El Paso 7 del Esquema D es una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

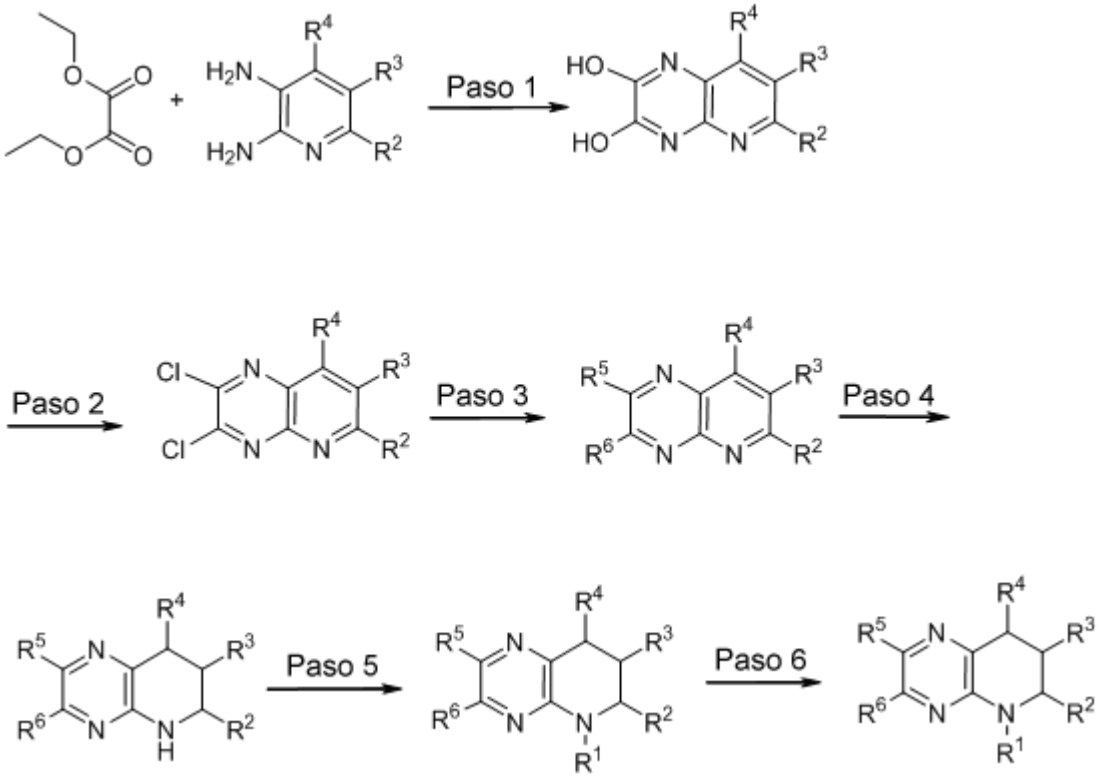
Esquema E



El Esquema E empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es una cloración. El Paso 3 y el Paso 4 son reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. El Paso 5 es una hidrogenación. El Paso 6 es ya

sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 7 del Esquema E es una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

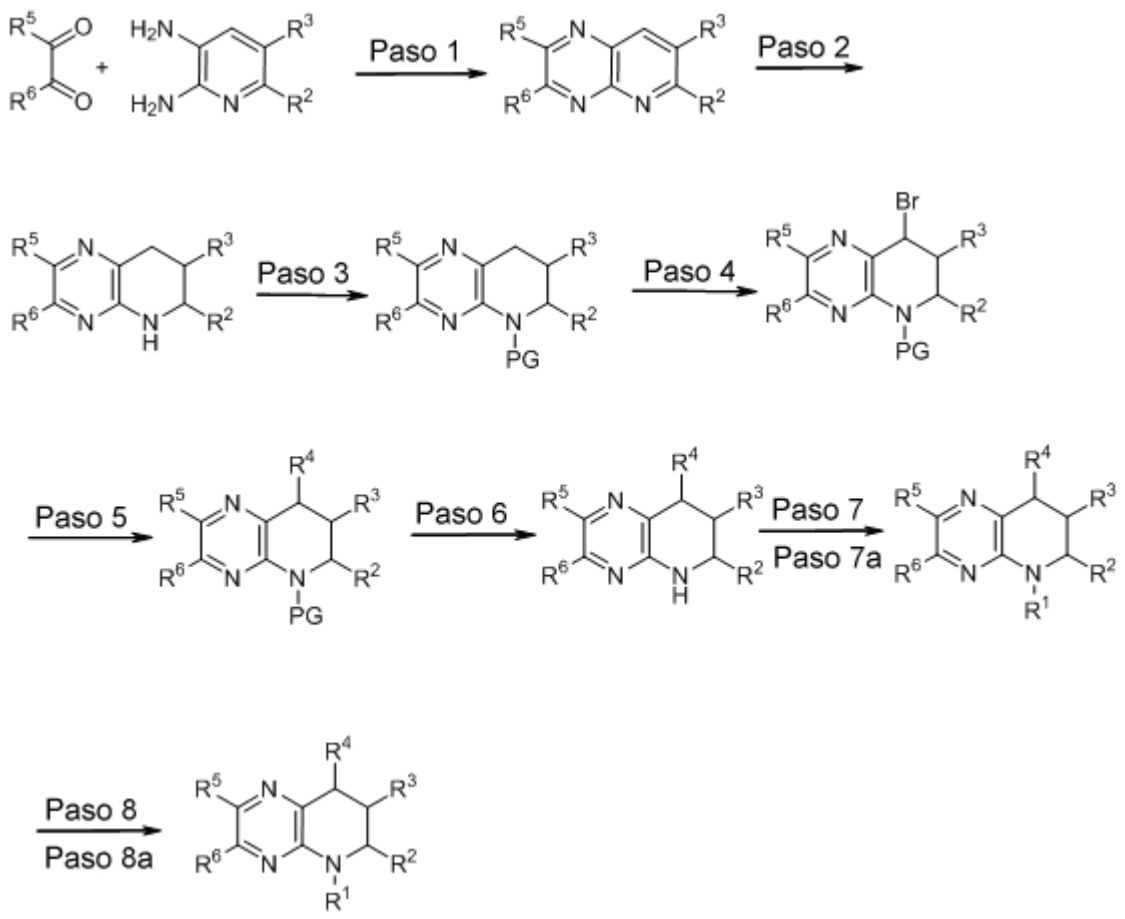
Esquema F ($R^5 = R^6$)



El Esquema F empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es una cloración. El Paso 3 es una reacción de acoplamiento cruzado de

Suzuki. El Paso 4 es una hidrogenación. El Paso 5 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 6 del Esquema F es una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

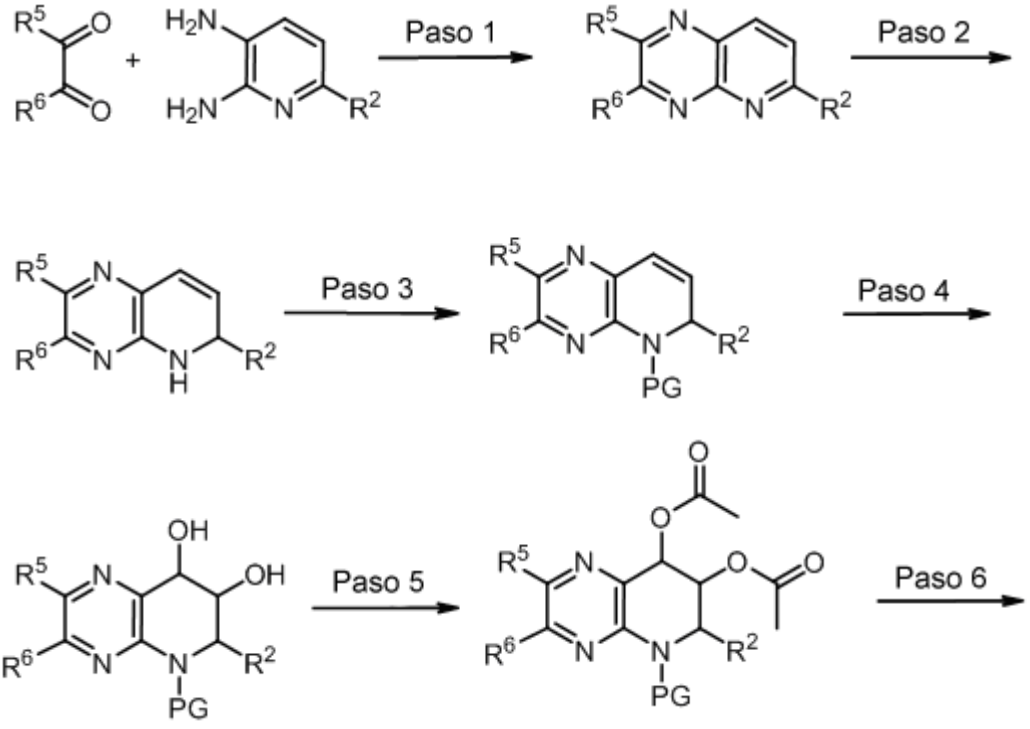
Esquema G

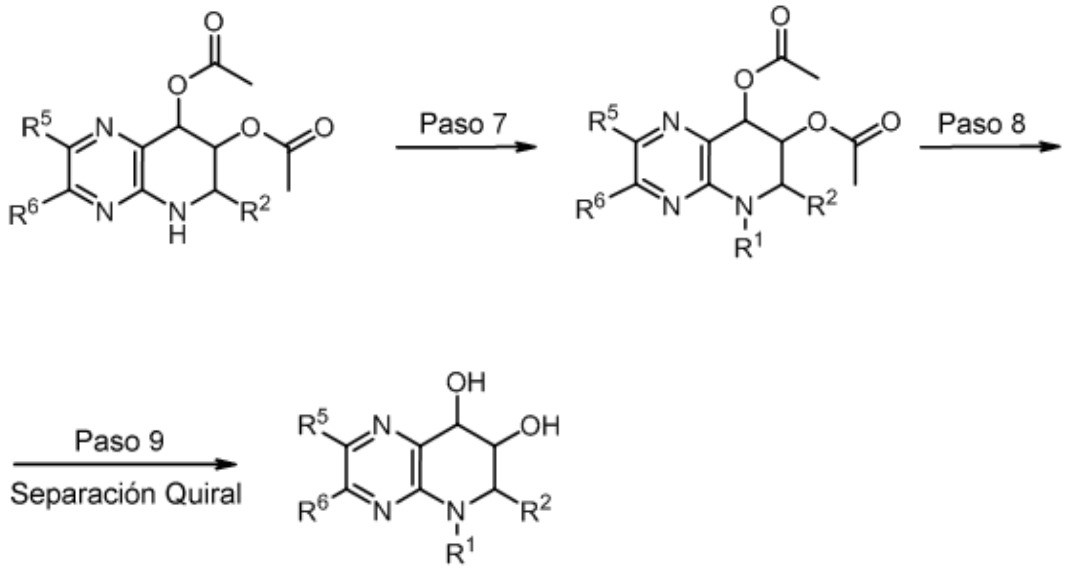


El Esquema G empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de

partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es una hidrogenación. El Paso 3 es la introducción de un grupo protector (PG). El Paso 4 es una bromación. El Paso 5 es ya sea una reacción organometálica o bien una sustitución nucleofílica de un derivado de haluro, dependiendo del producto deseado. El Paso 6 es una remoción opcional de un grupo protector. El Paso 7 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 8 del Esquema G es un paso de desprotección opcional y una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. La separación quiral se puede hacer como el Paso 7a o el Paso 8a. R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

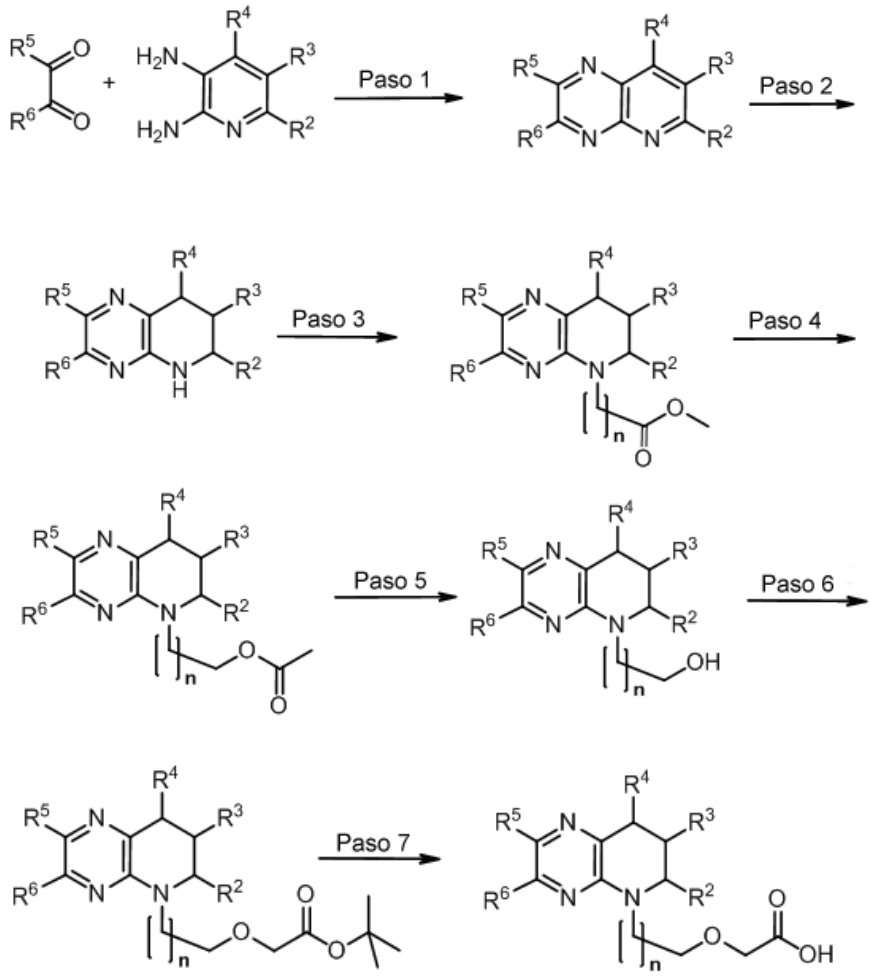
Esquema H





El Esquema H empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es una reducción. El Paso 3 es la introducción de un grupo protector (PG). El Paso 4 es una hidroxilación del alqueno. El Paso 5 es la introducción del grupo protector de hidroxilo. El Paso 6 es una remoción selectiva de un grupo protector. El Paso 7 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 8 es un paso de desprotección y una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. El Paso 9 del Esquema H es una separación quiral de la mezcla de compuestos utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico para proporcionar los enantiómeros individuales. R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

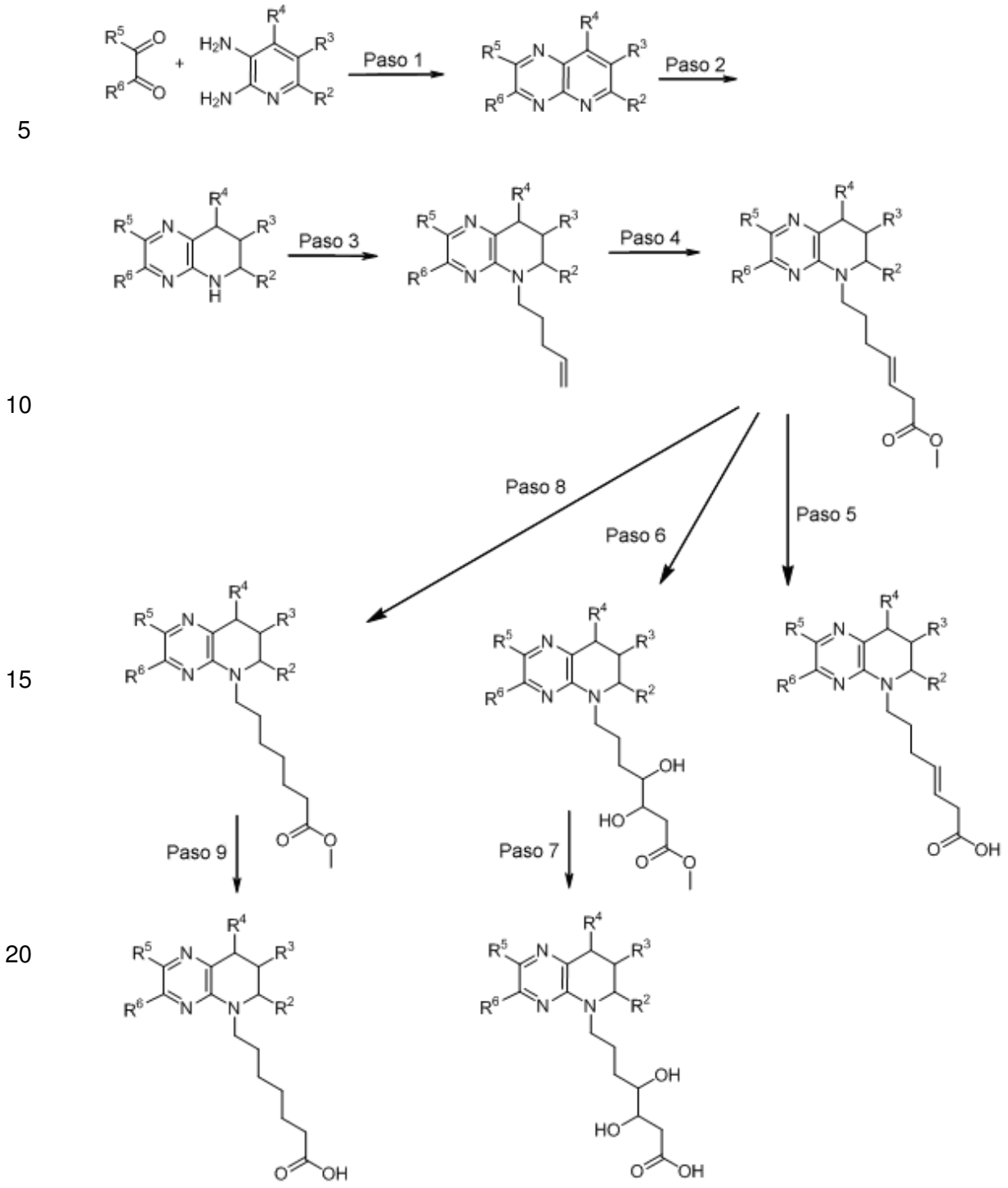
Esquema I



El Esquema I empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es una hidrogenación. El Paso 3 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 4 es una reducción. El Paso 5 es una hidrólisis opcional. El Paso 6 es una alquilación. El Paso 7 del Esquema I es una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6

son como se definen en la presente. n es de 0 a 5.

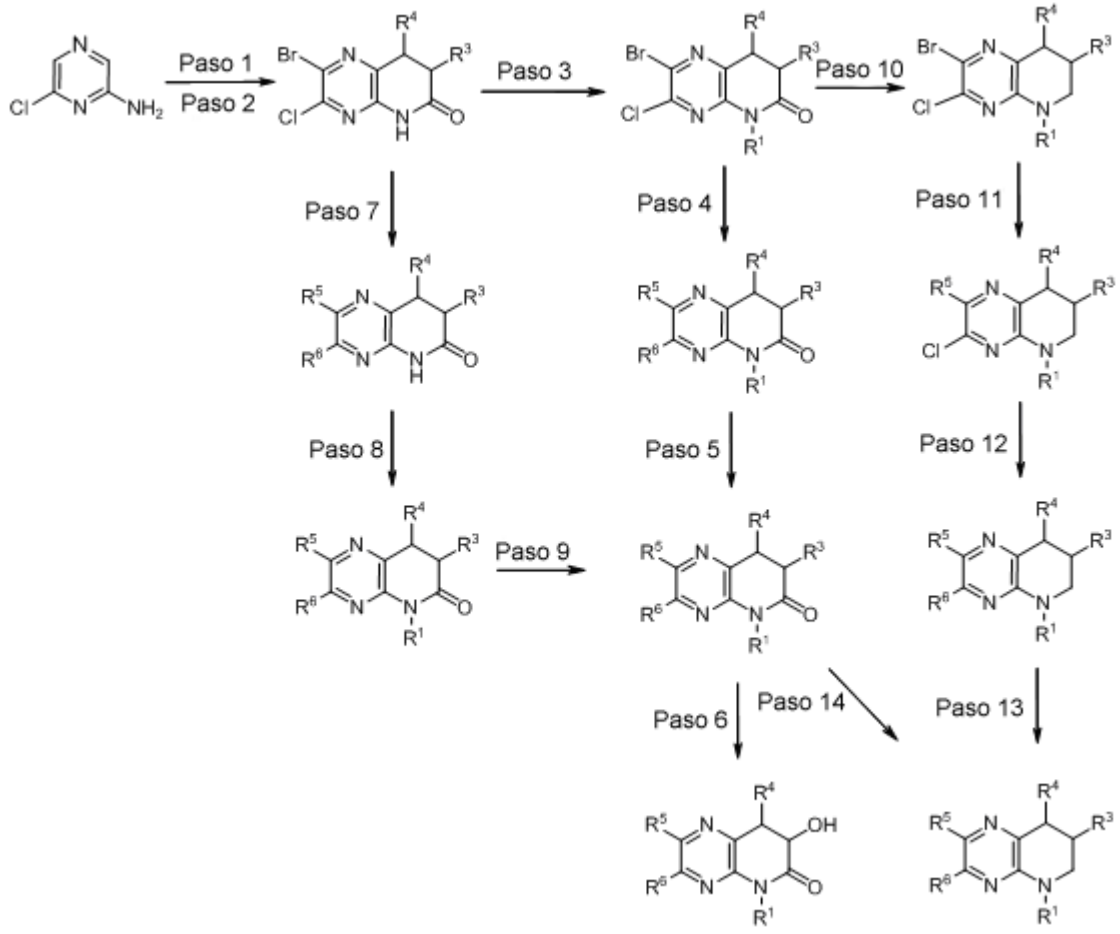
Esquema J



El Esquema J empieza con una reacción del Paso 1, usando el

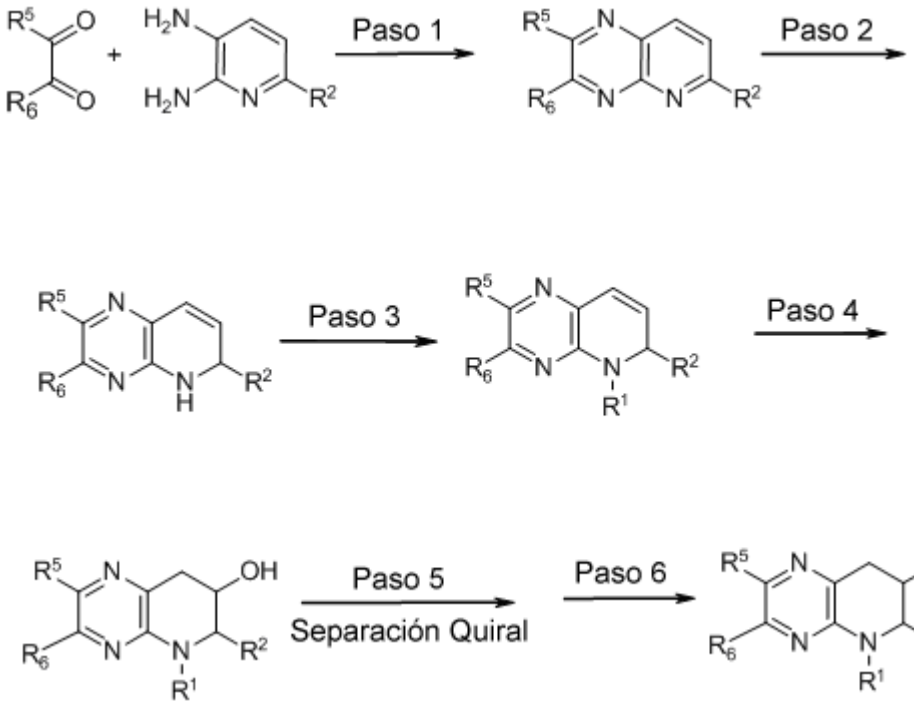
material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es una hidrogenación. El Paso 3 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 4 es una reacción de metátesis de olefina. El Paso 6 es una hidroxilación de un alqueno. El Paso 8 es una hidrogenación. Los Pasos 5, 7 y 9 del Esquema J son una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema K



El Esquema K empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y dibromando el material. El Paso 2 es una reacción de acoplamiento cruzado de Negishi concomitante con una ciclación intramolecular. Los Pasos 3, 8 son una alquilación. Los Pasos 4, 7, 11 y 12 son reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki. Los Pasos 5, 9 y 13 son una hidrólisis, para formar un ácido libre. Los Pasos 10 y 14 son una reducción. El Paso 6 del Esquema K es una hidroxilación. R^1, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

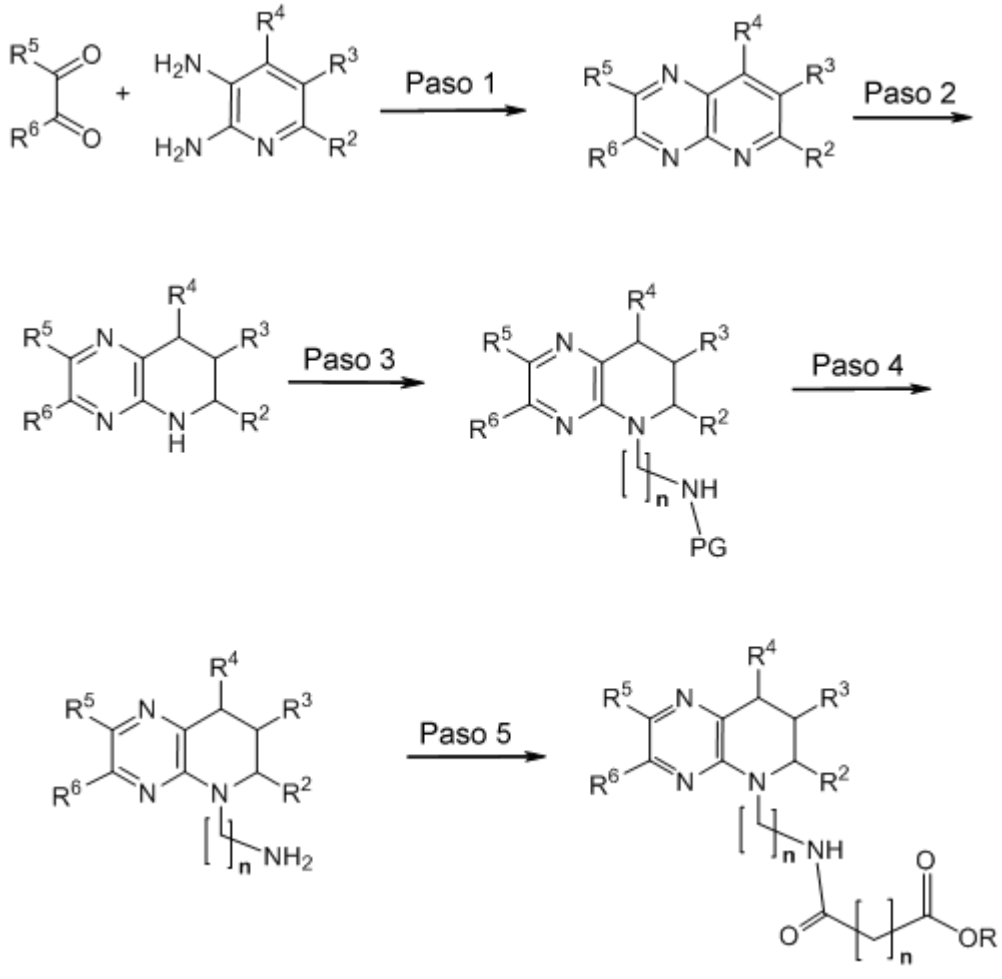
Esquema L

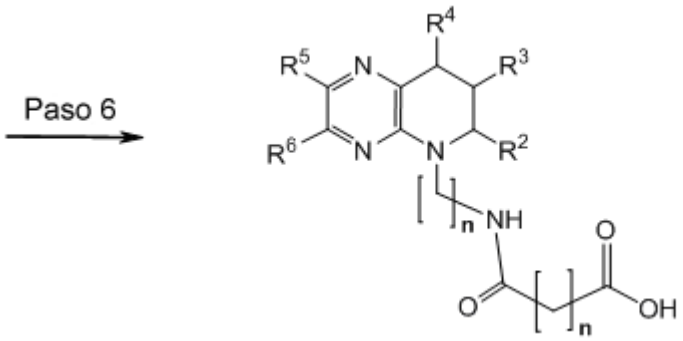


El Esquema L empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y

condensando el material como se muestra. El Paso 2 es una reducción. El Paso 3 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 4 es una borhidratación del alqueno. El Paso 5 es una separación quiral de la mezcla de compuestos utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico para proporcionar los enantiómeros individuales. El Paso 6 del Esquema L es una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^1, R^2, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema M





El Esquema M empieza con una reacción del Paso 1, usando el material de partida comercialmente disponible, o el material de partida que un experto en este campo pueda sintetizar, y condensando el material como se muestra. El Paso 2 es una hidrogenación. El Paso 3 es ya sea una alquilación o bien una aminación reductiva, dependiendo del producto deseado. El Paso 4 es una remoción opcional de un grupo protector. El Paso 5 es una formación de enlace de amida. El Paso 6 del Esquema M es una hidrólisis, para formar un ácido libre, si está presente un éster. R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente. n es de 1 a 5. PG es un grupo protector adecuado.

La persona experta apreciará que las rutas sintéticas generales detalladas anteriormente, muestran las reacciones comunes para transformar los materiales de partida como se requiera. No se proporcionan las condiciones de reacción específicas, pero éstas son bien conocidas por los expertos en este campo, y se considera que las condiciones apropiadas están dentro del conocimiento general común de la persona experta.

Los materiales de partida son cualquiera de los compuestos

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

Los compuestos de la fórmula I, Ia, II ó IIa, en forma libre, se pueden convertir hasta la forma de sal, y *viceversa*, de una manera convencional entendida por los expertos en la materia. Los compuestos en forma libre o de sal se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos conteniendo un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula I, Ia, II ó IIa se pueden recuperar a partir de las mezclas de reacción, y se pueden purificar de una manera convencional. Se pueden obtener isómeros, tales como estereoisómeros, de una manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica a partir de los materiales de partida correspondientemente sustituidos asimétricamente, por ejemplo, ópticamente activos.

Los compuestos de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas de los mismos, se puede preparar, por ejemplo, empleando las reacciones y técnicas descritas más adelante y en los Ejemplos. Las reacciones se pueden llevar a cabo en un solvente apropiado para los reactivos y materiales empleados, y adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. Será entendido por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente sobre la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto algunas veces requerirá de un juicio para modificar el orden de los pasos sintéticos o para

seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro, con el objeto de obtener un compuesto deseado de la invención.

Los diferentes sustituyentes sobre los intermediarios sintéticos y los productos finales mostrados en los siguientes esquemas de reacción pueden estar presentes en sus formas completamente elaboradas, con grupos protectores adecuados en donde se requieran, como será entendido por un experto en este campo, o en formas precursoras que posteriormente se puedan elaborar en sus formas finales mediante métodos familiares para un experto en la materia. También se pueden agregar sustituyentes en diferentes etapas a través de toda la secuencia sintética o después de completar la secuencia sintética. En muchos casos, se pueden emplear las manipulaciones de grupos funcionales comúnmente empleadas para transformar un intermediario en otro intermediario, o un compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa en otro compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa. Los ejemplos de estas manipulaciones son la conversión de un éster o de una cetona hasta un alcohol; la conversión de un éster hasta una cetona; interconversiones de ésteres, ácidos y amidas; alquilación, acilación y sulfonilación de alcoholes y aminas; y muchas otras. También se pueden agregar sustituyentes empleando reacciones comunes, tales como alquilación, acilación, halogenación u oxidación. Estas manipulaciones son bien conocidas en este campo, y muchos trabajos de referencia resumen los procedimientos y métodos para estas manipulaciones. Algunos trabajos de referencia que dan

ejemplos y referencias a la literatura primaria de la síntesis orgánica para muchas manipulaciones de grupos funcionales, así como otras transformaciones comúnmente empleadas en la técnica de la síntesis orgánica, son *March's Organic Chemistry,* 5a. Edición, Wiley y Chichester, Editores (2001); *Comprehensive Organic transformations*, Larock, Editor, VCH (1989); *Comprehensive Organic Functional Group transformations*, Katritzky y colaboradores (editores de series), Pergamon (1995); y *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost y Fleming (editores de series), Pergamon (1991). También se reconocerá que otra consideración importante en la planeación de cualquier ruta sintética en este campo, es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Se pueden seleccionar múltiples grupos protectores dentro de la misma molécula, de tal manera que cada uno de estos grupos protectores pueda ser removido sin la remoción de otros grupos protectores en la misma molécula, o que se puedan remover varios grupos protectores empleando el mismo paso de reacción, dependiendo del resultado deseado. Un informe con autoridad que describe muchas alternativas para el profesional capacitado es Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley y sons, 4ª Edición (2006).

Actividad Farmacológica

Los compuestos que se dan a conocer en la presente activan el receptor IP y son útiles en el tratamiento de varias enfermedades y

trastornos, y en la mitigación de los síntomas de los mismos.

Sin limitación, éstos incluyen los siguientes:

Hipertensión arterial pulmonar (PAH)

La hipertensión arterial pulmonar (PAH) tiene una patobiología multifactorial. La vasoconstricción, la remodelación de la pared de los vasos pulmonares, y la trombosis contribuyen a un aumento en la resistencia vascular pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar (PAH) (Humbert y colaboradores, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 13S-24S.). Los compuestos de la presente invención que se dan a conocer en la presente, son útiles en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH), y de los síntomas de la misma. Se entenderá que la hipertensión arterial pulmonar (PAH) abarca las siguientes formas de hipertensión arterial pulmonar descritas en la clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar de la Organización Mundial de la salud (WHO de 2003: hipertensión arterial pulmonar (PAH) idiopática (BPAH); hipertensión arterial pulmonar (PAH) familiar (FPAH); hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con otras condiciones (APAH), tal como hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con enfermedad vascular por colágeno, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con derivaciones sistémicas a pulmonares congénitas, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con hipertensión portal, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con infección por VIH, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con fármacos o toxinas, o hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con otras; e

hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con involucramiento venoso o capilar significativo. La hipertensión arterial pulmonar (PAH) idiopática se refiere a la hipertensión arterial pulmonar (PAH) de causa indeterminada. La hipertensión arterial pulmonar (PAH) familiar se refiere a la hipertensión arterial pulmonar (PAH) para la que se sospecha o se documenta una transmisión hereditaria. Se entenderá que la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con enfermedad vascular por colágeno abarca la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con esclerodermia, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con síndrome CREST (calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, y telangiectasis), hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con lupus eritematoso sistémico (SLE), hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con artritis reumatoide, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con arteritis de Takayasu, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con polimiositis, e hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con dermatomiositis. Se entenderá que la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con derivaciones sistémicas a pulmonares congénitas abarca la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con defecto séptico auricular (ASD), hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con defecto séptico ventricular (VSD), e hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con conducto arterioso evidente.

Se entenderá que la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con fármacos o toxinas abarca la hipertensión arterial

pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de aminorex, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de un compuesto de fenfluramina (por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de fenfluramina o hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de dexfenfluramina), hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de ciertos aceites tóxicos (por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de aceite de semilla de colza), hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de alcaloides de pirrolizidina (por ejemplo, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de hiedra), e hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la ingestión de monocrotalina. Se entenderá que la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con otras abarca la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con un trastorno de tiroides, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con la enfermedad de almacenamiento de glicógeno, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con enfermedad de Gaucher, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con telangiectasia hemorrágica hereditaria, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con una hemoglobinopatía, hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con un trastorno mieloproliferativo, e hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con esplenectomía. Se entenderá que la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con involucramiento venoso o capilar significativo abarca la hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con enfermedad veno-

oclusiva pulmonar (PVOD), e hipertensión arterial pulmonar (PAH) asociada con hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH). (Véase, por ejemplo, Simonneau y colaboradores, J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 5S-12S; McGoon y colaboradores, Chest, 2004, 126: 14S-34S; Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007, 2: 369-399; McLaughlin y colaboradores, Circulation, 2006, 114: 1417-1431; Strauss y colaboradores, Clin. Chest. Med., 2007, 28: 127-142; Taichman y colaboradores, Clin. Chest. Med., 2007, 28: 1-22.).

La evidencia para la asociación de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) con esclerodermia y el efecto benéfico de un agonista del receptor IP sobre la hipertensión arterial pulmonar (PAH) se dan en Badesch y colaboradores (Badesch y colaboradores, Ann. Intern. Med., 2000, 132: 425-434). La evidencia para la asociación de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) con las enfermedades vasculares por colágeno, la enfermedad de tejido conectivo mixto (MCTD), lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, y síndrome CREST, y el efecto benéfico de un agonista del receptor IP sobre la hipertensión arterial pulmonar (PAH), se dan en Humbert y colaboradores (Eur. Respir. J., 1999, 13: 1351-1356). La evidencia para la asociación de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) con síndrome CREST, y el efecto benéfico de un agonista del receptor IP sobre la hipertensión arterial pulmonar (PAH), se dan en Miwa y colaboradores (Int. Heart J., 2007, 48: 417-422). La evidencia para la asociación de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) con SLE, y el efecto benéfico de un agonista del

receptor IP sobre la hipertensión arterial pulmonar (PAH), se dan en Robbins y colaboradores (Chest, 2000, 117: 14-18). La evidencia para la asociación de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) con infección por VIH, y el efecto benéfico de un agonista del receptor IP sobre la hipertensión arterial pulmonar (PAH), se dan en Aguilar y colaboradores (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162: 1846-1850). La evidencia para la asociación de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) con defectos congénitos del corazón (incluyendo ASD, VSD y conducto arterioso evidente), y el efecto benéfico de un agonista del receptor IP sobre la hipertensión arterial pulmonar (PAH), se dan en Rosenzweig y colaboradores (Circulation, 1999, 99: 1858-1865).

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

Los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) incluyen disnea, angina, síncope y edema (McLaughlin y colaboradores, Circulation, 2006, 114: 1417-1431). Los compuestos de la presente invención que se dan a conocer en la presente, son útiles en el tratamiento de los síntomas de la hipertensión arterial pulmonar (PAH).

Terapias antiplaquetarias (Condiciones relacionadas con la acumulación de plaquetas)

Los agentes antiplaquetarios (antiplaquetarios) se prescriben para una variedad de condiciones. Por ejemplo, en la enfermedad de arterias coronarias se utilizan para ayudar a prevenir infarto de miocardio o embolia en los pacientes que estén en riesgo de desarrollar coágulos de sangre obstructivos (por ejemplo, trombosis de coronarias).

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

Un ataque isquémico transitorio ("TIA" o "mini-embolia") es una breve interrupción del flujo de oxígeno al cerebro debido a una disminución del flujo sanguíneo a través de las arterias, usualmente debido a un coágulo de sangre obstructor. Se ha encontrado que los fármacos antiplaquetarios son efectivos para prevenir los ataques

isquémicos transitorios (TIAs). La angina es un dolor, presión o malestar de pecho temporal y con frecuencia recurrente, causado por un flujo sanguíneo rico en oxígeno inadecuado (isquemia) hacia algunas partes del corazón. En los pacientes con angina, la terapia antiplaquetaria puede reducir los efectos de la angina y el riesgo de infarto de miocardio.

La embolia es un suceso en donde el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, usualmente debido a un bloqueo de un vaso sanguíneo cerebral por un coágulo de sangre. En los pacientes de alto riesgo, se ha encontrado que el tomar antiplaquetarios regularmente, previene la formación de los coágulos de sangre que provocan primeras o segundas embolias. La angioplastía es una técnica basada en catéter empleada para abrir las arterias obstruidas por un coágulo de sangre. Ya sea que se lleve a cabo o no el implante vascular (stent) inmediatamente después de este procedimiento para mantener la arteria abierta, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de que se formen coágulos de sangre adicionales en seguida de los procedimientos.

La cirugía de derivación de coronarias (bypass) es un procedimiento quirúrgico en donde se toma una arteria o vena a partir de cualquier otra parte del cuerpo, y se injerta en una arteria coronaria bloqueada, volviendo a dirigir la sangre alrededor del bloqueo y a través del vaso recién conectado. Después del procedimiento, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de la formación de coágulos de sangre secundarios.

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

Existe evidencia de que un agonista del receptor IP inhibirá la acumulación de plaquetas y, por consiguiente, será un tratamiento potencial como una terapia antiplaquetaria (véase, por ejemplo, Moncada y colaboradores, Lancet, 1977, 1: 18-20). Se ha demostrado que la deficiencia genética del receptor IP en los ratones conduce a una mayor propensión hacia la trombosis (Murata y colaboradores, Nature, 1997, 388: 678-682).

Los agonistas del receptor IP se pueden utilizar para tratar, por ejemplo, la claudicación o enfermedad arterial periférica, así como complicaciones cardiovasculares, trombosis arterial, ateroesclerosis, la vasoconstricción causada por serotonina, isquemia-lesión por reperfusión, y restenosis de las arterias en seguida de angioplastía o colocación de implante vascular (stent). (Véase, por ejemplo,

Fetalvero y colaboradores, Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82: 109-118; Arehart y colaboradores, Curr. Med. Chem., 2007, 14: 2161-2169; Davi y colaboradores, N. Engl. J. Med., 2007, 357: 2482-2494; Fetalvero y colaboradores, Am. J. Physiol. Corazón. Circ. Physiol., 2006, 290: H1337-H1346; Murata y colaboradores, Nature, 1997, 388: 678-682; Wang y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 2006, 103: 14507-14512; Xiao y colaboradores, Circulation, 2001, 104: 2210-2215; McCormick y colaboradores, Biochem. Soc. trans., 2007, 35: 910-911; Arehart y colaboradores, Circ. Res., 6 de Marzo de 2008).

Los agonistas del receptor IP también se pueden utilizar solos o en combinación con terapia trombolítica, por ejemplo, activador de plasminógeno de tipo tejido (t-PA), para proporcionar cardioprotección en seguida de infarto de miocardio (MI) o disfunción post-isquémica de miocardio o protección de lesión isquémica durante la intervención percutánea de coronarias, y similares, incluyendo complicaciones resultantes de lo mismo. Los agonistas del receptor IP también se pueden utilizar en terapias antiplaquetarias en combinación con, por ejemplo, alfa-tocoferol (vitamina E), equistatina (una desintegrina) o, en los estados de híper-coagulabilidad, heparina. (Véase, por ejemplo, Chan., J. Nutr., 1998, 128: 1593-1596; Mardla y colaboradores, Platelets, 2004, 15: 319-324; Bernabei y colaboradores, Ann. Thorac. Surg., 1995, 59: 149-153; Gainza y colaboradores, J. Nephrol., 2006, 19: 648-655).

Los agonistas del receptor IP que se dan a conocer en la

presente proporcionan una mejora benéfica en la microcirculación a los pacientes que necesiten terapia antiplaquetaria, mediante la antagonización de los productos vasoconstrictores de las plaquetas acumulándose en, por ejemplo, y no limitándose a, las indicaciones descritas anteriormente.

De conformidad con lo anterior, en algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para reducir la acumulación de plaquetas en un paciente que lo necesite, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente. En las modalidades adicionales, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de la enfermedad de arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, embolia, fibrilación auricular, o un síntoma de cualquiera de los anteriores en un paciente que necesite el tratamiento, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente.

En las modalidades adicionales, la presente invención proporciona métodos para reducir el riesgo de la formación de coágulos de sangre en un paciente de angioplastía o de cirugía de derivación de coronarias (bypass), o en un paciente que padezca de fibrilación auricular, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente, en un tiempo en el que exista dicho riesgo.

Ateroesclerosis

La ateroesclerosis es una enfermedad compleja caracterizada por inflamación, acumulación de lípido, muerte celular y fibrosis. Es la primera causa de mortalidad en muchos países, incluyendo los Estados unidos. Se entenderá que la ateroesclerosis, como se utiliza el término en la presente, abarca los trastornos de las arterias de tamaño grande y mediano, que dan como resultado la acumulación progresiva, dentro de la íntima, de células de músculo liso y de lípidos.

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

Los compuestos de la presente invención que se dan a conocer en la presente son útiles en el tratamiento de ateroesclerosis, y el tratamiento de los síntomas de la misma. De conformidad con lo

anterior, en algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de ateroesclerosis en un paciente que necesite el tratamiento, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente. En las modalidades adicionales, se proporcionan métodos para el tratamiento de un síntoma de ateroesclerosis en un paciente que necesite el tratamiento, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente.

Asma

El asma es un trastorno inflamatorio mediado por los linfocitos caracterizado por eosinofilia de las vías respiratorias, aumento en la producción de moco por parte de las células caliciformes, y remodelación estructural de la pared de las vías respiratorias. La prevalencia de asma ha aumentado dramáticamente en todo el mundo en las décadas recientes. Se ha demostrado que la deficiencia genética del receptor IP en los ratones aumenta la inflamación alérgica de las vías respiratorias (Takahashi y colaboradores, Br J Pharmacol, 2002, 137: 315-322). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede suprimir no solamente el desarrollo de asma cuando se da durante la fase de sensibilización, sino que también las características cardinales del asma experimental cuando se da durante la fase de estímulo (Idzko y colaboradores, J. Clin. Invest., 2007, 117: 464-72, Nagao y

colaboradores, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29: 314-320), cuando menos en parte a través de una interferencia notoria con la función de las células dendríticas presentadoras de antígeno dentro de las vías respiratorias (Idzko y colaboradores, J. Clin. Invest., 2007, 117: 464-472; Zhou y colaboradores, J. Immunol., 2007, 178: 702-710; Jaffar y colaboradores, J. Immunol., 2007, 179: 6193-6203; Jozefowski y colaboradores, Int. Immunopharmacol., 2003, 3: 865-878). Estas células son cruciales tanto para la fase de inicio como de mantenimiento del asma alérgico, debido a que el agotamiento de las células dendríticas de las vías respiratorias durante el estímulo secundario en los ratones sensibilizados abolió todos los rasgos característicos del asma, un efecto que se podría restaurar completamente mediante la transferencia adoptiva de las células dendríticas de tipo silvestre (van Rijt y colaboradores, J. Exp. Med., 2005, 201: 981-991). También se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la secreción de citoquina pro-inflamatoria por parte de los macrófagos alveolares humanos (Raychaudhuri y colaboradores, J. Biol. Chem., 2002, 277: 33344-33348). Los compuestos de la presente invención que se dan a conocer en la presente son útiles en el tratamiento de asma, y en el tratamiento de los síntomas del mismo. De conformidad con lo anterior, en algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de asma en un paciente que necesite el tratamiento, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la

presente.

En las modalidades adicionales, se proporcionan métodos para el tratamiento de un síntoma de asma en un paciente que necesite el tratamiento, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

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

En las modalidades adicionales, se proporcionan métodos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un paciente que necesite el tratamiento, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista

del receptor IP que se da a conocer en la presente.

Hiperglicemia

Aunque la hiperglicemia es la principal causa de la patogénesis de las complicaciones diabéticas, tales como neuropatía periférica diabética (DPN), nefropatía diabética (DN), y retinopatía diabética (DR), también se ha implicado que la mejor vasoconstricción y la acumulación de plaquetas en los pacientes diabéticos, tienen una función en el progreso de la enfermedad (Cameron y colaboradores, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003, 367: 607-614). Los agonistas del receptor IP promueven la vasodilatación e inhiben la acumulación de plaquetas. La mejora del flujo sanguíneo microvascular puede ser benéfica en las complicaciones diabéticas (Cameron, Diabetologia, 2001, 44: 1973-1988).

Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede prevenir y revertir las anormalidades en la conducción de los nervios periféricos motores y sensoriales en las ratas diabéticas por estreptozotocina (Cotter y colaboradores, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993, 347: 534-540). Se da evidencia adicional para el efecto benéfico de un agonista del receptor IP en el tratamiento de neuropatía periférica diabética en Hotta y colaboradores (Diabetes, 1996, 45: 361-366), Ueno y colaboradores (Jpn. J. Pharmacol., 1996, 70: 177-182), Ueno y colaboradores (Life Sci., 1996, 59: PL1O5-PL110), Hotta y colaboradores (Prostaglandins, 1995, 49: 339-349), Shindo y colaboradores (Prostaglandins, 1991, 41: 85-96), Okuda y colaboradores

(Prostaglandins, 1996, 52: 375-384), y Koike y colaboradores (FASEB J., 2003, 17: 779-781).

La evidencia para el efecto benéfico de un agonista del receptor IP en el tratamiento de nefropatía diabética se da en Owada y colaboradores (Nephron, 2002, 92: 788-796), y Yamashita y colaboradores (Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57: 149-161). La evidencia para el efecto benéfico de un agonista del receptor IP en el tratamiento de retinopatía diabética, se da en Yamagishi y colaboradores (Mol. Med., 2002, 8: 546-550), Burnette y colaboradores (Exp. Eye Res., 2006, 83: 1359-1365), y Hotta y colaboradores (Diabetes, 1996, 45: 361-366). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir el aumento en los niveles del factor de necrosis tumoral-[alfa] (TNF-[alfa]) en los pacientes diabéticos, implicando que un agonista del receptor IP puede contribuir a la prevención del progreso en las complicaciones diabéticas (Fujiwara y colaboradores, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112: 390-394).

La evidencia de que la administración tópica de un agonista del receptor IP puede dar como resultado una disminución en la presión intraocular (IOP) en conejos y perros, y de esta manera, tiene un efecto benéfico en el tratamiento de glaucoma, se da en Hoyng y colaboradores (Hoyng y colaboradores, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28: 470-476).

Se ha demostrado que los agonistas del receptor IP tienen actividad para la regulación del tono vascular, para la vasodilatación,

y para la mitigación de la hipertensión pulmonar (véase, por ejemplo, Strauss y colaboradores, Clin Chest Med, 2007, 28: 127-142; Driscoll y colaboradores, Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9: 65-81). La evidencia para un efecto benéfico de un agonista del receptor IP en el tratamiento de hipertensión se da en Yamada y colaboradores (Péptidos, 2008, 29: 412-418). La evidencia de que un agonista del receptor IP puede proteger contra isquemia cerebral, se da en Dogan y colaboradores (Gen. Pharmacol., 1996, 27: 1163-1166), y Fang y colaboradores (J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26: 491-501).

Anti-inflamación

Los agentes contra la inflamación se prescriben para una variedad de condiciones. Por ejemplo, en una enfermedad inflamatoria, se utilizan para interferir con, y de esta manera reducir, un efecto subyacente perjudicial.

Existe evidencia de que un agonista del receptor IP puede inhibir la inflamación y, por consiguiente, puede ser un tratamiento potencial como una terapia contra la inflamación. Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la citoquina y la quimiocina pro-inflamatorias (interleucina-12 (IL-12), factor de necrosis tumoral-[alfa] (TNF-[alfa]), DL-1[alfa], EL-6, proteína inflamatoria de macrófagos-1 alfa (MIP-1[alfa]), la producción de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1)), y la función estimulante de células-T de las células dendríticas (Jozefowski y colaboradores, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou y colaboradores, J. Immunol., 2007, 178: 702-710; Nagao y

colaboradores, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29: 314-320; Idzko y colaboradores, J. Clin. Invest., 2007, 117: 464-472). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir la producción de citoquina pro-inflamatoria (TNF-[alfa], IL-1/3, EL-6, factor estimulante de granulocitos/macrófagos (GM-CSF)) por parte de los macrófagos (Raychaudhuri y colaboradores, J. Biol. Chem., 2002, 277: 33344-33348; Czeslick y colaboradores, Eur. J. Clin. Invest., 2003, 33: 1013-1017; Di Renzo y colaboradores, Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids, 2005, 73: 405-410; Shinomiya y colaboradores, Biochem. Pharmacol., 2001, 61: 1153-1160). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede estimular la producción de citoquina anti-inflamatoria (DL-IO) mediante las células dendríticas (Jozefowski y colaboradores, Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou y colaboradores, J. Immunol., 2007, 178: 702-710). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede estimular la producción de la citoquina anti-inflamatoria (DL- 10) por parte de los macrófagos (Shinomiya y colaboradores, Biochem. Pharmacol., 2001, 61: 1153-1160). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir una quimiotaxis inducida por quimiocina (CCL 17) de los leucocitos (células-T $CD4^+$ Th2) (Jaffar y colaboradores, J. Immunol., 2007, 179: 6193-6203). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede conferir protección de la ateroesclerosis, tal como de la aterotrombosis (Arehart y colaboradores, Curr. Med. Chem., 2007, 14: 2161-2169; Stitham y colaboradores, Prostaglandins Other Lipid

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

340-347).

Los compuestos de la presente invención que se dan a conocer en la presente proporcionan una reducción benéfica de la inflamación. Los compuestos de la presente invención que se dan a conocer en la presente proporcionan una reducción benéfica de una respuesta inflamatoria perjudicial asociada con una enfermedad inflamatoria. De conformidad con lo anterior, en algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para reducir la inflamación en un paciente que lo necesite, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente. En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para disminuir la producción de IL-12, TNF-[alfa], IL-1[alfa], IL-1/3, BL-6, MIP-1a o MCP-1 en un paciente que lo necesite, el cual comprende administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente. En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para disminuir la producción de TNF-[alfa] en un paciente que lo necesite, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente. En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para aumentar la producción de EL-IO en un paciente que lo necesite, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la

presente. En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para reducir una respuesta inflamatoria perjudicial asociada con una enfermedad inflamatoria en un paciente que lo necesite, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente. En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o de un síntoma de la misma en un paciente que necesite el tratamiento, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente. En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o de un síntoma de la misma en un paciente que necesite el tratamiento, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente. En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o de un síntoma de la misma en un paciente que necesite el tratamiento, los cuales comprenden administrar al paciente, una composición que comprende un agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente, en donde la enfermedad inflamatoria se selecciona a partir del grupo que consiste en soriasis, artritis soriática, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, rechazo de trasplante, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (SLE), colitis ulcerativa, isquemia-lesión por reperfusión, restenosis,

ateroesclerosis, acné, diabetes (incluyendo diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2), sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y asma.

Fibrosis

Se ha demostrado que la señalización de PGI2 tiene una función benéfica en las enfermedades fibróticas de diferentes órganos, incluyendo riñón, corazón, pulmón, piel, páncreas e hígado, así como en la esclerosis sistémica y en las patologías asociadas. Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede mitigar la fibrosis cardíaca (Chan EC y colaboradores (2010) *J Mol Cell Cardiol.* 18 de Abril; Hirata y colaboradores (2009) *Biomed Pharmacother*. 63(10): 781-6; Kaneshige T y colaboradores (2007) *J Vet Med Sci.* 69(12): 1271-6). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede atenuar la fibrosis renal (Takenaka M y colaboradores (2009) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 80(5-6): 263-7). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede proteger contra la fibrosis pulmonar en un modelo de bleomicina (Zhu y colaboradores (2010) *Respir Res.* 20;11(1): 34). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede suprimir la producción del factor de crecimiento del tejido conectivo, un mediator clave de la fibrosis, en los pacientes con esclerodermia (Stratton R y colaboradores (2001) *J Clin Invest.* 108(2): 241-50). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la incidencia de las ulceraciones digitales en los pacientes con esclerosis sistémica (M. Vayssairat (1999) *J Rheumatol* 26: 2173–

2178). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la necrosis de las puntas de los dedos en los bebés con el fenómeno de Renaud refractario (Shouval DS y colaboradores (2008) *Clin Exp Rheumatol.* 26(3 Suplemento 49): S105-7). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir los marcadores de la activación endotelial en los pacientes con esclerosis sistémica (Rehberger P y colaboradores (2009) *Acta Derm Venereol*. 89(3): 245-9). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede reducir la gravedad, frecuencia, y duración de los ataques de Raynaud en los pacientes con esclerosis sistémica (Torlay y colaboradores (1991) *Ann Rheum Des 5*0, 800–804). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede mejorar la hemodinamia portal en los pacientes con esclerosis sistémica y fenómeno de Raynaud (Zardi y colaboradores (2006) *In Vivo* 20(3): 377-80). Se ha demostrado que un agonista del receptor IP puede inhibir el progreso de la fibrosis pancreática en las ratas Zucker obesas (Sato y colaboradores (2010) *Diabetes* 59(4): 1092-100).

Los agonistas del receptor IP que se dan a conocer en la presente proporcionan efectos anti-fibróticos benéficos a los pacientes que padecen de fibrosis del riñón, corazón, pulmón, piel, páncreas e hígado, la cual puede ser idiopática o secundaria a la inflamación crónica y a la esclerosis sistémica, por ejemplo, y no están limitados a las indicaciones descritas anteriormente.

En adición, existe una evidencia sustancial de que un agonista del receptor IP puede mejorar la función del riñón en la insuficiencia

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

Los agonistas del receptor IP que se dan a conocer en la presente proporcionan una mejora benéfica de la función renal en los pacientes con lesión aguda y crónica del riñón, y con nefropatías secundarias a los agentes de contraste-tintes, con isquemia-lesión por reperfusión, con inflamación sistémica y diabetes, por ejemplo, y no están limitados a las indicaciones descritas anteriormente.

Existe una evidencia considerable para una función causal de la deficiencia de prostaciclina en el desarrollo de preeclampsia (Mills JL y colaboradores (1999) *JAMA* 282: 356–362; Walsh SW (2004) *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70: 223–232). Se ha

demostrado que la administración de un agonista del receptor IP disminuye la presión sanguínea en un modelo de preeclampsia de rata (Zlatnik MG y colaboradores (1999) *Am J Obstet Gynecol.* 180(5): 1191-5).

Los agonistas del receptor IP que se dan a conocer en la presente proporcionan una mejora benéfica de la hemodinamia en los pacientes con preeclampsia.

El agonista del receptor IP que se da a conocer en la presente puede proporcionar un tratamiento benéfico de la fibrosis quística.

Los agonistas del receptor IP que se dan a conocer en la presente pueden proporcionar quimioprevención. La quimio-prevención es la práctica de utilizar fármacos, vitaminas, o suplementos nutricionales para reducir el riesgo de desarrollar o de tener una recurrencia de cáncer. El iloprost oral (*Ventavis*), un análogo de prostaciclina, muestra una promesa como un agente quimiopreventivo para el cáncer de pulmón. Los datos que apoyan la quimioprevención con el agonista del receptor IP fueron presentados por Paul Bunn Jr. MD, quien es el Director ejecutivo de la International Association for the Study of Lung Cancer (Asociación Internacional para el Estudio de Cáncer Pulmonar) en la 102ª Asamblea Anual de la American Association for Cancer Research (Asociación Americana para la Investigación del Cáncer), y mostraron que mejoraba de una manera significativa la displasia endobronquial en los fumadores.

Los agonistas de PGI2, incluyendo los compuestos de la

fórmula I, Ia, II ó IIa, también son útiles como co-agentes terapéuticos para utilizarse en combinación con segundos agentes, tales como nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como nitroprusida de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbide, dinitrato de isosorbide, molsidomina o SIN-1, y NO de inhalación; compuestos que inhiben la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) y/o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), tales como los inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) 1, 2, 3, 4 y/o 5, en especial los inhibidores de PDE 5, tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil; los estimulantes de ciclasa de guanilato independientes de NO pero dependientes de hem, tales como en particular los compuestos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451; los activadores de ciclasa de guanilato independientes de No y de hem, tales como en particular los compuestos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510; los compuestos que inhiben la elastasa neutrofílica humana, tales como sivelestat o DX-890 (Reltran); los compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como los inhibidores de cinasa de tirosina y/o de cinasa de serina/treonina, en particular imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib y sunitinib; los compuestos que tienen influencia sobre el metabolismo de la energía del corazón, por ejemplo, y de preferencia, etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina; los agentes anti-

trombóticos, por ejemplo, y de preferencia, a partir del grupo que comprende los inhibidores de la acumulación de plaquetas, anticoagulantes o sustancias pro-fibrinolíticas; las sustancias activas para disminuir la presión sanguínea, por ejemplo, y de preferencia, a partir del grupo que comprende antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, inhibidores de sintasa de aldosterona, bloqueadores del receptor-alfa, bloqueadores del receptor-beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores y diuréticos de la cinasa Rho; y/o sustancias activas que modifican el metabolismo de los lípidos, por ejemplo, y de preferencia, a partir del grupo que comprende agonistas de los receptores de tiroides, los inhibidores de la síntesis de colesterol, por ejemplo, y de preferencia, los inhibidores de HMG-CoA-reductasa o los inhibidores de la síntesis de escualeno, los inhibidores de ACAT, los inhibidores de la proteína de transferencia de colesteril-éster, los inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, los inhibidores de la absorción de colesterol, los inhibidores de lipasa, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a), en particular en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) o de las enfermedades y trastornos, tales como aquéllos mencionados anteriormente en la presente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como un medio para

reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos.

En particular, una modalidad de esta invención es una combinación farmacéutica, la cual comprende los compuestos de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas de los mismos y un segundo agente, en donde el segundo agente es un inhibidor de PDEV o un inhibidor de la endopeptidasa neutra.

Los compuestos de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas de los mismos, se pueden mezclar con un segundo agente en una composición farmacéutica, o se pueden administrar por separado, antes, de una manera simultánea con, o después de la otra sustancia de fármaco.

De conformidad con lo anterior, la invención incluye, como un aspecto adicional, una combinación de la actividad de un receptor IP con agentes osmóticos (solución salina híper-tónica, dextrano, manitol, xilitol), bloqueadores de ENaC, una sustancia de fármaco anti-inflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, anti-tusiva, antibiótica y/o de DNasa, en donde el agonista del receptor IP y la otra sustancia de fármaco pueden estar en la misma o diferente composición farmacéutica.

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

Las sustancias de fármaco de DNasa adecuadas incluyen dornasa-alfa (Pulmozyme^{MR}), una solución altamente purificada de desoxi-ribonucleasa humana recombinante I (rhDNasa), la cual

disocia selectivamente el ADN. La dornasa-alfa se utiliza para tratar la fibrosis quística.

Otras combinaciones útiles del agonista del receptor IP con fármacos anti-inflamatorios son aquéllas con antagonistas de los receptores de quimiocina, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular los antagonistas de CCR-5, tales como los antagonistas Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D; los antagonistas Takeda, tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metil-fenil)-5H-benzo-ciclo-hepten-8-il]-carbonil]-amino]-fenil]-metil]-tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770); y los antagonistas de CCR-5 descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número USP 6,166,037 (en particular en las reivindicaciones 18 y 19), en la Publicación Internacional Número WO 00/66558 (en particular en la reivindicación 8), en la Publicación Internacional Número WO 00/66559 (en particular en la reivindicación 9), y en las Publicaciones Internacionales Números WO 04/018425 y WO 04/026873.

Los fármacos anti-inflamatorios adecuados incluyen esteroides, por ejemplo corticosteroides. Los esteroides adecuados incluyen budesonida, beclametasona (por ejemplo, dipropionato), butixocort (por ejemplo, propionato), CHF5188, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, fluticasona (por ejemplo, propionato o furoato), GSK-685698, GSK-870086, LAS40369, metil-prednisolona, mometasona

(por ejemplo, furoato), prednisolona, rofleponida, y triamcinolona (por ejemplo, acetonida). En ciertas modalidades preferidas, el esteroide es de corticosteroides de larga acción, tales como budesonida, ciclesonida, fluticasona o mometasona.

Los segundos ingredientes activos adecuados incluyen a los agonistas-$ß_2$. Los agonistas-$ß_2$ incluyen arformoterol (por ejemplo, tartrato), albuterol/salbutamol (por ejemplo, racemato o un enantiómero individual, tal como el enantiómero R, o una sal del mismo, en especial el sulfato), AZD3199, bambuterol, BI-171800, bitolterol (por ejemplo, mesilato), carmoterol, clembuterol, etanterol, fenoterol (por ejemplo, el racemato o un enantiómero individual, tal como el enantiómero R, o una sal del mismo, en especial el bromhidrato), flerbuterol, formoterol (por ejemplo, el racemato o un diaestereómero individual, tal como el diaestereómero R,R, o una sal del mismo, en especial el fumarato o el dihidrato de fumarato), GSK-159802, GSK-597901, GSK-678007, indacaterol (por ejemplo, el racemato o un enantiómero individual, tal como el enantiómero R, o una sal del mismo, en especial el maleato, acetato o xinafoato), LAS100977, metaproterenol, milveterol (por ejemplo, el clorhidrato), naminterol, olodaterol (por ejemplo, el racemato o un enantiómero individual, tal como el enantiómero R, o una sal del mismo, en especial el clorhidrato), PF-610355, pirbuterol (por ejemplo, el acetato), procaterol, reproterol, salmefamol, salmeterol (por ejemplo, el racemato o un enantiómero individual, tal como el enantiómero R, o una sal del mismo, en especial el xinafoato), terbutalina (por

ejemplo, sulfato), y vilanterol (o una sal del mismo en especial el trifenatato). En ciertas modalidades preferidas, el agonista-$ß_2$ es un agonista-$ß_2$ de ultra-larga acción, tal como indacaterol, o potencialmente carmoterol, LAS-100977, milveterol, olodaterol, PF-610355 ó vilanterol. Una modalidad preferida de los segundos ingredientes activos es el indacaterol (es decir, (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona), o una sal del mismo. Éste es un agonista del adrenoceptor-$ß_2$ que tiene una duración de acción especialmente larga (es decir, de más de 24 horas), y un establecimiento de acción corto (es decir, de aproximadamente 10 minutos). Este compuesto se prepara mediante los procesos descritos en las Solicitudes Internacionales de Patente Números WO 2000/75114 y WO 2005/123684. Éste es capaz de formar sales de adición de ácido, en particular sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Una sal preferida de la (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona es la sal de maleato. Otra sal preferida es el acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Otra sal preferida es el xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-il-amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen a los agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como aclidinio (por ejemplo, el bromuro), BEA-2108 (por ejemplo, el bromuro), BEA-2180 (por ejemplo, el bromuro), CHF-5407, darifenacina (por ejemplo, el bromuro), darotropio (por ejemplo, el bromuro), glicopirrolato (por

ejemplo, el racemato o el enantiómero individual, o una sal del mismo, en especial el bromuro), dexpirronio (por ejemplo, el bromuro), iGSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, ipratropio (por ejemplo, el bromuro), LAS35201, LAS186368, otilonio (por ejemplo, el bromuro), oxitropio (por ejemplo, el bromuro), oxibutinina, PF-3715455, PF-3635659, pirenzepina, revatropato (por ejemplo, el bromhidrato), solifenacina (por ejemplo, el succinato), SVT-40776, TD-4208, terodilina, tiotropio (por ejemplo, el bromuro), tolterodina (por ejemplo, el tartrato), y trospio (por ejemplo, el cloruro). En ciertas modalidades preferidas, el antagonista muscarínico es un antagonista muscarínico de larga acción, tal como el bromuro de darotropio, el glicopirrolato, o el bromuro de tiotropio.

Los fármacos anti-inflamatorios y broncodilatadores dobles adecuados incluyen los agonistas del adreno-receptor beta-2 / antagonistas muscarínicos dobles, tales como GSK-961081 (por ejemplo, el succinato). y los que se dan a conocer en La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número USP 2004/0167167, y en las Publicaciones Internacionales Números WO 04/74246 y WO 04/74812.

Las sustancias de fármaco anti-histamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como aquéllas que se dan a conocer en la Patente Japonesa Número JP 2004107299, y

en las Publicaciones Internacionales Números WO 03/099807 y WO 04/026841.

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

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

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

De conformidad con lo anterior, la invención incluye, como un aspecto adicional, una combinación de un agonista del receptor IP con segundos agentes que son inhibidores de múltiples cinasas, tales como mesilato de imatinib, Gleevec. El imatinib funciona como un inhibidor específico de un número de enzimas de cinasa de tirosina. Ocupa el sitio activo de *TK*, que conduce a una disminución en la actividad. Las enzimas *TK* en el cuerpo incluyen el receptor de insulina. El imatinib es específico para el dominio *TK* en el proto-oncogén Abelson, en c-kit y en el PDGF-R (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

En una modalidad de esta invención, el agonista del receptor IP de esta invención se dosifica en combinación con un segundo

agente activo seleccionado a partir de inhibidores de fosfodiesterasa V, inhibidores de endopeptidasa neutra 1, inhibidores de THP1, inhibidores de múltiples cinasas, antagonista de endotelina, diurético, bloqueador de los receptores de aldosterona, y bloqueador de los receptores de endotelina.

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

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una condición que responda a la actividad del agonista del receptor IP, en particular en la hipertensión arterial pulmonar (PAH).

Los agentes de la invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente; mediante inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias; intranasalmente, por ejemplo, en el tratamiento de rinitis alérgica; tópicamente a la piel; o rectalmente. En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, en forma libre o

en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La composición puede contener un agente co-terapéutico, tal como un fármaco anti-inflamatorio, broncodilatador, anti-histamínico, o anti-tusivo, como se describe anteriormente en la presente. Estas composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. Por consiguiente, las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para su administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles, o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables, o formulaciones en polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, de preferencia contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227, o una mezcla de los mismos, y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20 por ciento en peso), y/o uno o más tensoactivos, tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, de preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o a las sales farmacéuticas del mismo, con un diámetro de partículas de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente

o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaños de partículas deseada, y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, de preferencia contiene, por ejemplo, al compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o a las sales farmacéuticas del mismo, ya sea disuelto o suspendido en un vehículo que contenga agua, un co-solvente, tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizante, el cual puede ser un tensoactivo.

Otros aspectos de la invención incluyen:

(a) un compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas del mismo, en una forma inhalable, por ejemplo, en una composición en aerosol o atomizable, o en un particulado inhalable, por ejemplo, en una forma micronizada;

(b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas del mismo, en una forma inhalable;

(c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (I) en una forma inhalable, en asociación con un dispositivo para inhalación; y

(d) un dispositivo para inhalación que contiene un compuesto de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas del mismo, en una forma inhalable.

Las dosificaciones de los compuestos de la fórmula I, Ia, II ó IIa, o las sales farmacéuticas de los mismos empleadas en la

práctica de la presente invención desde luego variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, del efecto deseado, y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para la administración mediante inhalación son del orden de 0.005 a 10 miligramos, mientras que para su administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.05 a 100 miligramos.

Uso Farmacéutico y Ensayo

Los compuestos de las fórmulas I, Ia, II ó IIa, y sus sales farmacéuticamente aceptables, referidos posteriormente en la presente de una manera alternativa como los "agentes de la invención", son útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos son agonistas adecuados del receptor IP, y se pueden probar en los siguientes ensayos.

La actividad de los compuestos en el receptor IP se evalúa mediante la medición de la acumulación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en células CHO que expresen establemente el receptor IP (CHO-IP), utilizando el ensayo PerkinElmer AlfaScreen. Esta tecnología mide la producción endógena de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), en un ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia no radioactiva. Se presenta una reacción biológica entre las perlas donadoras recubiertas con estreptavidina, el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) biotinilado, y las perlas aceptoras anti-cAMP, llevando a las perlas donadoras y aceptoras suficientemente cerca entre sí, de tal

manera que, después de la excitación, se produce una señal de fluorescencia. Después de la producción del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) endógeno, la competición entre el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) biotinilado, y el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) derivado de las células, provoca una reducción en la señal fluorescente. La reducción en la señal es proporcional a la cantidad de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) que se está produciendo; por consiguiente, es posible cuantificar la cantidad de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) que se está produciendo después de la estimulación con el agonista.

Los compuestos de prueba y de referencia se preparan a 100x [final] en sulfóxido de dimetilo al 100 por ciento, y se diluyen a 1:3 utilizando un Biomek Fx (Beckman Coulter). Esto es seguido por una dilución del intermediario, para dar 5x [final] en el regulador de ensayo (HBSS que contiene HEPES 5 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.1 por ciento (peso/volumen)). Entonces se transfieren 5 microlitros de los compuestos de prueba 5x [final], los compuestos de referencia, y un control de regulador/sulfóxido de dimetilo, a una placa OptiPlate blanca de 384 pozos, que contiene 20 microlitros de suspensión de células CHO-IP (15,000 células/pozo, preparadas a partir del cultivo congelado), y la placa se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora. Se construye una curva de cAMP estándar para cada experimento (intervalo de concentración de 10,000 nM a 0.001 nM, en regulador de ensayo), y se agregan 25 microlitros de cada concentración a las dos últimas columnas de la placa de

ensayo. La incubación se termina mediante la adición de regulador de lisis (dH_2O; Tween-20 al 0.3 por ciento (v v^{-1})) que contiene 20 unidades mL^{-1} de perlas donadoras recubiertas con estreptavidina y monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) biotinilado (previamente incubadas durante 30 minutos), y 20 unidades mL^{-1} de perlas aceptoras anti-cAMP, las cuales se agregan al regulador de lisis justo antes de la adición a la placa de ensayo. La placa de ensayo se incuba entonces a temperatura ambiente en la oscuridad, durante 60 minutos, con agitación suave, y se lee en el lector de placas Envision (Perkin Elmer).

Los datos originales de los compuestos de referencia, los compuestos de prueba, y los controles se convierten hasta concentraciones de cAMP, utilizando la curva estándar de cAMP, en GraphPadPrism (GraphPad Software Inc). La EC_{50} así como los valores máximos de las curvas del agonista, se determinan utilizando una ecuación logística de 4 parámetros. El porcentaje de los máximos valores de respuesta de todos los compuestos de prueba se determinan utilizando la parte superior de la curva de respuesta a la concentración de treprostinil.

Los compuestos de los Ejemplos que se encuentran más adelante en la presente, en términos generales tienen valores EC_{50} en las mediciones de los datos descritos anteriormente, debajo de 5 µM. La Tabla 1 proporciona una lista de los compuestos representativos con su valor EC_{50}.

Tabla 1

Ejemplo	EC_{50} / µM
1.1	0.0055
2.1	0.03
2.2	0.1
3.1	0.036
3.2	0.245
4.1	0.0012
4.3	0.00011
4.14	0.00013
4.15	0.00048
5.2	0.00008
6.1	0.00032
8.2a	0.00049
8.2b	0.00089
9.1	0.0056
9.2	0.0086

Ejemplo	EC_{50} / µM
9.8	0.000296
9.8a	0.0004
9.8b	0.0018
12.1	0.0000754
14.1	0.0000718
14.2	0.0000627
15.1	0.057
16.1	0.00074
17.1a	0.003
17.1b	0.0048

Los compuestos enlistados en seguida están dentro del alcance de la reivindicación más amplia; sin embargo, los valores EC_{50} de las mediciones de los datos descritos anteriormente estuvieron por encima de 10 µM:

6-(2,3-bis-(4-propil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-hexanoato de etilo;

7-(2-(m-tolil)-3-(p-tolil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-

il)-heptanoato de etilo; y

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

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Condiciones Generales:

Los espectros de masas se ejecutaron en sistemas de LCMS utilizando ionización por electroaspersión. Éstos fueron cualquiera de las combinaciones de HPLC Agilent 1100/Espectrómetro de masas Micromass Platform, o Waters Acquity UPLC con Espectrómetro de Masas SQD. $[M+H]^+$ se refiere a los pesos moleculares mono-isotópicos.

Los espectros de RMN se ejecutaron en los espectrómetros de RMN Bruker AVANCE 400 de acceso abierto utilizando ICON-RMN. Los espectros se midieron a 298K y se referenciaron utilizando el pico del solvente.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida, se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las

abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en la materia. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

AcOH	ácido acético
br	amplia
d	doblete
DBU	1,8-diazabiciclo-[5.4.0]-undec-7-eno
DCM	dicloro-metano
DCE	1,2-dicloro-etano
DIPEA	di-isopropil-etil-amina
DMF	N,N-dimetil-formamida
DMI	1,3-dimetil-2-imidazolidinona
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DSC	calorimetría de exploración diferencial
EDCI	1-etil-3-(3'-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida
Et_2O	dietil-éter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
Catalizador de Grubbs 2ª generación	(1,3-bis-(2,4,6-trimetil-fenil)-2-

	imidazolidiniliden)-dicloro-(fenil-metilen)-(triciclohexil-fosfina)-rutenio, Benciliden-[1,3-bis-(2,4,6-trimetil-fenil)-2-imidazolidiniliden]-dicloro-(triciclohexil-fosfina)-rutenio, [1,3-bis-(2,4,6-trimetil-fenil)-2-imidazolidiniliden]-dicloro-(fenil-metilen)-(triciclohexil-fosfina)-rutenio
HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
LC-MS	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
MeOH	metanol
MeCN	acetonitrilo
MS	espectrometría de masas
m	multiplete
min	minutos
ml	mililitro(s)
m/z	proporción de la masa a la carga
obs	oscurecido
NBS	N-bromo-succinamida
RMN	resonancia magnética nuclear
NMP	1-metil-2-pirrolidona
PEPPSi-iPr	Preparación, estabilización, e

	iniciación de pre-catalizador mejorado con piridina - cloruro de 2,6-di-isopropil-fenil-imidazolio
ppm	partes por millón
PS	soportado por polímero
PEAX	intercambio de anión-PE (por ejemplo, columnas PE-AX Isolute® de Biotage)
$Pd(Ph_3P)_4$	tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0)
$PdCl_2(dppf)$	[1,1-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)
Rt	tiempo de retención
RT	temperatura ambiente
s	singulete
sat.	saturado
SFC	Cromatografía de Fluido Súper-Crítico
SCX-2	intercambio de catión fuerte (por ejemplo, columnas SCX-2 Isolute® de Biotage)
t	triplete
TBME	metil-terbutil-éter
THF	tetrahidrofurano

Haciendo referencia a los siguientes Ejemplos, los compuestos de las modalidades preferidas se sintetizaron empleando los métodos descritos en la presente, u otros métodos, que son conocidos en la materia.

Los diferentes materiales de partida, intermediarios, y los compuestos de las modalidades preferidas, se pueden aislar y purificar, donde sea apropiado, empleando las técnicas convencionales, tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación, y cromatografía. A menos que se informe de otra manera, todos los materiales de partida se obtienen con los proveedores comerciales, y se utilizan sin mayor purificación. Las sales se pueden preparar a partir de los compuestos mediante los procedimientos de formación de sales conocidos.

Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las modalidades preferidas pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Debido a que la estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva solamente pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que las modalidades preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura ilustrada.

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

Método 2minLC_v002

Columna: Waters BEH C18 100 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C.

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.7 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.25 minutos con el 5 por ciento de B; del 5 por ciento al 95 por ciento de B en 1.00 minutos, 0.25 minutos con el 95 por ciento de B.

Método 2minLC_v002

Columna: Waters BEH C18 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C.

Eluyentes: A: H_2O, B: metanol, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.20 minutos con el 5 por ciento de B; del 5 por ciento al 95 por ciento de B en 1.30 minutos, 0.25 minutos con el 95 por ciento de B.

Método 2minLC_v003

Columna: Waters BEH C18 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C.

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.20 minutos con el 5 por ciento de B; del 5 por ciento al 95 por ciento de B en 1.30 minutos, 0.25 minutos con el 95 por ciento de B.

Método Bajo pH_30_v001

Columna: Phenomenex Gemini C18 50 x 4.6 milímetros, 3.0 micras.

Temperatura de la columna: 40°C.

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 1.2 mililitros/minuto.

Gradiente: Del 30 por ciento al 95 por ciento de B en 2.0 minutos; 0.2 minutos con el 95 por ciento de B.

Método 2minLC_30_v003

Columna: Waters BEH C18 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C.

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético

(TFA) al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.25 minutos con el 30 por ciento de B; del 30 por ciento al 95 por ciento de B en 1.00 minutos, 0.25 minutos con el 95 por ciento de B.

Método 2min Bajo pH

Columna: Waters Acquity CSH, 1.7 micras, 2.1 x 50 milímetros.

Temperatura de la columna: 50°C.

Fase Móvil: A: Agua + ácido fórmico al 0.1 por ciento; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 1.0 mililitro/minuto.

Gradiente: 0.0 minutos con el 5 por ciento de B; de 0.2 a 1.3 minutos con el 5 al 98 por ciento de B; de 1.3 a 1.55 minutos con el 98 por ciento de B; de 1.55 a 1.6 minutos con el 98 al 5 por ciento de B.

Método 10minLC_v002

Columna: Waters BEH C18 50 x 2.1 milímetros, 1.7 micras.

Temperatura de la columna: 50°C.

Eluyentes: A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos conteniendo ácido trifluoro-acético

(TFA) al 0.1 por ciento.

Velocidad de flujo: 0.8 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.20 minutos con el 5 por ciento de B; del 5 por ciento al 95 por ciento de B en 7.80 minutos, 1.00 minutos con el 95 por ciento de B.

Método A

Columna: HSS T3 1.8 micras, 2.1 x 50 milímetros.

Temperatura de la columna: 50°C.

Eluyentes: A: H_2O + ácido fórmico al 0.05 por ciento + acetato de amonio 3.75 mM; B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04 por ciento.

Velocidad de flujo: 1.2 mililitros/minuto.

Gradiente: 0.0 minutos con el 2 por ciento de B; del 2 al 98 por ciento de B en 1.40 minutos; de 1.40 minutos a 2.15 minutos con el 98 por ciento de B.

Método OJ20MEOH

Columna: Chiralcel OJ-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: 20 por ciento de metanol / 80 por ciento de CO_2.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Método AS25IPA

Columna:	Chirapak AS-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras.
Fase móvil:	25 por ciento de IPA / 75 por ciento de CO_2.
Flujo:	10 mililitros/minuto.
Detección:	UV @ 220 nanómetros.

Método AD40IPA

Columna:	Chirapak AD-H, 250 x 10 milímetros de diámetro interno, 5 micras.
Fase móvil:	10 por ciento de metanol / 90 por ciento de CO_2.
Velocidad de flujo	10 mililitros/minuto.
Detección:	UV @ 220 nanómetros

Método B

Columna:	Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6 x 50 milímetros, 1.8 micras.
Temperatura de la columna	35°C.
Eluyentes	A: H_2O + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento, B: acetonitrilo + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento.
Velocidad de flujo	1 mililitro/minuto.
Gradiente:	Del 5 al 100 por ciento de MeCN (6 minutos), 100 por ciento de3 MeCN (1.5 minutos), del 100 al 5 por ciento de

MeCN (0.5 minutos).

Método C

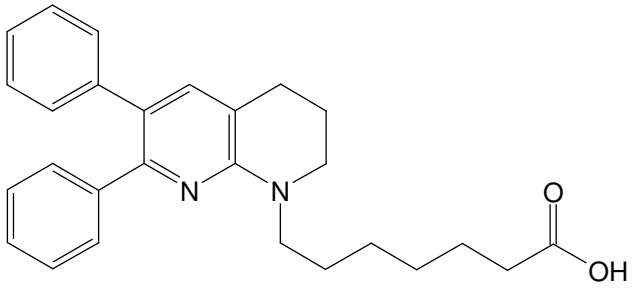
Columna:	Chiralcel OJ-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras.
Fase móvil:	15 por ciento de metanol / 85 por ciento de CO_2.
Flujo: 1	0 mililitros/minuto.
Detección:	UV @ 220 nanómetros

Los compuestos de ejemplo de la presente invención incluyen:

Preparación de los Compuestos Finales

Ejemplo 1.1

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



<u>Paso 1:</u> 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoato de etilo

Una solución de la 6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]-naftiridina (Intermediario B) (200 miligramos, 0.698 milimoles) en NMP seca (1 mililitro) bajo N_2 se trató con carbonato de cesio (910 miligramos, 2.79 milimoles), y 7-bromo-heptanoato de etilo (0.544 mililitros, 2.79 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 hora, y

durante 3 horas adicionales a 140°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con 4:1 de iso-hexano/EtOAc proporcionó un residuo oleoso color rosado.

El residuo se cargó sobre un cartucho SCX-2 Isolute^{MR} y se eluyó con metanol, seguido por NH_3 2M en metanol. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron al vacío, y se secaron al vacío a 40°C, para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro.

LC-MS Rt =1.54 minutos; $[M+H]^+$ 443.4, Método 2minLC_v001.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.3 (9H, m), 7.0 (2H, m), 4.0 (2H, q), 3.6 (2H, m), 3.4 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.2 (2H, t), 1.9 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.3 (4H, m), 1.1 (3H, t).

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

Una solución del 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoato de etilo (paso 1) (100 miligramos, 0.226 milimoles), e hidróxido de litio (37.9 miligramos, 0.904 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros) se calentó a 75°C durante 6 horas. La reacción se apagó con agua, y el pH se ajustó a un pH de 3 a 4 mediante la adición de HCl 1M. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. La

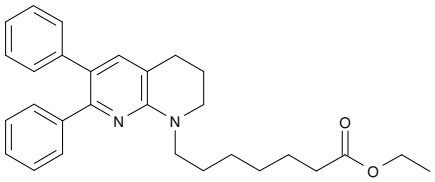
purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con 3:2 de iso-hexano/EtOAc, proporcionó el compuesto del título.

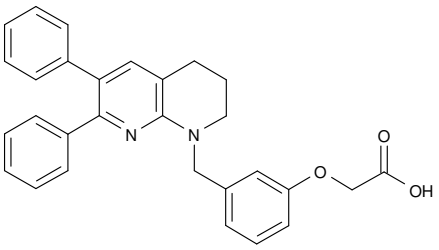
LC-MS Rt =1.98 minutos; [M+H]+ 415.5, Método Bajo pH_30_v001.

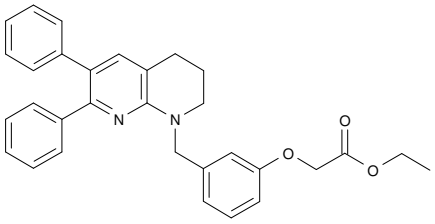
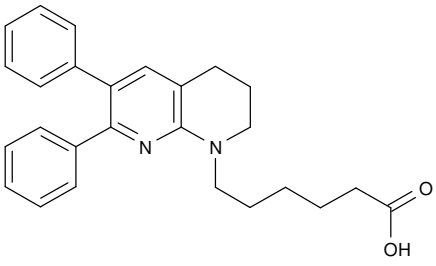
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (1H, br s), 7.2 (9H, m), 7.05 (2H, m), 3.6 (2H, t), 3.4 (2H, m), 2.8 (2H, m), 2.15 (2H, t), 1.9 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.4 (2H, m), 1.3 (4H, m).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 2) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 1.1, mediante el reemplazo del 7-bromo-heptanoato de etilo con el bromo-éster apropiado.

Tabla 2

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]$^+$/RMN
1.2		7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoato de etilo	Rt = 1.54 minutos; [M+H]$^+$ 443.4, Método 2minLC_v002 ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.3 (9H, m), 7.0 (2H, m), 4.0 (2H, q), 3.6 (2H, m), 3.4 (2H, m), 2.75

Ej.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$/RMN
			(2H, m), 2.2 (2H, t), 1.9 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.3 (4H, m), 1.1 (3H, t)
1.3		ácido 2-(3-((6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-metilo) fenoxi)-acético	Rt = 1.41 minutos; $[M+H]^+$ 451.3, Método 2minLC_v002 ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (1H, br s), 7.3-7.2 (10H, m), 7.14 (2H, m), 6.96 (1H, m), 6.91 (1H, m), 6.83 (1H, m), 4.91 (2H, s), 4.71 (2H, s), 3.42 (2H, m), 2.88 (2H, m), 1.97 (2H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
1.4		2-(3-((6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-metil)-fenoxi)-acetato de etilo	Rt = 1.53 minutos; $[M+H]^+$ 479.3, Método 2minLC_v002 ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (2H, m), 7.3-7.1 (10 H, m), 7.03 (2H, m), 6.8 (1H, m), 5.0 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.26 (2H, q), 3.41 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.29 (3H, t).
1.5		ácido 6-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-hexanoico	Rt = 1.01 minutos; $[M+H]^+$ 401, Método 2minLC_v001 ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.1 (1H, br s),

Ej.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$/RMN
			7.3 (9H, m), 7.1 (2H, d), 3.65 (2H, m), 3.45 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.25 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.65 (4H, m), 1.4 (2H, m).

Ejemplos 2.1 y 2.2

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

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

Se agregó por goteo $POCl_3$ (10 mililitros, 107 milimoles) a una mezcla de 1-óxido de 6,7-difenil-1,8-naftiridina y 1-óxido de 2,3-difenil-1,8-naftiridina (Intermediarios C) (3 gramos, 10.06 milimoles) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre hielo/agua, y el pH se ajustó a un pH de 8 a 9 mediante la adición de Na_2CO_3 (sólido) en porciones. La capa acuosa se separó y se extrajo con dicloro-metano (150 mililitros, 3 veces). Las porciones orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío,

para proporcionar un aceite color café. La purificación del aceite crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó la 7-cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina y la 5-cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina:

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

LC-MS Rt = 1.58 minutos, $[M+H]^+$ 317.1, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (1H, d), 8.6 (1H, s), 7.78 (1H d), 7.28-7.7.43 (10H, m).

5-cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina: Sólido color beige.

LC-MS Rt = 1.64 minutos, $[M+H]^+$ 317.1, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (1H, d), 8.52 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.37-7.5 (10H, m).

La 7-cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina, el producto deseado, se utilizó en el siguiente paso.

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

Una mezcla que comprendía bromuro de litio (307 miligramos, 3.54 milimoles), y catalizador de PEPPSi-iPr (75 miligramos, 0.110 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos hasta que se formó una solución. Se agregó bromuro de (6-etoxi-6-oxo-hexil)-zinc(II) (13.26 mililitros de una solución 0.5M en tetrahidrofurano, 6.62 milimoles), y la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó una solución de 7-cloro-2,3-difenil-1,8-naftiridina (paso 1) (350 miligramos, 1.105 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros) / DMI (1 mililitro), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La

mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el producto del título como un aceite color amarillo;

LC-MS Rt = 1.54 minutos; $[M+H]^+$ 425.3, Método 2minLC_v002.

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

Una solución agitada del 6-(6,7-difenil-1,8-naftiridin-2-il)-hexanoato de etilo (paso 2) (280 miligramos, 0.660 milimoles) en EtOH (10 mililitros), bajo una atmósfera de argón, se trató con paladio al 10 por ciento sobre carbón (70.2 miligramos), se purgó tres veces con nitrógeno, y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y el catalizador se lavó con EtOAc (100 mililitros). El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó el compuesto del título como un aceite color amarillo.

LC-MS Rt =1.46 minutos; $[M+H]^+$ 429.3, Método 2minLC_v002.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25-7.15 (9H, m), 7.04 (2H, m), 6.54 (1H, s, NH), 4.04 (2H, q), 3.36 (1H, m), 2.74 (2H, m), 2.29 (2H, t), 1.99 (1H,m), 1.57 (4H, m), 1.3-1.4 (5H, m), 1.17 (3H, t)

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

Una suspensión de hidruro de sodio (61.1 miligramos de una mezcla al 60 por ciento en aceite mineral, 1.528 milimoles) en dimetil-formamida seca (5 mililitros) bajo N_2, se trató con una solución de *rac*-6-(6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-hexanoato de etilo (paso 3) (131 miligramos, 0.306 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (5 mililitros). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó yodo-metano (0.096 mililitros, 1.528 milimoles), y se continuó la agitación durante 5 horas. La mezcla se dividió entre dicloro-metano (50 mililitros), y agua (50 mililitros), y la porción acuosa se separó y se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 30 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó una mezcla de los productos del título como un aceite incoloro;

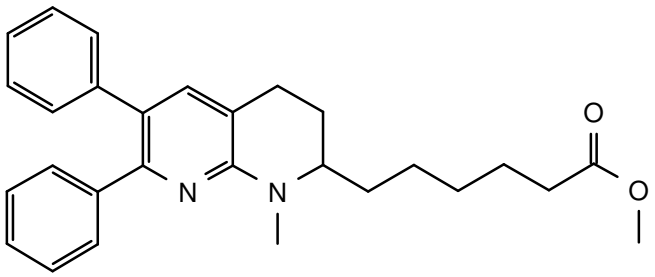
LC-MS Rt = 1.43 minutos; $[M+H]^+$ 429.3, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.2-7.3 (9H, m), 7.04 (2H, m), 3.6 (3H, s), 3.43 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.75 (2H, m), 2.31 (2H, t), 1.92 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.52 (2H, m), 1.4-1.5 (5H, m).

La separación quiral de la mezcla utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico proporcionó los enantiómeros individuales:

Columna:	Chiralcel OJ-H, 250 x 10 milímetros de diámetro interno, 5 micras
Volumen de Inyección:	100 microlitros
Carga de la Columna:	5.9 miligramos/inyección
Fases móviles	CO_2: metanol (como modificador)
Detección:	UV 220 nanómetros
Velocidad de flujo:	10 mililitros/minuto

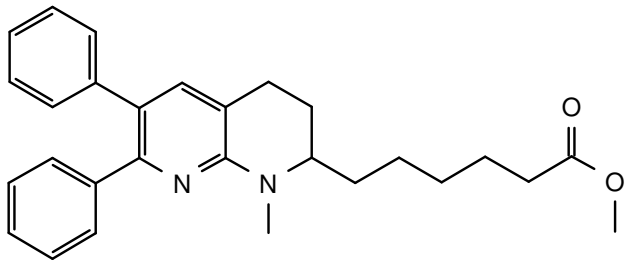
Primer pico eluido; Rt = 6.89 minutos Enantiómero 1 del 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-hexanoato de metilo



LC-MS Rt = 1.43 minutos; $[M+H]^+$ 429.3, Método 2minLC_v002.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (2H, m), 7.23 (7H, m), 7.18 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.73 (2H, m), 2.31 (2H, t), 1.92 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.34 (5H, m).

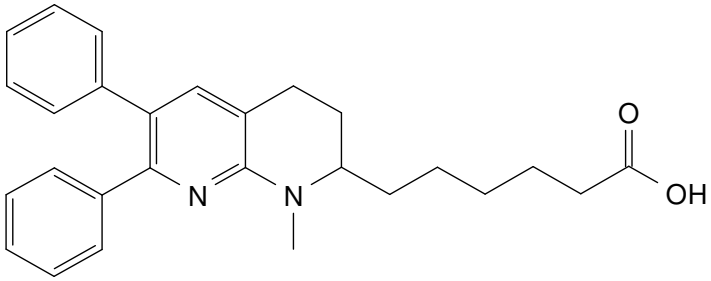
Segundo pico eluido; Rt = 8.72 minutos Enantiómero 2 del 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-hexanoato de metilo:



LC-MS Rt = 1.43 minutos; $[M+H]^+$ 429.3, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (2H, m), 7.23 (7H, m), 7.09 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.73 (2H, m), 2.31 (2H, t), 1.92 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.34 (5H, m).

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



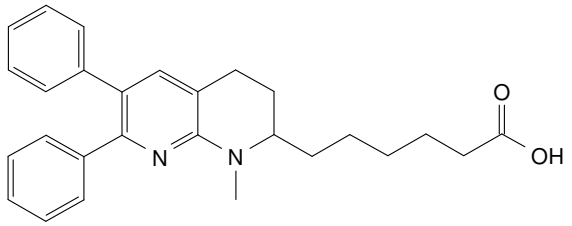
El Enantiómero 2 del 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)-hexanoato de metilo (34 miligramos, 0.079 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano / agua (2:1), y se agregó hidróxido de litio (9.99 miligramos, 0.238 milimoles). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 48 horas, y entonces se diluye con agua (20 mililitros). El pH se ajustó a un pH de 3 a 4 mediante la adición de HCl 2M. La porción acuosa se extrajo con dicloro-metano (30 mililitros, 3 veces), y los extractos

orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo;

LCMS Rt = 1.36 minutos, $[M+H]^+$ 415.3, Método 2minLC_v002.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (1H, s), 7.35-7.2 (9H, m), 7.14 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.18 (3H, s), 2.8 (2H, m), 2.27 (2H, t), 2.01 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.4-1.5 (5H, m).

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

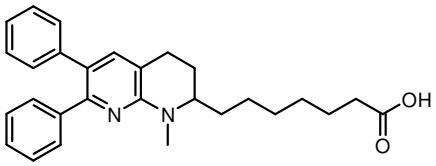


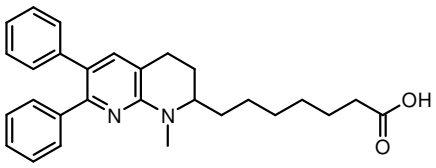
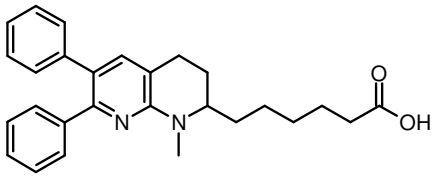
LCMS Rt = 1.36 minutos, $[M+H]^+$ 415.3, Método 2minLC_v002.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (1H, s), 7.35-7.2 (9H, m), 7.14 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.18 (3H, s), 2.8 (2H, m), 2.27 (2H, t), 2.01 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.72 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.4-1.5 (5H, m).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 3) se prepararon mediante un método similar a aquél de los Ejemplos 2.1 y 2.2, mediante el reemplazo del bromuro de (6-etoxi-6-oxo-hexil)-zinc(II) con el derivado de organozinc apropiado.

Tabla 3

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]$^+$/RMN
2.3		Enantiómero 1 del ácido 7-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)-heptanoico	Rt = 1.4 minutos; [M+H]$^+$429.3, Método 2minLC.v002 ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (1H, m), 7.1-7.25 (10H, m), 3.42 (1H, m), 3.23 (3H, m), 2.82 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.36 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.73 (3H, m), 1.3-1.5 (7H, m) SFC Rt 3.32 minutos; Método AD40IPA

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]⁺/RMN
2.4		Enantiómero 2 del ácido 7-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]-naftiridin-2-il)-heptanoico	Rt = 1.4 minutos; $[M+H]^+$429.3, Método 2minLC.v002 ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (1H, m), 7.1-7.25 (10H, m), 3.42 (1H, m), 3.23 (3H, m), 2.82 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.36 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.73 (3H, m), 1.3-1.5 (7H, m). SFC Rt 3.78 minutos; Método AD40IPA
2.5		*rac*-ácido 6-(1-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]-	Rt = 1.38 minutos; $[M+H]^+$415.3, Método 2minLC.v002

Ej.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$/RMN
		naftiridin-2-il)-hexanoico	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.4 (9H, m), 7.14 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.17 (3H, s), 2.8 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.3-1.55 (7H, m).

Ejemplos 3.1 y 3.2

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

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

Una mezcla enfriada (0°C) del 1-óxido de 6,7-difenil-1,8-naftiridina y 1-óxido de 2,3-difenil-1,8-naftiridina (Intermediarios C) (1 gramo, 3.35 milimoles) en tetrahidrofurano seco (10 mililitros), bajo una atmósfera de N_2, se trató por goteo con cloruro de metil-magnesio (1.676 mililitros, 5.03 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y entonces se dividió entre EtOAc y agua. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se

lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo crudo se disolvió en anhídrido acético (5 mililitros), y se calentó a 120°C durante 10 minutos utilizando radiación de microondas. La mezcla resultante se dividió entre dicloro-metano (150 mililitros) y agua. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se cargó sobre un cartucho SCX-2 Isolute^{MR} y se eluyó con metanol, seguido por NH_3 2M en metanol. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron al vacío, para proporcionar un aceite color café, el cual se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el producto del título;

LC-MS Rt = 1.33 minutos; $[M+H]^+$ 297.2, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.42 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.33 (8H, m), 2.74 (3H, s).

Paso 2: *rac*-2-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

Una solución agitada de 7-metil-2,3-difenil-1,8-naftiridina (paso 1) (352 miligramos, 1.188 milimoles) en etanol (10 mililitros) a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón, se trató con paladio al 10 por ciento sobre carbón (126 miligramos). La mezcla de reacción se purgó tres veces con nitrógeno, y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y el catalizador se lavó con EtOAc (200 mililitros). El solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla.

LC-MS Rt = 1.32 minutos; $[M+H]^+$301.2, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.4-7.3 (9H, m), 7.12 (2H, m), 6.66 (1H, s), 3.57 (1H, m), 2.81 (2H, m), 1.98 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.25 (3H, d).

Paso 3: Enantiómero 1 y Enantiómero 2 del 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoato de etilo

A un frasco de microondas se le agregó 2-metil-6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (paso 2) (345 miligramos, 1.148 milimoles) en NMP (1 mililitro), seguida por 7-bromo-heptanoato de etilo (0.671 mililitros, 3.45 milimoles), y carbonato de cesio (748 miligramos, 2.297 milimoles). La mezcla resultante se calentó utilizando radiación de microondas a 160°C durante 2 horas. Se agregó 7-bromo-heptanoato de etilo (0.671 mililitros, 3.45 milimoles), y se continuó el calentamiento durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y agua, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 20 por ciento de EtOAc en isohexano, proporcionó un aceite amarillo, el cual se cargó sobre un cartucho SCX-2 Isolute^{MR} y se eluyó con metanol, seguido por NH_3 2M en metanol. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron al vacío, para proporcionar el racemato de 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoato de etilo. La separación quiral de la mezcla utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico proporcionó los enantiómeros individuales.

Condiciones de Cromatografía de Preparación:

Instrumentación:	Sistema de HPLC de Preparación Gilson.
Volumen de inyección:	4 mililitros.
Fase móvil:	Heptano / 2-metil-2-butanol (98.5:1.5).
Velocidad de flujo:	7 mililitros/minuto.
Columna:	Chiralpak IC, 5 micras, 1 x 20 x 250 milímetros + 1 x 30 x 250 milímetros.
Detección UV:	220 nanómetros.

Condiciones analíticas:

Instrumentación:	Shimadzu Prominence
Volumen de inyección:	15 microlitros.
Fase móvil:	Heptano / 2-metil-2-butanol (98.5:1.5).
Velocidad de flujo:	0.500 mililitros/minuto.
Columna:	Chiralpak IC, 5 micras, 4.6 x 250 milímetros.
Detección UV:	220 nanómetros.

Primer pico eluido; Rt= 22.827 minutos: Enantiómero 1 de 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoato de etilo

LC-MS Rt = 1.49 minutos; $[M+H]^+$ 457. 5, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.18 (9H, m), 7.08 (2H, m), 4.02 (2H, m), 3.94 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.16 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.31 (4H, m), 1.24 (6H, m).

Segundo pico eluido. (Rt = 25.184 minutos): Enantiómero 2 del 7-

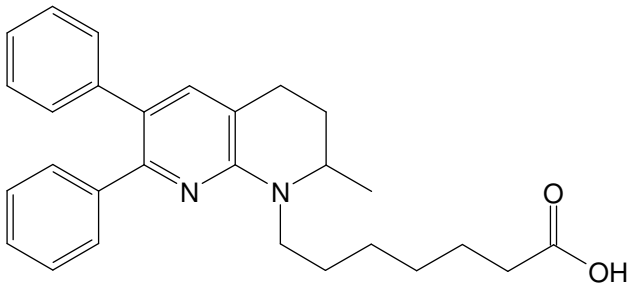
(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoato de etilo

LC-MS Rt = 1.49 minutos; $[M+H]^+$ 457. 5, Método 2minLC_v002.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21-7.18 (9H, m), 7.08 (2H, m), 4.02 (2H, m), 3.94 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.16 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.31 (4H, m), 1.24 (6H, m).

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

El Enantiómero 2 del 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoato de etilo (37 miligramos, 0.081 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF)/agua (1 mililitro/2:1), y se agregó hidróxido de litio (9.70 miligramos, 0.405 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, y entonces se diluyó con agua (25 mililitros). El pH se ajustó a un pH de 5 a 6 utilizando HCl 1M. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se evaporaron, para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoico;

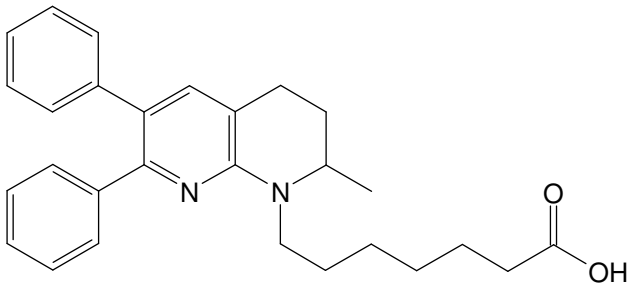


LC-MS Rt =1.41 minutos; $[M+H]^+$ 429.3, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (1H, s), 7.21-7.18 (9H, m), 7.08 (2H, m), 4.02 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.43-1.32 (4H, m), 1.24 (3H, d).

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

El Enantiómero 2 del ácido 7-(2-metil-6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoico se preparó de una manera análoga al Enantiómero 1, utilizando el compuesto de partida apropiado;

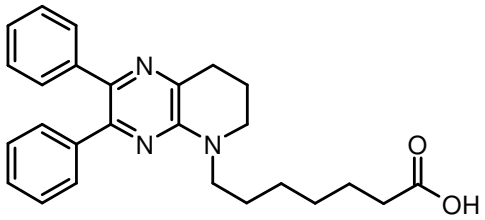


LC-MS Rt =1.41 minutos; $[M+H]^+$ 429.3, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (1H, s), 7.21-7.18 (9H, m), 7.08 (2H, m), 4.02 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.45-1.31 (4H, m), 1.23 (3H, d).

Ejemplo 4.1

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



Paso 1: 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina

Una suspensión de la 2,3-difenil-pirido-[3,2-b]-pirazina (Intermediario D) (49.1 gramos, 143 milimoles), trietil-amina (20 mililitros, 143 milimoles), y paladio al 10 por ciento sobre carbón (19.5 gramos) en tetrahidrofurano seco (410 mililitros), se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (100 mbar) a temperatura ambiente durante 61 horas. Después de 24 horas y de 48 horas, se agregó catalizador de paladio adicional (4.9 gramos, 2 veces). La mezcla de reacción se filtró, y el catalizador se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró al vacío, y el producto crudo se disolvió en EtOAc tibio (1,500 mililitros), y se lavó con una solución saturada de Na_2CO_3 (400 mililitros). La porción acuosa se extrajo con EtOAc (200 mililitros), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 mililitros), salmuera (300 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron al vacío. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con dicloro-metano puro, seguido por dicloro-metano (MeOH al 1 por ciento), para proporcionar el producto del título;

LC-MS Rt =1.13 minutos; [M+H]+ 288, Método A.

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

Una mezcla que comprendía 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina (paso 1) (6.6 gramos, 23.0 milimoles), 7-oxo-heptanoato de etilo (4.0 gramos, 23.0 milimoles), triacetoxi-borohidruro de sodio (7.3 gramos, 34.5 milimoles), y ácido acético (1.4 gramos, 23.0 milimoles) en dicloro-metano (120 mililitros), se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se agregó una porción adicional de 7-oxo-heptanoato de etilo (1.9 gramos, 11.0 milimoles), y se continuó la agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc / heptano, para remover el material de partida sin reaccionar. El aceite amarillo resultante se disolvió en EtOH (80 mililitros), y se trató a <5°C con una suspensión de borohidruro de sodio (0.5 gramos) en EtOH (10 gramos). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y entonces se apagó con acetona (30 mililitros). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mililitros), y se concentró hasta un volumen de 30 mililitros. La solución se extrajo con EtOAc (3 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. R_f = 0.39 en EtOAc / heptano, 1:4.

Paso 3: Ácido 7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-

5(6H)-il)-heptanoico

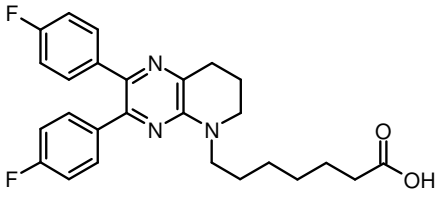
El 7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 2) (6.1 gramos,13.8 milimoles) en tetrahidrofurano (300 mililitros), y metanol (100 mililitros), se trató con una solución de monohidrato de hidróxido de litio (3.5 gramos, 83 milimoles) en agua (100 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a <pH 5 utilizando HCl 2M. Los solventes volátiles se removieron al vacío, y el residuo restante se diluyó con agua (50 mililitros), y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido gris verdoso. El material crudo se disolvió en metanol (30 mililitros), y se purificó en 2 porciones sobre un cartucho empacado con 113 gramos de LiChroprep® RP-18 (de 40 a 63 micras, proveedor: Merck, columna en fase inversa), eluyendo con el 10 al 100 por ciento de MeCN en agua. El sólido resultante se recristalizó a partir de una mezcla caliente de EtOH (120 mililitros), y agua (90 mililitros). Después de sembrar y agitar durante 1 hora a 5°C, los cristales se filtraron, y el producto se secó durante 2 días a 40°C en un horno al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

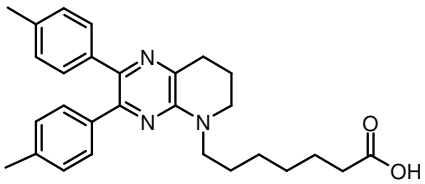
LC-MS Rt =1.32 minutos; [M+H]+ 416, Método A.

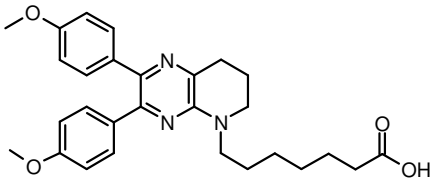
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (1H, br s), 7.32-7.16 (10H, m), 3.59 (2H, t), 3.47 (2H, t), 2.91 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.52 (2H, m), 1.35 (4H, m).

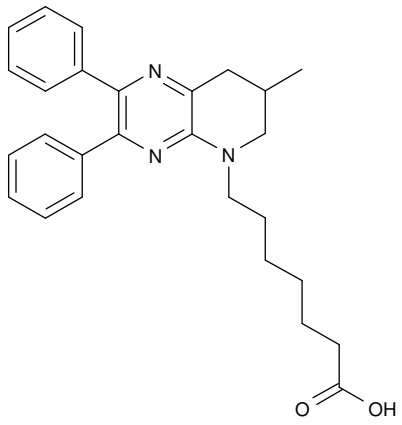
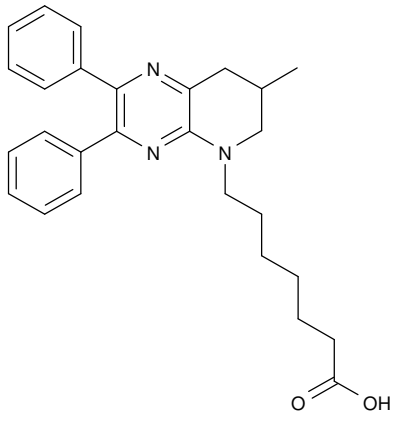
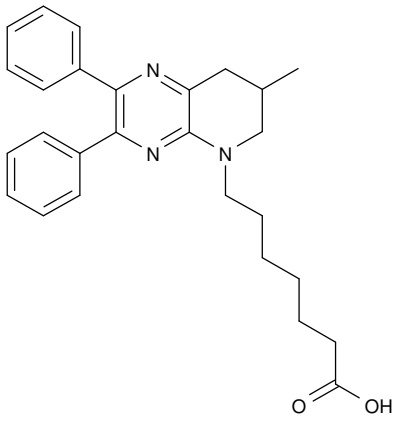
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 4) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 4.1, mediante el reemplazo de la 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina con el derivado de pirido-[3,2-b]-pirazina apropiado. Algunos compuestos se obtuvieron mediante purificación que se llevó a cabo mediante SFC.

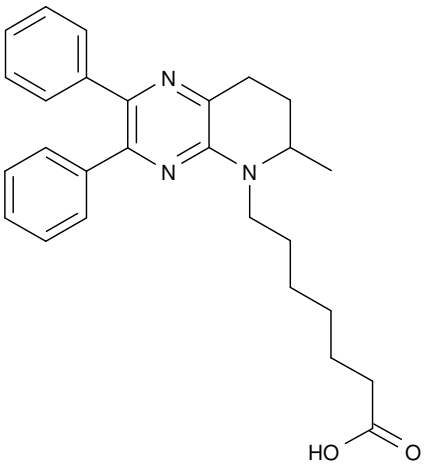
Tabla 4

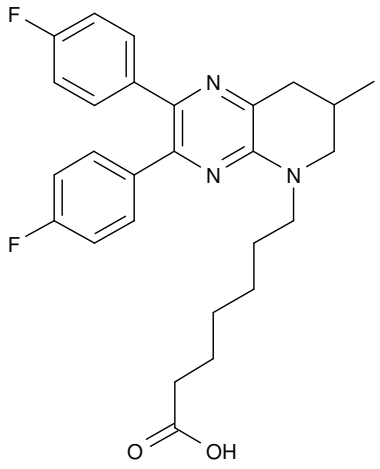
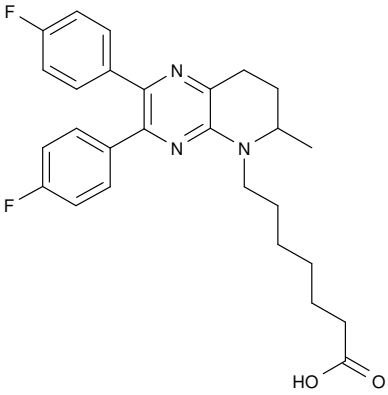
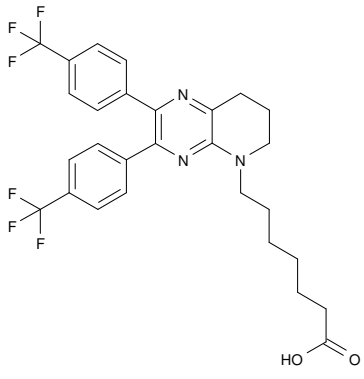
Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]$^+$/RMN
4.2		ácido 7-(2,3-bis-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	Rt = 1.26 minutos; [M+H]$^+$ 452.4, Método 2minLC_v003 ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (1H, br s), 7.39-7.30 (2H, m), 7.29-7.21 (2H, m), 7.19-7.02 (4H, m), 3.58 (2H, t), 3.51-3.42 (2H, m), 2.96-2.85 (2H, m), 2.23-2.10 (2H, m), 2.06-1.96 (2H, m), 1.67-1.55 (2H, m),

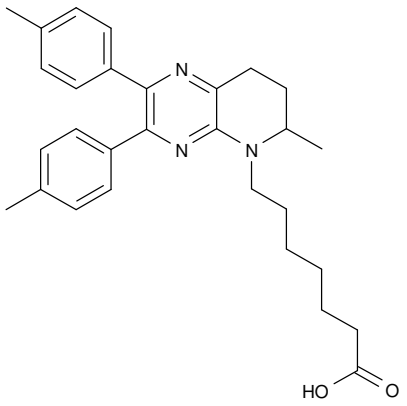
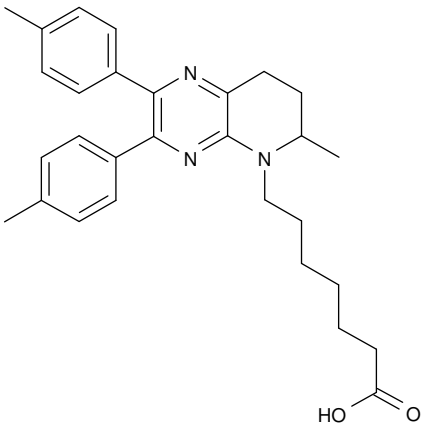
Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
			1.51-1.43 (2H, m), 1.33-1.24 (4H, m).
4.3		ácido 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	Rt = 4.54 minutos; $[M+H]^+$ 444.4, Método 10minLC_v003 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (1H, br s), 7.21(2H, d), 7.13 (2H, d), 7.07 (2H, d), 7.03 (2H, d), 3.57 (2H, m), 3.44 (2H, m), 2.88 (2H, t), 2.27 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.15 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.36-1.25 (4H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
4.4		ácido 7-(2,3-bis-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	Rt = 3.92 minutos; $[M+H]^+$ 476.4, Método 10minLC_v003 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (1H, br s), 7.30-7.24 (2H, m), 7.20-7.14 (2H, m), 6.87-6.77 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.57 (2H, t), 3.48-3.41 (2H, m), 2.93-2.81 (2H, m), 2.20-2.15 (2H, m), 2.07-1.94 (2H, m), 1.67-1.55 (2H, m), 1.53-1.45 (2H, m), 1.33-1.22 (4H, m).

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
4.5		*rac*-ácido 7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	Rt = 4.56 minutos; $[M+H]^+$ 430.4, Método 10minLC_v003
4.6		Enantiómero 1 del ácido 7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	Rt = 4.58 minutos; $[M+H]^+$ 430.4, Método 10minLC_v003 SFC Rt 4.51 minutos. Método AS25IPA
4.7		*Enantiómero 2 del ácido 7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-	Rt = 4.81 minutos; $[M+H]^+$ 430.6, Método 10minLC_v003 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.30 (2H, m),

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
		heptanoico	7.28-7.23 (2H, m), 7.28-7.23, (2H, m), 7.20-7.08 (6H, m), 3.72-3.62 (1H, m), 3.55-3.46, 1H, m), 3.51-3.28 (1H, m), 3.12-2.99 (2H, m), 2.64-2.53 (1H, m), 2.27-2.12 (3H, m), 1.65-1.49 (4H, m), 1.21-1.18, 4H, m) 1.09-1.02 (3H, d).
4.10		*rac*-ácido 7-(6-metil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	Rt = 4.42 minutos; [M+H]+ 430, Método 10minLC_v003

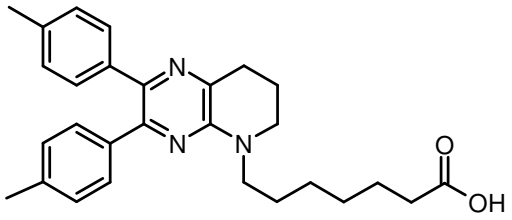
Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
4.11		*rac*-ácido 7-(2,3-bis-(4-fluoro-fenil)-7-metil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	Rt = 5.08 minutos; [M+H]+ 466, Método 10minLC_v003
4.12		*rac*-ácido 7-(2,3-bis-(4-fluoro-fenil)-6-metil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	Rt = 4.97 minutos; [M+H]+ 466, Método 10minLC_v003
4.13		ácido 7-(2,3-bis-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-ilo)	Rt = 1.48 minutos; [M+H]+ 552, Método 2minLC_v003

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
		heptanoico	
4.14		Enantiómero 1 del ácido 7-(6-metil-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	Rt = 1.38 minutos; [M+H]+ 458.5, Método 2min Bajo pH
4.15		Enantiómero 2 del ácido 7-(6-metil-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	Rt = 1.38 minutos; [M+H]+ 458.2, Método 2min Bajo pH

* Se llevó a cabo un segundo paso de hidrólisis utilizando LiOH después de la separación quiral.

Ejemplo 4.3

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



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

A una solución de la 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario E) (10 gramos, 31.7 milimoles) en dicloro-etano (300 mililitros), se le agregó di-isopropil-etil-amina (6.09 mililitros, 34.9 milimoles), seguida por 7-oxo-heptanoato de etilo (10.92 gramos, 63.4 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se agregó en porciones triacetoxi-borohidruro de sodio (16.80 gramos, 79 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante la noche, y entonces se agregó lentamente a agua (500 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con dicloro-metano (200 mililitros, 2 veces). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío, para dar un aceite amarillo pálido. Se agregó Isolute Separtis SCX-2 (resina de intercambio de súper-cationes de captura/liberación) (222 gramos,

127 milimoles), a una columna, y el producto se cargó con metanol (50 mililitros). La columna se inundó con metanol (750 litros), seguido por NH_3 2 N / MeOH (1,000 mililitros, preparado a partir de 280 mililitros de 7 N + 720 mililitros de MeOH), para proporcionar el compuesto del título. No se llevó a cabo ninguna purificación adicional;

HPLC (Agilent 1200) Rt 6.38 minutos, Método B.

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

El 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 1) se disolvió en tetrahidrofurano (94 mililitros), y se agregó por goteo monohidrato de hidróxido de litio (7.79 gramos, 186 milimoles) en agua (94 mililitros). La mezcla de reacción se calentó a 50°C, y se agitó durante 7.5 horas.

La mezcla de reacción se concentró al vacío para remover el tetrahidrofurano, y se diluyó con agua (500 mililitros). El pH de la capa acuosa se ajustó a un pH de 2 con HCl 1N (100 mililitros), y se extrajo con EtOAc (500 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío. El sólido crudo se suspendió en terbutil-metil-éter/hexano (1:1, 100 mililitros), y se rotó en el evaporador giratorio (sin vacío) a temperatura ambiente hasta que se formaron los cristales. El sólido se removió mediante filtración, se lavó con heptanos (50 mililitros), y se secó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se recristalizó a

partir de una mezcla caliente de EtOH (211 mililitros), y agua (159 mililitros). Después de sembrar y agitar durante 1 hora a 5°C, los cristales se filtraron, y el producto se secó durante la noche a 40°C en un horno al vacío, para proporcionar el compuesto del título; Véase la Tabla 4 para los datos de caracterización.

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

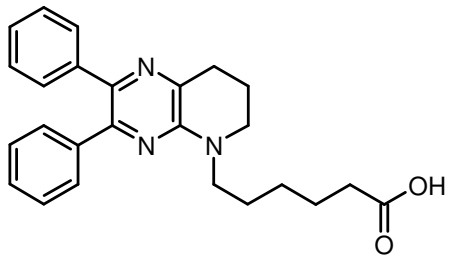
Al ácido 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico (1.97 gramos, 4.44 milimoles) en acetona anhidra (40 mililitros), se le agregó ácido metan-sulfónico (0.288 mililitros, 4.44 milimoles). Se obtuvo una solución amarilla transparente y, casi inmediatamente, se observó un precipitado amarillo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se filtró. El lecho del filtro se lavó con acetona y el precipitado amarillo se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25-8.77 (2H, br joroba), 7.21(2H, d), 7.15 (2H, d), 7.08 (2H, d), 7.08 (2H, d), 3.59 (2H, m), 3.48 (2H, m), 2.94 (2H, t), 2.37 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.15 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.36-1.25 (4H, m complejo).

p.f. (establecimiento en DSC) 206.59°C.

Ejemplo 4.8

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



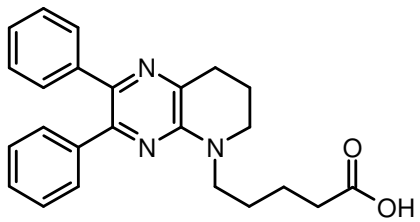
Este compuesto se preparó a partir de la 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina (Ejemplo 4.1 paso 1), y 6-bromo-hexanoato de etilo de una manera análoga al ácido 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoico (Ejemplo 1, paso 1 y paso 2. El Paso 1 se llevó a cabo utilizando radiación de microondas).

LC-MS Rt = 1.59 minutos; $[M+H]^+$ 402.3, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (1H, s),7.4 -7.2 (10H, m), 3.64 (2H, m), 3.52 (2H, m), 2.97 (2H, t), 2.25 (2H, t), 2.04 (2H, m), 1.74-1.56 (4H, m), 1.39 (2H, m).

Ejemplo 4.9

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



Este compuesto se preparó a partir de la 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina (Ejemplo 4.1 paso 1), y 5-bromo-valerato de etilo, de una manera análoga al ácido 7-(6,7-difenil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)-heptanoico (Ejemplo 1, paso 1 y paso

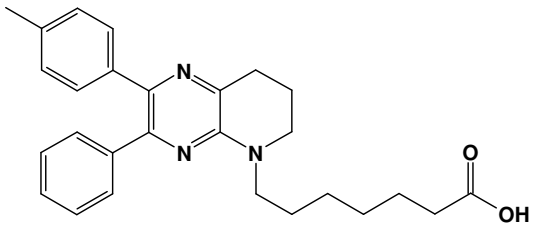
2. El Paso 1 se llevó a cabo utilizando radiación de microondas).

LC-MS Rt = 1.57 minutos; [M+H]+ 388.3, Método 2minLC_v002.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (2H, m), 7.27 (4H, m), 7.22 (4H, m), 3.6 (2H, m), 3.46 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.23 (2H, t), 2.00 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.54 (2H, m).

Ejemplo 5.1

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



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

La 3-fenil-2-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario F) (162 miligramos, 0.538 milimoles) en DCE seco (1 mililitro) se trató con di-isopropil-etil-amina (0.103 mililitros, 0.591 milimoles), seguida por 7-oxo-heptanoato de etilo (185 miligramos, 1.075 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (570 miligramos, 2.69 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agregó lentamente a agua (50 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una columna de separación de

fases, y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 10 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS; Rt 1.38 minutos MS m/z 458 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

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

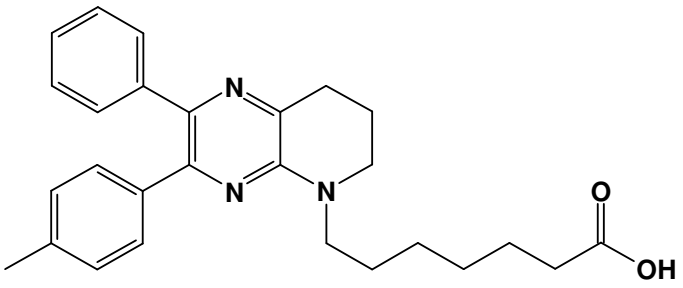
El 7-(3-fenil-2-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (158 miligramos, 0.345 milimoles) en tetrahidrofurano (4 mililitros) y agua (1 mililitro), a temperatura ambiente, se trató con monohidrato de LiOH (43.5 miligramos, 1.036 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente orgánico se removió al vacío, y el residuo se diluyó con agua (20 mililitros). El pH se ajustó a un pH de 4 con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 por ciento. La mezcla se extrajo con dicloro-metano (3 veces), y los extractos orgánicos se pasaron a través de una columna de separación de fases, y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 40 por ciento de EtOAc/iso-hexano, seguida por la separación quiral utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS Rt 1.19 minutos, MS m/z 430 [M+H]+;Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (2H, m), 7.3 (3H, m), 7.15 (2H, d), 7.05 (2H, d), 3.6 (2H, t), 3.45 (2H, m), 2.9 (2H, t), 2.25 (3H, s), 2.15 (2H, t), 2.0 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.3 (4H, m).

Ejemplo 5.2

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



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

Una solución de la 2-fenil-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario FA) (1.03 gramos, 3.42 milimoles) en 1,2-dicloro-etano (15 mililitros), se trató con 7-oxo-heptanoato de etilo (1.776 gramos, 10.25 milimoles), seguido por triacetoxi-borohidruro de sodio (3.62 gramos, 17.09 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (70 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 60 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para dar un aceite. El producto se cargó sobre un cartucho SCX-2 Isolute^{MR}, se lavó con

metanol, y se eluyó con NH_3 2M en metanol. Las fracciones de amoníaco metanólico se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS; Rt 5.36 minutos MS m/z 458.5 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

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

Una solución del 7-(2-fenil-3-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (1.07 gramos, 2.338 milimoles) en tetrahidrofurano (12 mililitros), y agua (6 mililitros), se trató con LiOH (0.560 gramos, 23.38 milimoles), y se agitó a 70°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 mililitros), y el pH se ajustó a un pH de aproximadamente 4 utilizando HCl 2M. La porción acuosa se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en etanol caliente (a aproximadamente 80°C) (20 mililitros), y se agregó agua (aproximadamente 15 mililitros), hasta que la solución se hizo turbia. Después de enfriarse se precipitó un sólido. La mezcla se mantuvo fría durante 72 horas.

El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a 40°C durante 5 horas, para proporcionar el compuesto del título;

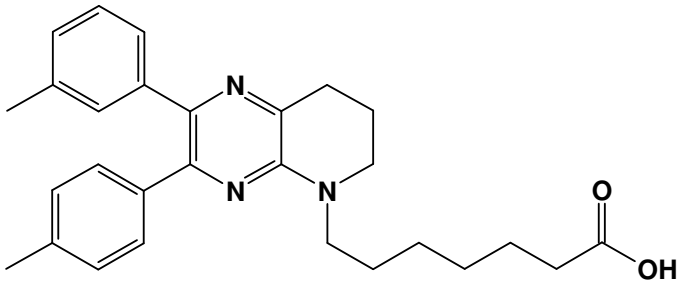
LCMS Rt 4.36 minutos MS m/z 430 [M+H]+;Método

10minLC_v003.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (1H, s), 7.26 – 7.15 (5H, m), 7.21 (2H, d), 7.06 (2H, d), 3.57 (2H, m), 3.45 (2H, m), 2.89 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.14 (2H, t), 2.0 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.37 – 1.23 (4H, m).

Ejemplo 5.3

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



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

La 2-m-tolil-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario FB) (61 miligramos, 0.193 milimoles) en DCE seco (1 mililitro), a temperatura ambiente, se trató con di-isopropil-etil-amina (0.037 mililitros, 0.213 milimoles), seguida por 7-oxo-heptanoato de etilo (66.6 miligramos, 0.387 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (205 miligramos, 0.967 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se agregó lentamente a

agua (50 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una columna de separación de fases, y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 5 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS Rt 1.61mins MS m/z 473.4 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

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

El 7-(2-m-tolil-3-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 1) (69 miligramos, 0.146 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), y agua (0.5 mililitros), a temperatura ambiente, se trató con monohidrato de LiOH (18.42 miligramos, 0.439 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregaron metanol (1 mililitro), y NaOH 2M (1 mililitro), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se agregó a agua (20 mililitros), y el pH se ajustó a un pH de 1 con HCl 2M. La porción acuosa se extrajo con dicloro-metano (3 veces), y los extractos orgánicos se pasaron a través de una columna de separación de fases. El solvente orgánico se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante LC-MS de preparación (bajo pH). La fracción apropiada se recolectó y se extrajo con dicloro-metano (3 veces), pasando los orgánicos a través de una columna de separación de fases. El solvente se removió al

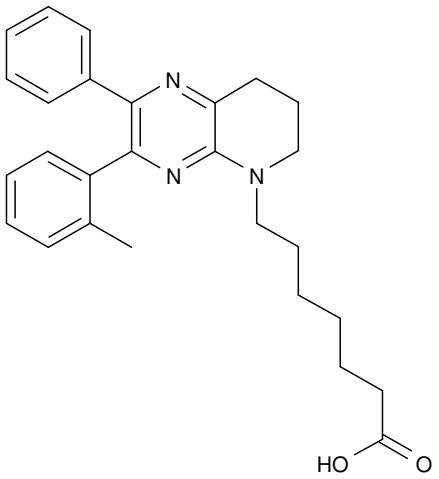
vacío, para proporcionar el compuesto del título;

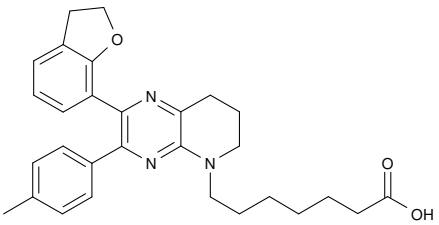
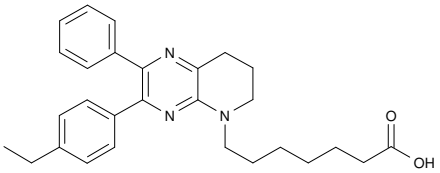
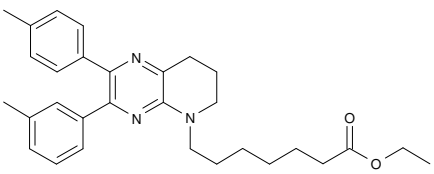
LCMS : Rt 1.25 minutos MS m/z 444 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

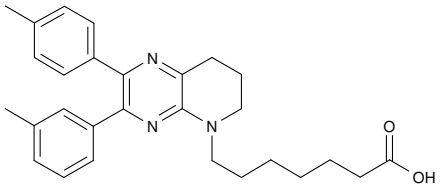
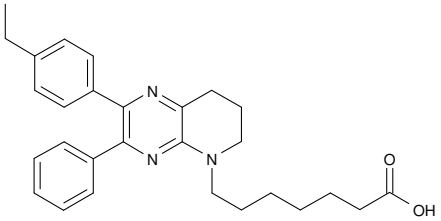
^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (1H, br s), 7.21(2H, d), 7.18 (1H, dd), 7.07 (2H, d), 7.05 (1H, dd), 7.00 (1H, ddd), 6.88 (1H, ddd), 3.57 (2H, m), 3.44 (2H, m), 2.88 (2H, t), 2.27 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.14 (2H, t), 2.0 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.47 (2H, m), 1.36 – 1.25 (4H, m).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 5) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 5.1, mediante el reemplazo de la 3-fenil-2-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario F) con el derivado de pirazina apropiado (las preparaciones se describen posteriormente en la presente).

Tabla 5

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]$^+$/RMN
5.4		ácido 7-(2-fenil-3-o-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =4.30 minutos; [M+H]+ 430, Método 10minLC_v003.

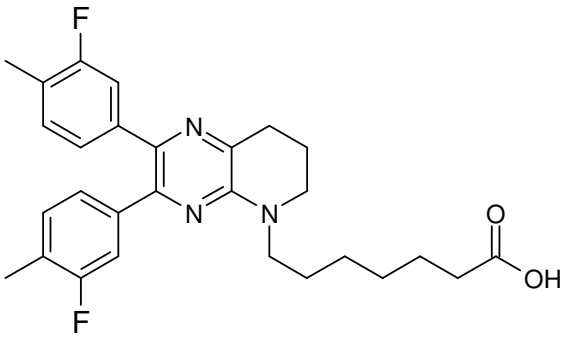
Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
5.5		ácido 7-(2-(2,3-dihidro-benzo-furan-7-il)-3-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.13 minutos; [M+H]+ 472, Método 2minLC_v003.
5.6		ácido 7-(3-(4-etil-fenil)-2-fenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.26 minutos; [M+H]+ 444, Método 2minLC_v003.
5.7		7-(3-m-tolil-2-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo*	LC-MS Rt =1.41 minutos; [M+H]+ 473.2, Método 2minLC_v003.

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
5.8		ácido 7-(3-m-tolil-2-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.23 minutos; [M+H]+ 444 Método 2minLC_v003
5.9		ácido 7-(2-(4-etil-fenil)-3-fenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.26 minutos; [M+H]+ 444 Método 2minLC_v003

* Ejemplo 5.7 : No se requiere el paso de hidrólisis.

Ejemplo 6.1

Ácido 7-(2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico



Paso 1: 7-(2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo

La 2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario G)-(256 miligramos, 0.729 milimoles) en dicloro-etano (10 mililitros) se trató con 7-oxo-heptanoato de etilo (125 miligramos, 0.729 milimoles), y trietil-amina (0.112 mililitros, 0.801 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (772 miligramos, 3.64 milimoles), y se continuó la agitación a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y dicloro-metano, y la porción orgánica se separó. La porción acuosa se extrajo con dicloro-metano, y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar una goma amarilla. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 20 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS : Rt 1.56 minutos MS m/z 508 [M+H]+; Método

2minLC_v003.

Paso 2: Ácido 7-(2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

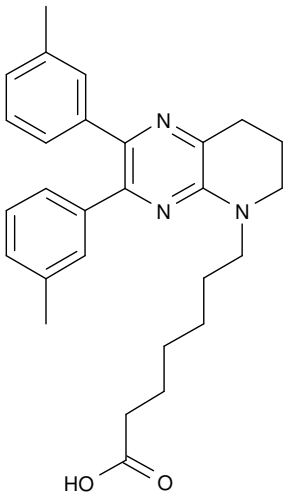
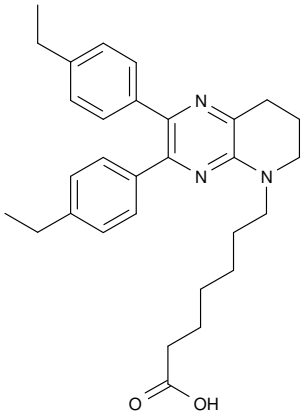
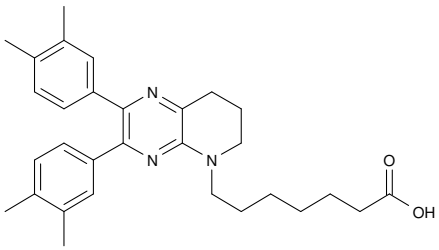
El 7-(2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (121 miligramos, 0.238 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), y agua (2 mililitros), se trató con LiOH (45.7 miligramos, 1.907 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se acidificó a un pH de 4 con HCl, y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con éter, para proporcionar el compuesto del título;

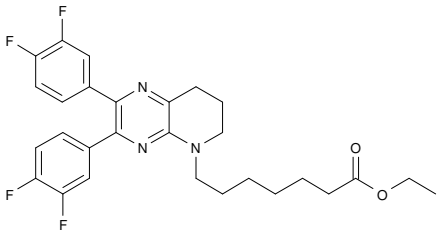
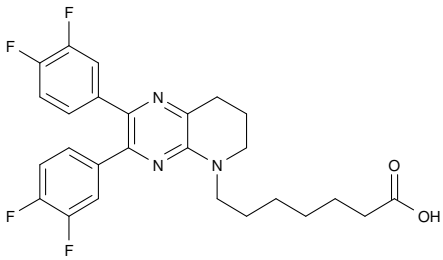
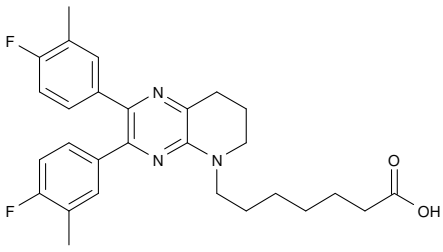
LCMS : Rt 5.19 minutos MS m/z 480.3 [M+H]+; Método 10minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.15 - 6.91 (6H,m), 3.69 (2H, t), 3.53 (2H, t), 2.97 (2H, t), 2.29-2.20 (8H,m), 2.11 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.47-1.36 (4H, m).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 6) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 6.1, mediante el reemplazo de la 2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario G) con el derivado de pirazina apropiado (las preparaciones se describen posteriormente en la presente).

Tabla 6

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
6.2		ácido 7-(2,3-dim-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.24 minutos; [M+H]+ 444.7, Método 2minLC_v003.
6.3		ácido 7-(2,3-bis-(4-etil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.31 minutos; [M+H]+ 473, Método 2minLC_v003.
6.4		ácido 7-(2,3-bis-(3,4-dimetil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-	LC-MS Rt =4.65 minutos; [M+H]+ 472, Método 10minLC_v003.

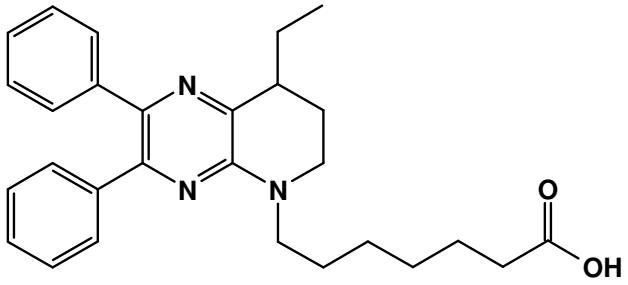
Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
		heptanoico	
6.5		7-(2,3-bis-(3,4-difluoro-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo*	LC-MS Rt =1.56 minutos; [M+H]+ 516, Método 2minLC_v003.
6.6		ácido 7-(2,3-bis-(3,4-difluoro-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =5.39 minutos; [M+H]+ 488, Método 10minLC_v003.
6.7		ácido 7-(2,3-bis-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-	LC-MS Rt =4.81 minutos; [M+H]+ 480, Método 10minLC_v003.

Ej.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$/RMN
		heptanoico	

* Ejemplo 6.5 : No se requiere el paso de hidrólisis

Ejemplo 7.1

***rac*-ácido 7-(8-etil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico**



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

A una solución de la *rac*-8-etil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario HC) (13 miligramos, 0.041 milimoles) en dicloro-etano (2 mililitros), se le agregó 7-oxo-heptanoato de etilo (24.84 miligramos, 0.144 milimoles), seguido por triacetoxi-borohidruro de sodio (69.9 miligramos, 0.330 milimoles). La mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (10 mililitros), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se pasó a

través de una columna Isolute SCX-2 SPE previamente acondicionada, cargando con metanol, y eluyendo con amoníaco 1M en metanol (10 mililitros), para proporcionar el producto del título;

LC-MS Rt =1.52 minutos; [M+H]+ 472, Método 2minLC_v003.

Paso 2 : *rac*-ácido 7-(8-etil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

A una solución del *rac*-7-(8-etil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 1) (15 miligramos, 0.032 milimoles) en tetrahidrofurano (4.5 mililitros), y agua (1.5 mililitros), se le agregó LiOH (4.57 miligramos, 0.191 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3.5 horas, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a un pH <5 mediante la adición de HCl 2M. El solvente volátil se removió al vacío, y el residuo crudo se disolvió en agua (10 mililitros), y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

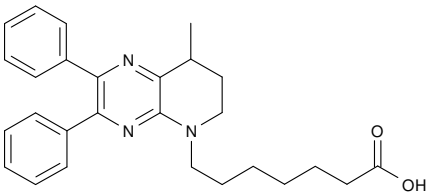
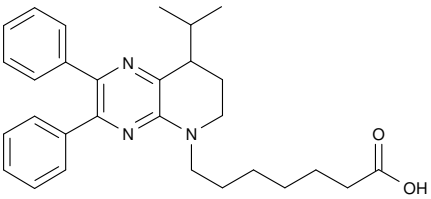
LC-MS Rt =1.48 minutos; [M+H]+ 444.5, Método 2minLC_v003.

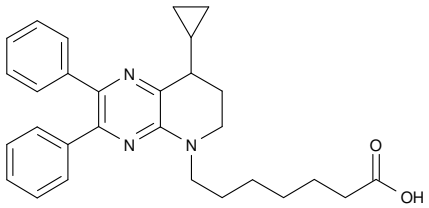
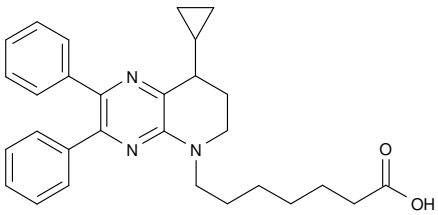
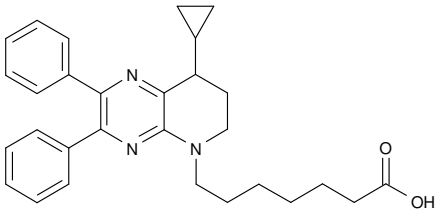
^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.49-7.41 (2H, dd), 7.40-7.38 (2H, d), 7.30-7.21 (6H, m) 3.75-3.61 (2H, m), 3.57-3.49 (2H, m), 2.98-2.89 (1H, m), 2.33-2.28 (2H, m), 2.19-2.08 (2H, m), 1.98-1.87 (1H, m), 1.75-1.56 (4H, m), 1.48-1.39 (4H, m), 1.29-1.23 (1H, m), 1.12-1.05 (3H, t)

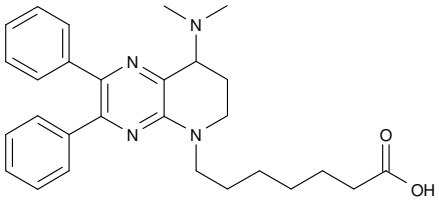
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 7)

se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 7.1, mediante el reemplazo de la rac-8-etil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario HC) con el derivado de pirazina apropiado (preparado de una manera análoga al Intermediario HC con el reactivo de bromuro de alquil-magnesio apropiado).

Tabla 7

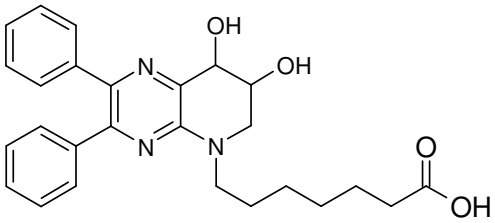
Ej.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$/RMN
7.2		*rac*-ácido 7-(8-metil-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.44 minutos; [M+H]+ 430.5, Método 2minLC_v003.
7.3		*rac*-ácido 7-(8-isopropil-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.52 minutos; [M+H]+ 458.5, Método 2minLC_v003.

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
7.4		*rac*-ácido 7-(8-ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.37 minutos; [M+H]+ 456.3, Método 2minLC_v003.
7.5		Enantiómero 1 del ácido 7-(8-ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.35 minutos; [M+H]+ 456.3, Método 2minLC_v003. SFC Rt 5.57 minutos Método C
7.6		Enantiómero 2 del ácido 7-(8-ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-	LC-MS Rt =1.34 minutos; [M+H]+ 456.1, Método 2minLC_v003. SFC Rt 7.27 minutos Método C

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
		heptanoico	
7.7		*rac*-ácido 7-(8-(dimetil-amino)-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.07 minutos; [M+H]+ 459.4, Método 2minLC_v003.

Ejemplos 8.1, 8.1a y 8.1b

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



Cis-diol 1 (a partir del pico 2)

Cis-diol (a partir del pico 1)

Paso 1: *rac*-diacetato de 5-(7-etoxi-7-oxo-heptil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo

A una solución del *rac*-diacetato de 2,3-difenil-5,6,7,8-

tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo (Intermediario I) (69 miligramos, 0.171 milimoles) en dicloro-etano (3 mililitros), se le agregó 7-oxo-heptanoato de etilo (88 miligramos, 0.513 milimoles), seguido por triacetoxi-borohidruro de sodio (109 miligramos, 0.513 milimoles). La reacción se dejó agitándose durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le agregó 7-oxo-heptanoato de etilo adicional (88 miligramos, 0.513 milimoles), seguido por triacetoxi-borohidruro de sodio (109 miligramos, 0.513 milimoles). La mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4 días. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 70 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.46 minutos; [M+H]+ 560, Método 2minLC_v003.

Paso 2: **Ejemplo 8.1** *rac*-ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

A una solución del *rac*-diacetato de 5-(7-etoxi-7-oxo-heptil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo (paso 1) (30 miligramos, 0.054 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), y agua (1.0 mililitros), se le agregó LiOH (7.70 miligramos, 0.322 milimoles). La suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora, y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se

calentó nuevamente a reflujo durante 30 minutos, y después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó HCl 1M para ajustar el pH hasta debajo de un pH de 5. El solvente volátil se evaporó y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (10 mililitros). El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar una mezcla de los productos del título;

LC-MS Rt =1.10 minutos; [M+H]+ 448, Método 2minLC_v003.

La separación quiral de la mezcla utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico proporcionó los isómeros individuales:

DETALLES DEL MÉTODO:

Columna:	Phenomenex LUX C2, 250 x 10 milímetros, 5 micras
Fase móvil:	50 por ciento de metanol / 50 por ciento de CO_2.
Flujo:	10 mililitros/minuto.
Detección:	UV @ 220 nanómetros.

Ejemplo 8.1a

<u>Primer pico eluido; Rt = 6.21 minutos</u> Isómero 1 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

LC-MS Rt = 1.12mins; $[M+H]^+$ 448.3, Método 2minLC_v003.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (2H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 7.29-7.27 (6H, m), 4.81 (1H, d), 4.39 (1H, br d), 3.74-3.58 (4H, m), 2.29 (2H, t), 1.74-1.63 (4H, m), 1.41 (4H, m).

Ejemplo 8.1b

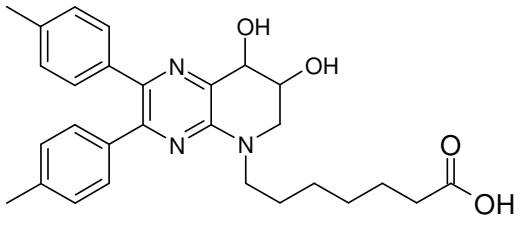
Segundo pico eluido; Rt = 9.74 minutos Isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

LC-MS Rt = 1.10mins; $[M+H]^+$ 448.0, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (2H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 7.29-7.27 (6H, m), 4.81 (1H, d), 4.39 (1H, amplia doblete), 3.74-3.58 (4H, m), 2.29 (2H, t), 1.74-1.63 (4H, m), 1.41 (4H, m).

Ejemplos 8.2a y 8.2b

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



Paso 1: 2,3-dip-tolil-5,6-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

A la 2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario E, paso 1) (6.74 gramos, 21.65 milimoles) en tetrahidrofurano (130 mililitros), se le agregó por goteo, a temperatura ambiente $LiAlH_4$ 2.4 M en tetrahidrofurano (4.51 mililitros, 10.82 milimoles). A la mezcla de reacción enfriada hasta 0°C, se le agregó por goteo y sucesivamente agua (0.409 mililitros), NaOH acuoso al 15 por ciento (0.409 mililitros), y agua (1.227 mililitros). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos, y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Se agregó $MgSO_4$ anhidro, y la mezcla se agitó durante 15 minutos y se

filtró. El residuo se lavó con EtOAc (5 veces), y el filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título:

LC-MS Rt = 1.12 minutos; $[M+H]^+$ 314, Método 2minLC_v003.

Paso 2: 2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

La 2,3-dip-tolil-5,6-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (paso 1) (2.9 gramos, 9.25 milimoles) en Et_2O seco (150 mililitros) enfriado hasta -78°C, se trató por goteo con BuLi 2.5M en hexanos (7.40 mililitros, 18.51 milimoles). Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, se agregó dicarbonato de diterbutilo (2.79 mililitros, 12.03 milimoles), y la mezcla se dejó agitándose, y se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl (saturado). Las fases se separaron, y los orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título:

LC-MS Rt = 1.54 minutos; $[M+H]^+$ 414, [M+H-tBu] 358 Método 2minLC_v003.

Paso 3: *rac*-7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

A una solución de cloruro de tributil-metil-amonio (0.970 gramos, 4.11 milimoles) en dicloro-metano (15 mililitros) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se le agregó permanganato de

potasio (0.650 gramos, 4.11 milimoles) en porciones durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C, y se trató por goteo con una solución de 2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (paso 2) (1 gramo, 2.418 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros). Se agregó una solución de bisulfito de sodio (1.510 gramos, 14.51 milimoles) en agua (12.5 mililitros), manteniendo la temperatura <10°C. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), lavando con dicloro-metano. Las fases se separaron, y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y el solvente se removió al vacío. El producto crudo se disolvió en dicloro-metano, y se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 30 al 50 por ciento de EtOAc en iso-hexanos, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.31 minutos; $[M+H]^+$ 448, [M+H-tBu] 392 Método 2minLC_v003.

Paso 4: *rac*-diacetato de 5-(terbutoxi-carbonil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo

Se agregó anhídrido acético (260 microlitros, 2.76 milimoles), a una solución de *rac*-7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (paso 3) (411 miligramos, 0.918 milimoles) en piridina (1783 microlitros, 22.04 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se diluyó con dicloro-metano y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La porción orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó sobre sílice, eluyendo con el 0

al 65 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.47 minutos; $[M+H]^+$ 532, [M+H-tBu] 476 Método 2minLC_v003.

Paso 5: *rac*-diacetato de 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo

Una solución del *rac*-diacetato de 5-(terbutoxi-carbonil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo (paso 4) (430 miligramos, 0.809 milimoles) en HCl 4M en dioxano (4.044 mililitros, 16.18 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (20 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 10 al 100 por ciento de acetato de etilo en isohexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.29 minutos; $[M+H]^+$ 432. Método 2minLC_v003.

Paso 6: *rac*-diacetato de 5-(7-etoxi-7-oxo-heptil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo

Una solución de *rac*-diacetato de 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo (paso 5) (215 miligramos, 0.498 milimoles) en 1,2-dicloro-etano (20 mililitros) se trató con 7-oxo-heptanoato de etilo (257 miligramos, 1.495 milimoles), seguido por triacetoxi-borohidruro de sodio (634 miligramos, 2.99 milimoles).

La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron porciones adicionales de 7-oxo-heptanoato de etilo (517 miligramos, 3.386 milimoles), durante el transcurso de 2 días. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ (saturado, 50 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (40 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 1 por ciento de THF/DCM, para proporcionar el compuesto del título:

LC-MS Rt = 6.62 minutos; $[M+H]^+$ 588. Método 10minLC_v003.

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

A una solución del *rac*-diacetato de 5-(7-etoxi-7-oxo-heptil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo (paso 6) (117 miligramos, 0.199 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), y agua (1 mililitro), se le agregó LiOH (28.6 miligramos, 1.194 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, seguido por calentamiento a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó a un pH de 4/5 con HCl 2M, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar una mezcla de los productos del título;

La separación quiral de la mezcla utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico proporcionó los isómeros individuales.

DETALLES DEL MÉTODO:

Columna: Phenomenex LUX C2, 250 x 10 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: 40 por ciento de metanol / 60 por ciento de CO_2.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Ejemplo 8.2a

Primer pico eluido; Rt = 6.58 minutos Isómero 1 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

LC-MS Rt = 4.34 minutos; $[M+H]^+$ 476, Método 10minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7.26 (2H, d), 7.21 (2H, d), 7.07 (4H, m), 4.77 (1H, m), 4.22 - 4.17 (1H, m), 3.71 (2H, t), 3.63 - 3.56 (1H, m), 3.53 - 3.47 (1H, m), 2.33 (6H, s), 2.21 (2H, t) 1.77 - 1.67 (2H, m), 1.65 - 1.51 (2H, m) 1.48 - 1.37 (4H, m).

Ejemplo 8.2b

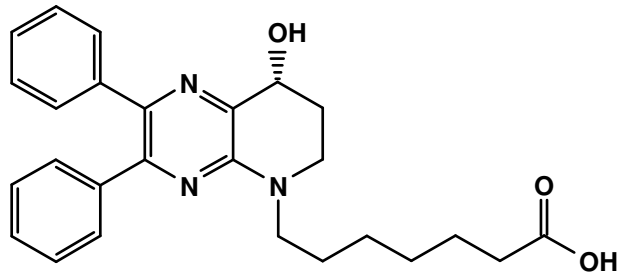
Segundo pico eluido; Rt = 10.23 minutos Isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

LC-MS Rt = 4.28mins; [M+H]+ 476, Método 10minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4) δ 7.26 (2 H, d), 7.21 (2 H, d), 7.07 (4 H, m), 4.77 (1 H, m), 4.24 - 4.15 (1 H, m), 3.71 (2 H, t), 3.64 - 3.56 (1 H, m), 3.54 - 3.46 (1 H, m), 2.33 (6 H, s), 2.21 (2 H, t), 1.78 - 1.67 (2 H, m), 1.64 - 1.53 (2 H, m), 1.49 - 1.27 (4 H, m).

Ejemplo 9.1

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



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

A una solución del acetato de (R)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo (Intermediario HBR) en DCE (7 mililitros), se le agregó 7-oxo-heptanoato de etilo (71.8 miligramos, 0.417 milimoles), seguido por triacetoxi-borohidruro de sodio (236 miligramos, 1.112 milimoles). La mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una porción adicional de 7-oxo-heptanoato de etilo (6 equivalentes), y la mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó con agua (20 mililitros), y se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 40 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el

compuesto del título;

LC-MS Rt =1.42 minutos; [M+H]+ 503, Método 2minLC_v003.

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

A una solución del (R)-7-(8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 1) (24.4 miligramos, 0.049 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), y agua (1 mililitro), se le agregó LiOH (6.99 miligramos, 0.292 milimoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Se agregaron 6 equivalentes adicionales de LiOH, y se continuó el calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH de la mezcla se ajustó a un pH por debajo de 5 mediante la adición de HCl 2M. El solvente volátil se removió al vacío. Al residuo se le agregó agua (10 mililitros), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 3 veces). La fase orgánica se combinó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo se llevó a cabo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/iso-hexano, seguido por del 0 al 100 por ciento de MeOH/dicloro-metano. El residuo se pasó a través de una columna Isolute SCX-2 SPE previamente acondicionada, cargando con metanol, y eluyendo con amoníaco 1M en metanol. La fracción básica se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), y agua (1.0 mililitros), y se trató con LiOH (6.99 miligramos, 0.292 milimoles). Después de agitar a reflujo durante 1.5

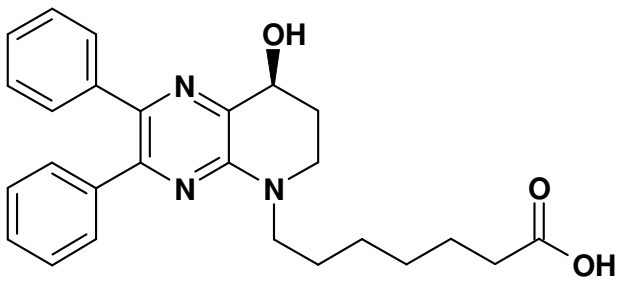
horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se acidificó con HCl 2M a un pH por debajo de 5. El solvente volátil se removió al vacío. Al residuo se le agregó agua (10 mililitros), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 3 veces). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.15 minutos; [M+H]+ 432, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.32 (2H, dd), 7.28 (2H, m), 7.21-7.12 (6H, m) 4.75 (1H, dd), 3.60 (2H, t), 3.43 (2H, t), 2.29-2.18 (3H, m), 2.01 (1H, m), 1.61-1.50 (4H, m), 1.35-1.26 (4H, m).

Ejemplo 9.2

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



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

A una solución del acetato de (S)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo (Intermediario HBS) (46 miligramos, 0.133 milimoles) en dicloro-etano (7 mililitros), se le agregó 7-oxo-heptanoato de etilo (68.8 miligramos, 0.4 milimoles), seguido por

triacetoxi-borohidruro de sodio (226 miligramos, 1.065 milimoles). La mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno.

Se agregó una porción adicional de 7-oxo-heptanoato de etilo (71.8 miligramos, 0.417 milimoles). La mezcla de reacción se dejó agitándose durante 5 horas adicionales bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua (20 mililitros), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron, para dar un aceite crudo. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 40 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar un aceite. El compuesto se pasó a través de una columna Isolute SCX-2 SPE previamente acondicionada, cargando con metanol, y eluyendo con amoníaco 1M en metanol (20 mililitros), para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.40 minutos; [M+H]+ 502, Método 2minLC_v003.

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

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

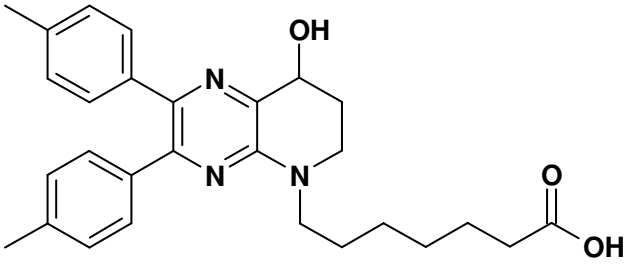
LC-MS Rt = 1.16 minutos; [M+H]+ 432, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz $CDCl_3$) δ 7.32 (2H, dd), 7.28 (2H, m), 7.21-7.12 (6H, m) 4.75 (1H, dd), 3.60 (2H, t), 3.43 (2H, t), 2.29-2.18 (3H,

m), 2.01 (1H, m), 1.61-1.50 (4H, m), 1.35-1.26 (4H, m).

Ejemplos 9.8, 9.8a y 9.8b

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



Paso 1: *rac*-7-(8-acetoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo

Al *rac*-acetato de 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo (Intermediario HF) (70 miligramos, 0.187 milimoles) en 1,2-dicloro-etano (3 mililitros), se le agregó 7-oxo-heptanoato de etilo (97 miligramos, 0.562 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (119 miligramos, 0.562 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (5 mililitros), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla resultante se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se pasó a través de una columna Isolute SCX-2 SPE previamente acondicionada, cargando con metanol, y eluyendo con amoníaco 1M en metanol (20 mililitros). El solvente se removió al vacío, y el

producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt =1.58 minutos; [M+H]+ 530.4, Método 2minLC_v003.

Paso 2: **Ejemplo 9.8** *rac*-ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

Al *rac*-7-(8-acetoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 1) (75 miligramos, 0.142 milimoles) en etanol (2 mililitros), se le agregó hidróxido de sodio 2M (0.283 mililitros, 0.566 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se acidificó con HCl 2M (0.283 mililitros), y el solvente se removió al vacío. *Al* residuo se le agregaron dicloro-metano y agua. La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.27 minutos; [M+H]+ 460.4, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.08 (4H, m), 4.86 (1H,m), 3.67 (2H, m), 3.51 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.35 (3H,s) 2.31 (3H, m), 2.09 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.41 (4H, m).

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

La separación quiral del *rac*-ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico (paso 2) utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico proporcionó los enantiómeros individuales:

Detalles del Método:

Columna: Phenomenex LUX C2, 250 x 10 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: 45 por ciento de metanol / 55 por ciento de CO_2.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Sistema: Berger Minigram SFC2.

Temp. de la Columna: 35°C.

Ejemplo 9.8a

Primer pico eluido; Rt = 7.14 minutos: Enantiómero 1 del ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

LC-MS Rt =1.25 minutos; [M+H]+ 460.4, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.08 (4H, m), 4.84 (1H,m), 3.68 (2H, m), 3.51 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.35 (3H,s) 2.33 (3H, m), 2.09 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.41 (4H, m).

Ejemplo 9.8b

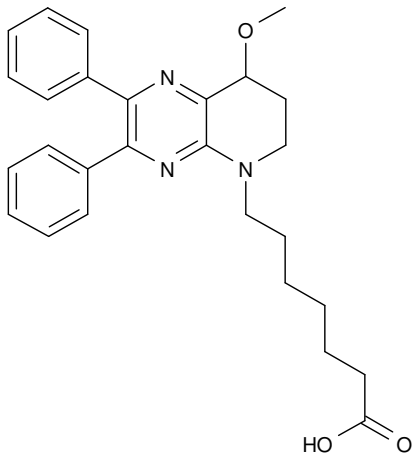
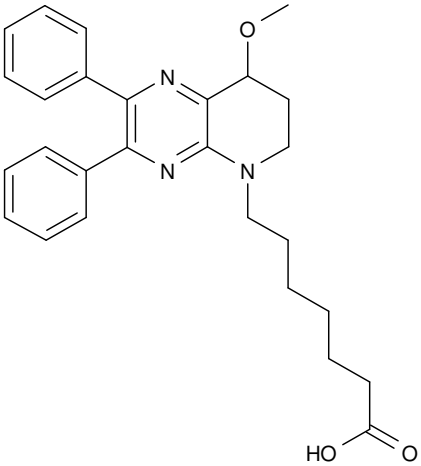
Segundo pico eluido; Rt = 8.16 minutos: Enantiómero 2 del ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

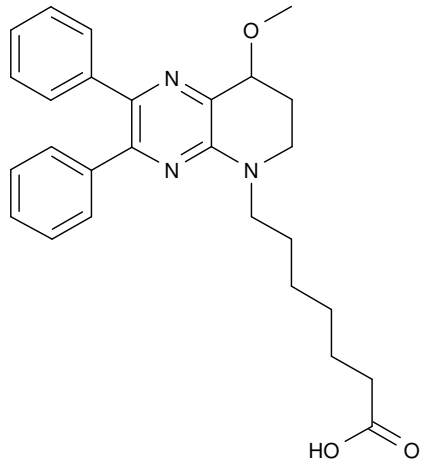
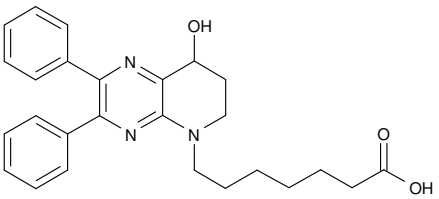
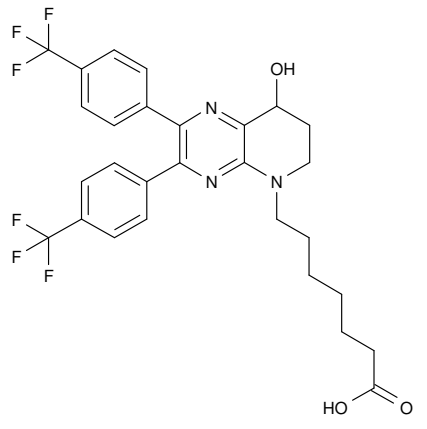
LC-MS Rt = 1.25 minutos; [M+H]+ 460.4, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.08 (4H, m), 4.83 (1H,m), 3.67 (2H, m), 3.51 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.35 (3H,s) 2.32 (3H, m), 2.07 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.41 (4H, m).

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 8) se prepararon mediante un método similar a aquél del Ejemplo 9.1, mediante el reemplazo del acetato de (R)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo (Intermediarios HBR) con el derivado de pirazina apropiado. Algunos compuestos se obtienen mediante purificación utilizando SFC.

Tabla 8

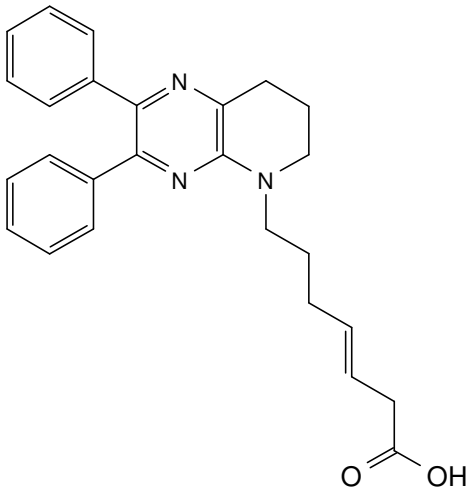
Ej.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$/RMN
9.3		rac-ácido 7-(8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.51 minutos; [M+H]+ 446, Método 2minLC_v003.
9.4		Enantiómero 1 del ácido 7-(8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.34 minutos; [M+H]+ 446, Método 2minLC_v003. SFC Rt 3.91 minutos; Método OJ20MEOH

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
9.5		Enantiómero 2 del ácido 7-(8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.34 minutos; [M+H]+ 446, Método 2minLC_v003. SFC Rt 4.63 minutos; Método OJ20MEOH
9.6		*rac*-ácido 7-(8-hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico	LC-MS Rt =1.19 minutos; [M+H]+ 432, Método 2minLC_v003.
9.7		*rac*-ácido 7-(8-hidroxi-2,3-bis-(4-(trifluoro-metilo) fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-	LC-MS Rt =1.39 minutos; [M+H]+ 568, Método 2minLC_v003.

Ej.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
		heptanoico	

Ejemplo 10.1

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



Paso 1: 5-(pent-4-enil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina

A una solución de la 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina (Ejemplo 4.1 paso 1) (2 gramos, 6.96 milimoles) en dicloro-etano (35 mililitros), se le agregó pent-4-enal (2.061 mililitros, 20.88 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una porción adicional de triacetoxi-borohidruro de sodio (4.43 gramos, 20.88 milimoles), y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2.5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (60 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.54 minutos; $[M+H]^+$ 357, Método 2minLC_v003.

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

A una solución de la 5-(pent-4-enil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina (paso 1) (200 miligramos, 0.563 milimoles), y but-3-enoato de metilo (225 miligramos, 2.251 milimoles) en dicloro-metano (300 mililitros), se le agregó Catalizador de Grubbs de segunda generación (5 por ciento molar, 23.88 miligramos, 0.028 milimoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se agregó una porción adicional de Catalizador de Grubbs de segunda generación (5 por ciento molar, 23.88 miligramos, 0.028 milimoles), y se continuó la agitación durante 2.5 horas. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.42 minutos; $[M+H]^+$ 428, Método 2minLC_v003.

Paso 3: Ácido (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-

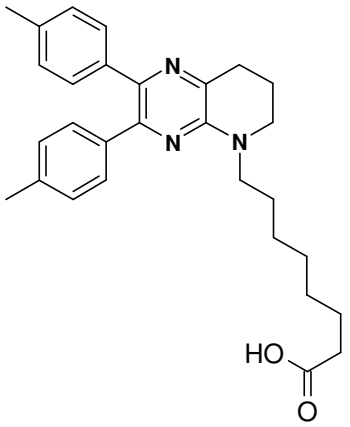
5(6H)-il)-hept-3-enoico

A una solución del (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-hept-3-enoato de metilo (paso 2) (30 miligramos, 0.070 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros):MeOH (1 mililitro), se le agregó LiOH (10.08 miligramos, 0.421 milimoles) en agua (1 mililitro). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó HCl 2M hasta que el pH de la mezcla estuvo debajo de un pH de 5. El solvente volátil se removió al vacío, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (15 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.15 minutos; $[M+H]^+$ 414, Método 2minLC_v003.

Ejemplo 10.2

Ácido 8-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-octanoico



Paso 1: 5-(Hept-6-enil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-

b]-pirazina

El compuesto del título se preparó a partir de la 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario E), y hept-6-enal, de una manera análoga a la 5-(pent-4-enil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina (Ejemplo 10.1, paso 1).

LC-MS Rt = 1.47 minutos; $[M+H]^+$ 412.7, Método 2minLC_v003.

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

El compuesto del título se preparó a partir de la 5-(hept-6-enil)-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (paso 1), y acrilato de etilo, de una manera análoga al (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-hept-3-enoato de metilo (Ejemplo 10.1, paso 2).

LC-MS Rt = 1.42 minutos; $[M+H]^+$ 484.4, Método 2minLC_v003.

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

Una solución del (E)-8-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-oct-2-enoato de etilo (paso 1) (60 miligramos, 0.124 milimoles), y Pd/C al 10 por ciento (66.0 miligramos, 0.062 milimoles) en metanol (10 mililitros), se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 0.35 bar, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se lavó a través de la misma con metanol. El filtrado se concentró al vacío, y la purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con iso-hexano/EtOAc, proporcionó el

compuesto del título como un aceite amarillo pálido;

LC-MS Rt = 1.41 minutos; $[M+H]^+$ 486.2, Método 2minLC_v003.

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

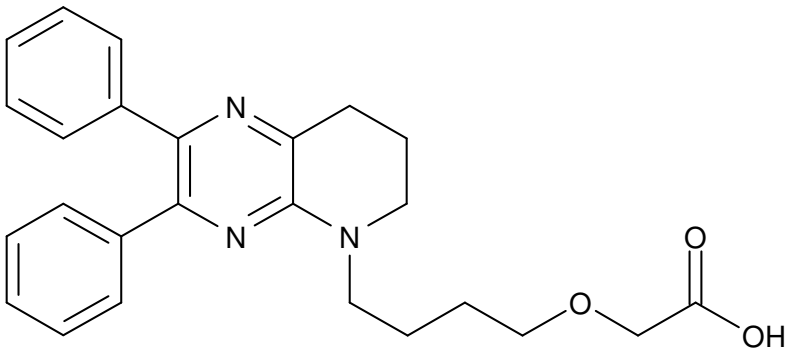
El compuesto del título se preparó a partir del 8-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-octanoato de etilo (paso 1) de una manera análoga al ácido (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-hept-3-enoico (Ejemplo 10.1, paso 3);

LC-MS Rt = 1.27 minutos; $[M+H]^+$ 458.1, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.32 (2H, d), 7.25-7.23 (2H, d) 7.07-7.04 (4H, m), 3.67 (2H, t), 3.46 (2H, t), 3.02 (2H, t), 2.34 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.32-2.29 (2H, t), 2.12-2.07 (2H, m), 1.72-1.57 (4H, m), 1.41-1.26 (6H, m)

Ejemplo 11.1

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



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

El compuesto del título se preparó a partir de la 2,3-difenil-

5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina (Ejemplo 4.1, paso 1), y 4-oxo-butanoato de metilo de una manera análoga al Ejemplo 10, paso 1;

LC-MS Rt = 1.39 minutos; $[M+H]^+$ 388, Método 2minLC_v003.

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

A una solución del 4-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-butanoato de metilo (paso 1) (500 miligramos, 1.290 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se le agregó hidruro de litio y aluminio 1M en tetrahidrofurano (THF) (1.290 mililitros, 1.290 milimoles) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y la reacción se apagó mediante la adición de metanol. Después de calentar a temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío, y el residuo se disolvió en EtOAc. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y el filtrado se lavó con agua (3 veces), se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.24 minutos; $[M+H]^+$ 402, Método 2minLC_v003.

Paso 3: 4-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-butan-1-ol

A una solución del acetato de 4-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-butilo (paso 2) (410 miligramos, 1.021 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (6 mililitros), y agua (3 mililitros), se le agregó hidróxido de litio (56.9 miligramos, 2.375 milimoles), y

la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 veces), salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.07 minutos; $[M+H]^+$ 360.5, Método 2minLC_v003.

Paso 4: 2-(4-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-butoxi)-acetato de terbutilo

A una solución agitada del 4-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-butan-1-ol (paso 3) (50 miligramos, 0.139 milimoles) en tolueno (1 mililitro), se le agregaron KOH (40 por ciento acuoso, 1 mililitro, 0.139 milimoles), y sulfato ácido de tetrabutil-amonio (47.2 miligramos, 0.139 milimoles), seguido, después de 5 minutos a temperatura ambiente, por el bromo-acetato de terbutilo (90 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con éter, y las fases se separaron. La porción acuosa se extrajo con éter (2 veces), los orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y el solvente se removió al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), seguido por la adición de KOH (40 por ciento acuoso, 1 mililitro, 0.139 milimoles), sulfato ácido de tetrabutil-amonio (47.2 miligramos, 0.139 milimoles), y bromo-acetato de terbutilo (88 microlitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se diluyó con éter y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Las fases se

separaron, la fase acuosa se extrajo con éter (2 veces), los orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y el solvente se removió al vacío. El material crudo se purificó sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc / dicloro-metano para proporcionar el compuesto del título:

LC-MS Rt = 1.36 minutos; $[M+H]^+$ 474, Método 2minLC_v003.

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

El 2-(4-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-butoxi)-acetato de terbutilo (paso 4) (20 miligramos, 0.042 milimoles) en dicloro-metano (0.5 mililitros), se trató con ácido trifluoro-acético (0.5 mililitros, 6.49 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se disolvió en dicloro-metano (con <10 por ciento de MeOH), y se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La porción orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con el 10 por ciento de MeOH/dicloro-metano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($Na2SO_4$), se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

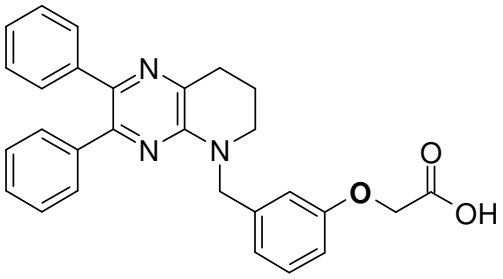
LC-MS Rt = 3.82 minutos; $[M+H]^+$ 418, Método 10minLC_v003.

^{1}H RMN (MeOD) δ 7.40 - 7.20 (10H, m), 3.90 (2H,s), 3.72 (2H, t), 3.60 - 3.47 (4H, m), 2.98 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.70 (2H, m).

Ejemplo 11.2

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

metil)-fenoxi)-acético



Paso 1: 3-((2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-metil)-fenol

Una solución de la 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina (Ejemplo 4.1, paso 1) (287 miligramos, 0.999 milimoles), y 3-hidroxi-benzaldehído (244 miligramos, 1.998 milimoles) en tolueno (3 mililitros), se trató con triacetoxi-borohidruro de sodio (1058 miligramos, 4.99 milimoles), seguido por ácido acético (0.057 mililitros, 0.999 milimoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua, y se continuó la agitación durante 30 minutos. Se agregó EtOAc, y la porción acuosa se acidificó con HCl 2M hasta un pH de 1. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano. Se llevó a cabo una segunda purificación sobre sílice, eluyendo con agua/MeCN, para proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (1H, s), 7.30 (2H, m), 7.24 (8H, m), 7.12 (1H, t), 6.73 (2H, m), 6.64 (1H, d), 4.80 (2H, s), 3.42 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.03 (2H, m)

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

Una mezcla que comprendía 3-((2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-metil)-fenol (140 miligramos, 0.356 milimoles), carbonato de potasio (98 miligramos, 0.712 milimoles), y 2-bromo-acetato de etilo (119 miligramos, 0.712 milimoles) en acetona (3 mililitros), se calentó a reflujo durante la noche. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título.

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

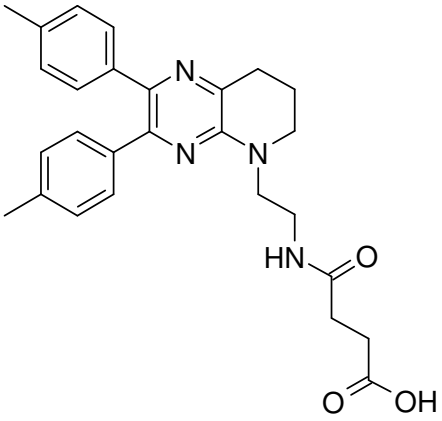
El 2-(3-((2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-metil)-fenoxi)-acetato de etilo (paso 2) (163 miligramos, 0.340 milimoles) en EtOH (2 mililitros), se trató por goteo con NaOH 2M (0.340 mililitros, 0.680 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión blanca resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó en un horno al vacío a 40°C, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.18 minutos; [M+H]+ 452, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.31(2H, m), 7.26 (8H, m), 7.16 (1H, t), 6.79 (2H, m), 6.67 (1H, dd), 4.81 (2H, s), 4.04 (2H, s), 3.44 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.03 (2H, m).

Ejemplo 11.3

Ácido 4-(2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-etil-amino)-4-oxo-butanoico



Paso 1: 2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-etil-carbamato de terbutilo

La 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario E) (150 miligramos, 0.476 milimoles), y N-Boc-2-amino-acetaldehído (151 miligramos, 0.951 milimoles), se suspendió en 1,2-dicloro-etano (3 mililitros). Después de 20 minutos a temperatura ambiente, se agregó triacetoxi-borohidruro de sodio (252 miligramos, 1.189 milimoles), y se continuó la agitación durante 2 días a temperatura ambiente. Se agregó una porción adicional de N-Boc-2-amino-acetaldehído (100 miligramos), seguido por triacetoxi-borohidruro de sodio (252 miligramos, 1.189 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se dividió entre agua y EtOAc, y se continuó la agitación durante 30 minutos. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice,

eluyendo con el 20 al 60 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.33 minutos; [M+H]+ 460, Método 2minLC_v003

Paso 2: 2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-etanamina

El 2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-etil-carbamato de terbutilo (paso 1) (171 miligramos, 0.373 milimoles), se agitó en HCl 4M en dioxano (1 mililitro, 4.00 milimoles) durante 2 horas. La suspensión se le agregó a EtOAc y carbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.00 minutos; [M+H]+ 359, Método 2minLC_v003.

Paso 3: 4-(2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-etil-amino)-4-oxo-butanoato de etilo

Una mezcla que comprendía la 2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-etanamina (paso 2) (108 miligramos, 0.301 milimoles) en acetato de etilo (5 mililitros), y trietil-amina (0.084 mililitros, 0.603 milimoles), a temperatura ambiente, se trató por goteo con cloruro de etil-succinilo (74.4 miligramos, 0.452 milimoles), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.15 minutos; [M+H]+ 486.8, Método 2minLC_v003

Paso 4: Ácido 4-(2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-etil-amino)-4-oxo-butanoico

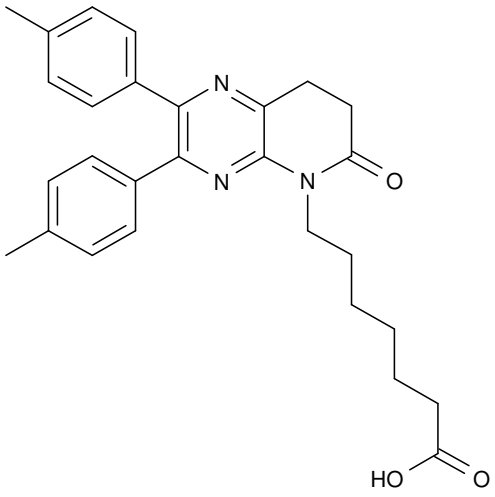
El 4-(2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-etil-amino)-4-oxo-butanoato de etilo (paso 3) (168 miligramos, 0.345 milimoles) se disolvió en EtOH (3 mililitros). Se agregó hidróxido de sodio 2M (0.345 mililitros, 0.690 milimoles), y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se dividió entre EtOAc y una solución de HCl 0.1M. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío hasta un volumen de 5 mililitros. La suspensión se filtró y se lavó con EtOAc, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.04 minutos; [M+H]+ 459, Método 2minLC_v003.

Ejemplo 12.1

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



Paso 1: 2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-6(5H)-ona

A una suspensión agitada de la 2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-6(5H)-ona (Intermediario J) (10 gramos, 38.1 milimoles), ácido p-tolil-borónico (11.39 gramos, 84 milimoles) en MeCN (400 mililitros), y agua (100 mililitros), bajo un suministro de N_2, se le agregó K_2CO_3 sólido (malla fina) (7.90 gramos, 57.1 milimoles), seguido por $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.337 gramos, 1.905 milimoles). El material crudo (RM) amarillo se calentó a 80°C, y se dejó agitándose durante 66 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, y entonces se colocó en el refrigerador durante 3 a 4 horas. Las agujas finas color amarillo se filtraron bajo succión, y se lavaron con una pequeña cantidad de acetonitrilo, seguido por agua. Después de secar al aire durante 10 minutos, el sólido se transfirió, y se secó al vacío a 40°C durante 2 horas, para proporcionar el compuesto del título como agujas cristalinas finas;

LC-MS Rt = 1.24 minutos; [M+H]+ 330.3, Método 2minLC_v003.

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

Una solución amarilla de la 2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-6(5H)-ona (paso 1) (1.0 gramos, 3.04 milimoles), y 7-bromo-heptanoato de etilo (1.440 gramos, 6.07 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno, se trató con carbonato de potasio (2.098 gramos, 15.18 milimoles), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2

veces). Los extractos se lavaron con agua (2 veces) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío, hasta obtener un aceite color café. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido pálido;

LC-MS Rt = 1.52 minutos; [M+H]+ 486.5, Método 2minLC_v003.

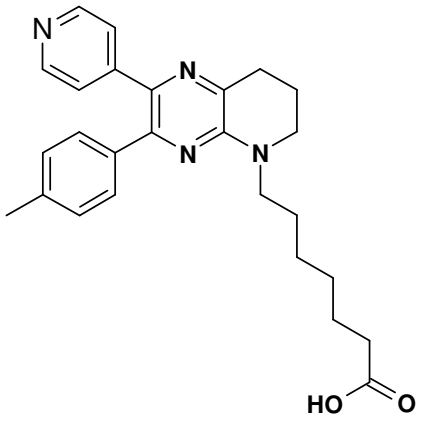
Paso 3: Ácido 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

Una solución del 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (550 miligramos, 1.133 milimoles) en metanol (10 mililitros) se trató con hidróxido de sodio 1M (3.40 mililitros, 3.40 milimoles), y la solución resultante se agitó a 50°C durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua, se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con HCl 1N, dando un sólido blanco, el cual se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Los extractos se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC-MS Rt = 1.28 minutos; [M+H]+ 458, Método 2min Bajo pH.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.35 (4H, m), 7.39 – 7.30 (4H, m), 4.22 - 4.14 (2H, m), 3.24 (2H, t), 2.90 (2H,t), 2.40-2.29 (8H, m), 1.79-1.69 (2H, m), 1.68 -1.60 (2H, m), 1.48-1.35 (4H, m).

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



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

Una solución de 2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido-[2,3-b]-pirazin-6-ona (Intermediario J) (3.9 gramos, 14.86 milimoles), y 7-bromo-heptanoato de etilo (7.05 gramos, 29.7 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (75 mililitros) bajo nitrógeno, se trató con carbonato de potasio (10.27 gramos, 74.3 milimoles), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 60 por ciento de EtOAc/iso-hexano, proporcionó el compuesto del título;

LC-MS Rt = 4.91 minutos; [M+H]+ 418/420, Método 10minLC_v003.

Paso 2: 7-(2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo

Una solución del 7-(2-bromo-3-cloro-6-oxo-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 1) (1.0 gramos, 2.388 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, se trató lentamente con un complejo de borano 1M / tetrahidrofurano (THF) (11.94 mililitros, 11.94 milimoles), y la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, y entonces se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C, y se trató con un complejo de borano / tetrahidrofurano (THF) (2.4 mililitros, 2.4 milimoles). Una vez que se completó la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y entonces a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en hielo, y se trató cuidadosamente con metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se evaporó al vacío, para dar un aceite, el cual se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =4.91 minutos; [M+H]+ 418/420, Método 10minLC_v003.

Paso 3: 7-(3-cloro-2-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo

Una mezcla del 7-(2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 2) (100 miligramos, 0.247 milimoles), y carbonato de potasio (102 miligramos, 0.741 milimoles) en dioxano (2 mililitros), se desgasificó mediante burbujeo de

nitrógeno a través de la misma (3 veces). Se agregó $Pd(Ph_3P)_4$ (28.6 miligramos, 0.025 milimoles), y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). La mezcla se calentó a 150°C durante 2 horas, utilizando irradiación con microondas. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío hasta obtener un aceite pálido. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 20 al 100 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para dar el compuesto del título como un aceite transparente;

LC-MS Rt =1.08 minutos; [M+H]+ 403, Método 10minLC_v003.

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

Una mezcla del 7-(3-cloro-2-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 3) (58 miligramos, 0.144 milimoles), ácido p-tolil-borónico (39.1 miligramos, 0.288 milimoles), y carbonato de potasio (59.7 miligramos, 0.432 milimoles) en dioxano (2 mililitros), se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). Se agregó $Pd(Ph_3P)_4$ (33.3 miligramos, 0.029 milimoles), y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). La mezcla se calentó a 150°C durante 2 horas, utilizando irradiación con microondas. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío. El producto crudo se

purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 50 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por el 5 al 10 por ciento de tetrahidrofurano en dicloro-metano. Las fracciones se evaporaron al vacío, y el residuo se purificó mediante intercambio de iones utilizando un cartucho Isolute SCX-2, cargando y lavando con metanol, y eluyendo con NH_3 2M en metanol, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =4.27 minutos; [M+H]+ 459, Método 10minLC_v003.

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

Una solución del 7-(2-(piridin-4-il)-3-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 4)-(65 miligramos, 0.142 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (3 mililitros), y agua (1 mililitro), se trató con LiOH (33.9 miligramos, 1.417 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

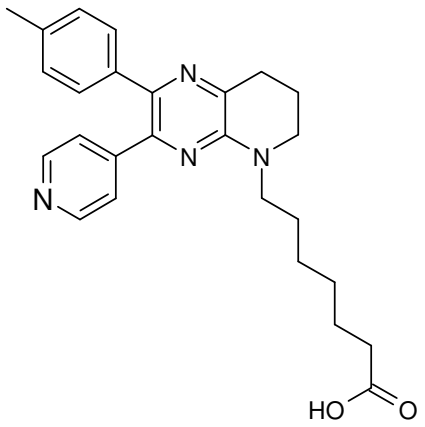
La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con agua y se lavó con EtOAc (2 veces). La fase acuosa se acidificó (HCl 1N, pH de aproximadamente 5), y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío hasta obtener una goma amarilla, la cual se trituró con éter, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =3.48 minutos; [M+H]+ 431, Método 10minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.41 (2 H, d), 7.42 (2 H, m), 7.30 (2 H, d), 7.12 (2 H, d), 3.69 (2 H, t), 3.50 (2 H, t), 3.01 (2 H, t), 2.39 - 2.29 (5 H, m), 2.11 (2 H, m), 1.71 - 1.60 (4 H, m), 1.43-1.35 (4H, m).

Ejemplo 13.2

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



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

Una mezcla del 7-(2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (Ejemplo 13.1, paso 2) (50 miligramos, 0.124 milimoles), ácido p-tolil-borónico (16.80 miligramos, 0.124 milimoles), y carbonato de potasio (51.2 miligramos, 0.371 milimoles) en dioxano (2 mililitros), se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). Se agregó $Pd(Ph_3P)_4$ (14.28 miligramos, 0.012 milimoles), y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). La mezcla de reacción se calentó utilizando radiación de microondas a 150°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se

evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 10 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar una mezcla (3:1) de 7-(3-cloro-2-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo y 7-(2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (Ejemplo 13.1, paso 2).

LC-MS Rt =6.05 minutos; [M+H]+ 416/418, Método 10minLC_v003.

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

Una mezcla (3:1) de 7-(3-cloro-2-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (Ejemplo 13.2, paso 1) (30 miligramos, 0.072 milimoles), y 7-(2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (Ejemplo 13.1, paso 2) (10 miligramos, 0.025 milimoles), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (39.4 miligramos, 0.192 milimoles), y carbonato de potasio (39.9 miligramos, 0.288 milimoles) en dioxano (2 mililitros), se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). Se agregó $Pd(Ph_3P)_4$ (22.22 miligramos, 0.019 milimoles), y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). La mezcla de reacción se calentó utilizando radiación de microondas a 150°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío. El material crudo se purificó mediante

intercambio de iones [Isolute SCX-2, lavando con metanol, y eluyendo con NH_3 2M en MeOH], para dar un residuo color café. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc en isohexano, seguido por el 10 por ciento de MeOH/DCM, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.18 minutos; [M+H]+ 459, Método 2minLC_v003.

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

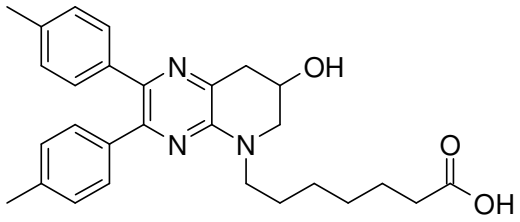
Una solución del 7-(3-(piridin-4-il)-2-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 2) (15 miligramos, 0.033 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), y agua (1 mililitro), se trató con LiOH (7.83 miligramos, 0.327 milimoles), y se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. El residuo se acidificó (HCl 1N, pH de aproximadamente 5), y se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío, hasta obtener una goma amarilla, la cual se trituró con éter, y se secó al vacío a 40°C durante 2.5 horas, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.03 minutos; [M+H]+ 431, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 8.53 (2 H, d), 7.53 (2 H, d), 7.21 (2 H, d), 7.10 (2 H, d), 3.66 - 3.60 (2 H, m), 3.52 - 3.46 (2 H, m), 3.03 (2 H, t), 2.36 - 2.28 (5 H, m), 2.15 - 2.08 (2 H, m), 1.73 - 1.60 (4 H, m), 1.42 (4 H, m).

Ejemplos 14.1 y 14.2

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



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

A una solución de la 2,3-dip-tolil-5,6-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Ejemplo 8.2 paso 1) (3.88 gramos, 12.38 milimoles) en dicloro-etano (70 mililitros), se le agregó 7-oxo-heptanoato de etilo (6.40 gramos, 37.1 milimoles), seguido por triacetoxi-borohidruro de sodio (10.4 gramos, 49.1 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (70 mililitros), y se extrajo con EtOAc (70 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano, seguida por una purificación adicional utilizando cromatografía en fase inversa, eluyendo con MeCN/agua (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 por ciento), para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.46 minutos; [M+H]+ 470.5, Método 2minLC_v003.

Paso 2: *rac*-7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-

pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo

Una solución de BH_3.THF 1M en tetrahidrofurano (THF) (3.66 mililitros, 3.66 milimoles) se agregó por goteo al 7-(2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 1) (1.145 gramos, 2.438 milimoles), bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y entonces se enfrió a 0-5°C utilizando un baño de hielo. La mezcla se trató con H_2O_2 al 35 por ciento (1.067 mililitros, 12.19 milimoles), seguido por NaOH 2M (6.10 mililitros, 12.19 milimoles). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con agua (25 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (25 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y el filtrado se concentró al vacío, para dar un aceite color naranja. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano, seguida por una purificación adicional mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con dicloro-metano/MeOH, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.37mins; [M+H]+ 488.6, Método 2minLC_v003.

Paso 3: Enantiómero 1 y Enantiómero 2 del 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo

La separación quiral del *rac*-7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 2) utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico, proporcionó los

enantiómeros individuales:

Detalles del Método:

Columna:	Phenomenex LUX C2 250 x 10 milímetros, 5 micras.
Fase móvil:	45 por ciento de metanol + DEA al 0.1 por ciento / 55 por ciento de CO_2.
Flujo:	10 mililitros/minuto.
Detección:	UV @ 220 nanómetros,
Sistema:	Berger Minigram SFC2,
Temp. de la Columna:	35°C.

Primer pico eluido; Rt = 3.73 minutos: Enantiómero 1 del 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo.

LC-MS Rt = 1.31 minutos; [M+H]+ 488.7, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.33 (2H, m), 7.26-7.24 (2H, m), 7.09-7.07 (4H, m), 4.44 (1H, amplia m), 4.17-4.11 (2H, m), 3.79-3.61 (2H, br m), 3.61 (1H, m complejo), 3.43 (1H, m complejo), 3.28 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.28 (2H, m), 2.01 (1H, br m), 1.70-1.51 (4H, m), 1.41 (4H, m), 1.27 (3H, m).

Segundo pico eluido; Rt = 4.71 minutos: Enantiómero 2 del 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo.

LC-MS Rt = 1.32 minutos; [M+H]+ 488.6, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.09-7.06 (4H, m), 4.44 (1H, br m), 4.14 (2H, q), 3.78-3.61 (2H, m

complejo), 3.61 (1H, m complejo), 3.43 (1H, m complejo), 3.27 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.28 (2H, t), 2.02 (1H, br m), 1.74-1.53 (4H, m), 1.41 (4H, m), 1.27 (3H, t)

Ejemplo 14.1

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

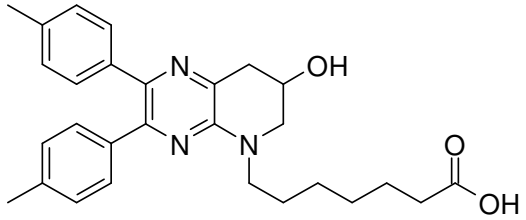
El Enantiómero 1 del 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 3) (5.6 miligramos, 0.011 milimoles) se disolvió en etanol (0.5 mililitros), y se agregó NaOH 2M (0.023 mililitros, 0.046 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le agregó HCl 2M hasta que el pH estuvo debajo de un pH de 5. El solvente volátil se removió mediante destilación. Al residuo se le agregó agua (10 mililitros), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite, el cual se secó en un horno al vacío, a 40°C durante la noche;

LC-MS Rt =1.15 minutos; [M+H]+ 460.5, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (2H, d), 7.15 (2H, d), 7.01-6.93 (4H, m), 4.33 (1H, br m), 3.66-3.54 (2H, m), 3.51 (1H, m complejo), 3.43 (1H, m complejo), 3.17 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.23 (2H, m), 1.63-1.52 (4H, m), 1.36-1.29 (4H, m).

Ejemplo 14.2

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



El Enantiómero 2 del 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 3) (5.6 miligramos, 0.011 milimoles) se disolvió en etanol (0.5 mililitros), y se agregó NaOH 2M (0.023 mililitros, 0.046 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó NaOH 2M (0.023 mililitros, 0.046 milimoles) a la mezcla, y la reacción se dejó agitándose durante una hora adicional a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le agregó HCl 2M hasta que el pH estuvo debajo de un pH de 5. El solvente volátil se removió mediante destilación. Al residuo se le agregó agua (10 mililitros), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mililitros, 3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un aceite, el cual se secó en un horno al vacío, a 40°C durante la noche;

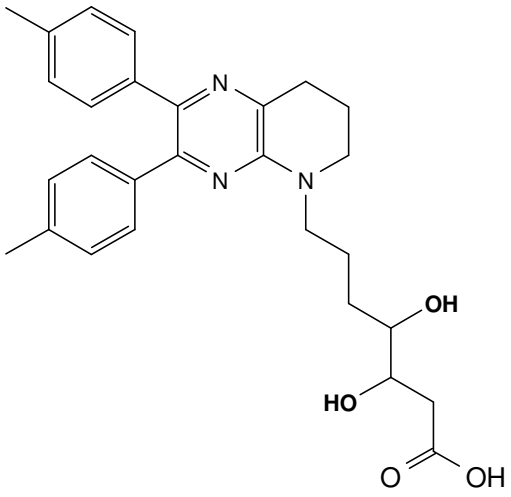
LC-MS Rt =1.15 minutos; [M+H]+ 460.4, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.11-

7.03 (4H, m), 4.42 (1H, br m), 3.77-3.62 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.32 (2H, m), 1.75-1.58 (4H, m), 1.48-1.35 (4H, m).

Ejemplo 15.1

***rac*-ácido 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-3,4-dihidroxi-heptanoico**



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

El compuesto del título se preparó a partir de la 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario E) de una manera análoga al (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-hept-3-enoato de metilo (Ejemplo 10.1, paso 1 y paso 2).

LC-MS Rt = 1.32 minutos; $[M+H]^+$ 457.4, Método 2minLC_v003.

Paso 2: *rac*-7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-3,4-dihidroxi-heptanoato de metilo

Al cloruro de metil-tributil-amonio (141 miligramos, 0.597 milimoles) (higroscópico) en dicloro-metano (5 mililitros), se le

agregó permanganato de potasio (94 miligramos, 0.597 milimoles), y la solución color púrpura se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución se enfrió a 0°C con un baño de hielo, y se agregó por goteo una solución de (E)-7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-hept-3-enoato de metilo (paso 1) (160 miligramos, 0.351 milimoles) en dicloro-metano (1 mililitro). La solución se agitó a 0-5°C durante 2 horas. Se agregó por goteo metabisulfito de sodio (500 miligramos, 2.63 milimoles) en agua (5 mililitros), a 0-5°C, a la mezcla de reacción. La suspensión color púrpura se convirtió hasta una suspensión blanca después de 15 minutos. La capa orgánica se separó de la suspensión utilizando un cartucho separador de fases. La capa orgánica se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 100 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.12 minutos; $[M+H]^+$ 490.5, Método 2minLC_v003.

Paso 3: *rac*-ácido 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-3,4-dihidroxi-heptanoico

Al *rac*-7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-3,4-dihidroxi-heptanoato de metilo (paso 2) (30 miligramos, 0.061 milimoles) en metanol (1 mililitro), se le agregó NaOH 2M (0.061 mililitros, 0.123 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó HCl 2M (0.061 mililitros), y la solución se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 15 por

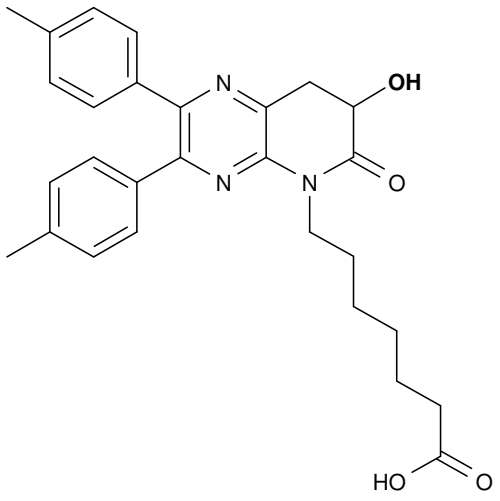
ciento de dicloro-metano / metanol, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt = 1.04 minutos; $[M+H]^+$ 476.5, Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.23 (2H, d), 7.13 (2H, d), 7.08 (2H, d), 7.03 (2H, d), 3.32 (1H, m oscurecido), 3.68 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.46 (2H, m), 2.89 (2H, t), 2.28 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.25 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.01 (2H, m), 1.76 (1H, br m), 1.59 (1H, br m), 1.47 (1H, br m), 1.29 (1H, br m).

Ejemplo 16.1

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



A una solución del ácido 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico (Ejemplo 12.1) (100 miligramos, 0.219 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C, se trató por goteo con bis-

trimetil-silil-amida de litio 1M en tetrahidrofurano (0.5 mililitros, 0.500 milimoles). Una vez que se completó la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora antes de agregar una solución de (+)-(8,8-dicloro-canforil-sulfonil)-oxaziridina (78 miligramos, 0.262 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros). La solución resultante se agitó a -78°C durante 60 minutos. El enfriamiento se removió, y la mezcla se dejó calentar hasta alrededor de -10°C. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a -78°C, se apagó con NH_4Cl saturado (3 mililitros), y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La solución amarilla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 veces). La capa acuosa (pH de aproximadamente 9) se acidificó a un pH de aproximadamente 2 con HCl 1M, y se extrajo con dicloro-metano (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío, para dar una goma amarilla. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 1 por ciento de metanol/dicloro-metano, seguido por el 10 por ciento de metanol/dicloro-metano, para proporcionar el compuesto del título;

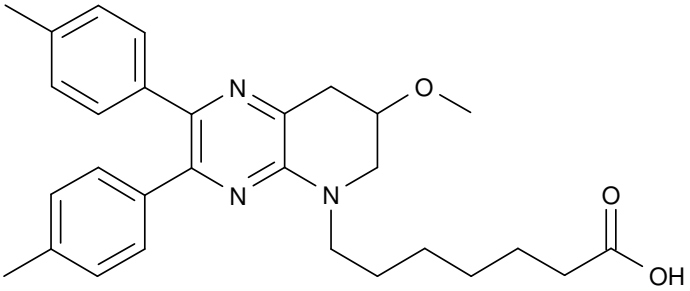
LC-MS Rt = 0.84 minutos; $[M+H]^+$ 474, Método 2min Bajo pH.

^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (1H, d), 7.26 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.03 (4H, m), 4.44 (1H, m), 4.20 (1H, d), 4.02 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.24 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.43 -1.25 (4H, m).

Ejemplos 17.1a y 17.1b

Enantiómero 1 y Enantiómero 2 del ácido 7-(7-metoxi-2,3-dip-

tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico



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

La *rac*-7-metoxi-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario K) (80 miligramos, 0.232 milimoles) en DCE seco (4 mililitros) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se trató con di-isopropil-etil-amina (0.044 mililitros, 0.255 milimoles), seguida por 7-oxo-heptanoato de etilo (80 miligramos, 0.463 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se trató con triacetoxi-borohidruro de sodio (245 miligramos, 1.158 milimoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 horas. Se agregó una porción adicional de triacetoxi-borohidruro de sodio (245 miligramos, 1.158 milimoles), y la mezcla se calentó a 50°C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con dicloro-metano (50 mililitros), y se lavó con agua (2 veces). La porción orgánica se aisló utilizando un cartucho de separación de fases, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 20 por ciento de EtOAc/iso-hexano, proporcionó el compuesto del título.

LCMS Rt 1.43 minutos MS m/z 502 [M+H]+ Método 2minLC_v003.

Paso 2: *rac*-ácido 7-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

El *rac*-7-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo (paso 1) (139 miligramos, 0.277 milimoles) en metanol (3 mililitros) a temperatura ambiente, se trató con NaOH 2M (416 microlitros, 0.831 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó una porción adicional de NaOH 2M (416 microlitros, 0.831 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente orgánico se removió al vacío, y la porción acuosa resultante se diluyó con agua (20 mililitros). El pH se ajustó a un pH de 1 utilizando HCl 2M, y la mezcla se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se aislaron utilizando un cartucho de separación de fases, y el solvente se removió al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 30 por ciento de EtOAc/iso-hexano, seguido por el 10 por ciento de metanol en EtOAc, proporcionó el compuesto del título;

LCMS: Rt 1.30mins MS m/z 474/475 [M+H]+ Método 2min Bajo pH.

La separación quiral de la mezcla utilizando Cromatografía de Fluido Súper-Crítico proporcionó los enantiómeros individuales:

DETALLES DEL MÉTODO:

Columna: Chiralcel OJ-H 250 x 10 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: 25 por ciento de metanol / 75 por ciento de CO_2.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Temperatura de la columna: 35°C.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Sistema: Berger Minigram SFC2.

Ejemplo 17.1a

Primer pico eluido; Rt = 3.51 minutos Enantiómero 1 del ácido 7-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

LCMS: Rt 1.29 minutos, MS m/z 474 [M+H]+; Método 2min Bajo pH.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.06 (4H, m), 3.91 (1H, m), 3.74-3.62 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.43 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.29 (2H, m), 1.70-1.55(4H, m), 1.41 (4H, m).

Ejemplo 17.1b

Segundo pico eluido; Rt = 4.69 minutos Enantiómero 2 del ácido 7-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico

LCMS: Rt 1.29 minutos, MS m/z 474 [M+H]+; Método 2min Bajo pH.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (2H, d), 7.24 (2H, d), 7.06

(4H, m), 3.91 (1H, m), 3.73-3.62 (2H, m), 3.58 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.43 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.29 (2H, m), 1.71-1.55 (4H, m), 1.40 (4H, m)

Preparación de los compuestos intermediarios

Intermediario A

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

Una suspensión que comprendía el 2-amino-piridin-3-carbaldehído (5 gramos, 40.9 milimoles), y desoxi-benzoína (8.03 gramos, 40.9 milimoles) en piperidina (4.46 mililitros, 45.0 milimoles), se calentó a 120°C durante la noche. La solución resultante se dividió entre dicloro-metano (200 mililitros), y agua (200 mililitros). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (150 mililitros, 2 veces), salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo;

LC-MS Rt = 1.41 minutos; $[M+H]^+$ 283.1, Método 2minLC_v002.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (1H, dd), 8.56 (2H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.44 (2H, m), 7.34 (8H, m).

Intermediario B

6,7-difenil-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]-naftiridina

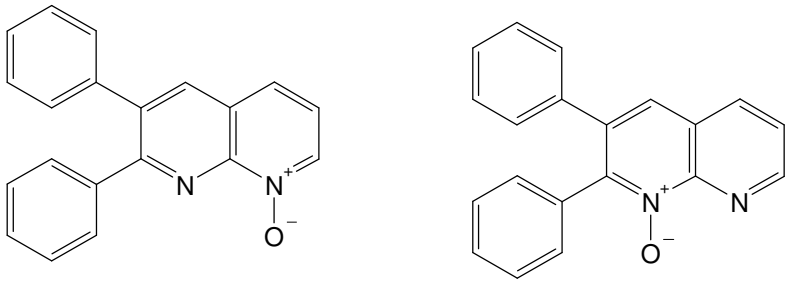
Una solución de la 2,3-difenil-[1,8]-naftiridina (Intermediario A) (2 gramos, 7.08 milimoles) en EtOH (50 mililitros), se purgó con N_2, y se agregó paladio al 10 por ciento sobre carbón (0.754 gramos,

0.708 milimoles). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y el catalizador se lavó con EtOAc (400 mililitros). El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo;

LC-MS: Rt = 1.33 minutos; $[M+H_2O]^+$ =303.3, Método 2minLC_v001.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.3 (9H, m), 7.1 (2H, m), 6.7 (1H, s), 3.4 (2H, m), 2.7 (2H, t), 1.8 (2H, m).

Intermediarios C



Una solución de la 2,3-difenil-[1,8]-naftiridina (Intermediario A) (5.3 gramos, 18.77 milimoles) en dicloro-metano (60 mililitros), se trató con peróxido de hidrógeno (6.58 mililitros, 75 milimoles), y metil-trioxo-renio(VII) (0.468 gramos, 1.878 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió entre dicloro-metano (250 mililitros), y agua (250 mililitros), y la porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró al vacío. La espuma amarilla resultante se secó al vacío a 40°C durante la noche, para proporcionar una mezcla de los compuestos del título. Esta mezcla

se utilizó cruda sin mayor purificación;

LC-MS 2 picos: Rt = 1.31 minutos, 18 por ciento, $[M+H]^+$ 299.2; Rt =1.36 minutos, 82 por ciento, $[M+H]^+$ 299.2, Método 2minLC_v002.

Intermediario D

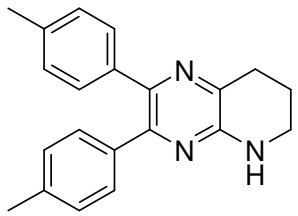
2,3-difenil-pirido-[3,2-b]-pirazina

Una solución de bencilo (45.7 gramos, 217 milimoles), y piridin-2,3-diamina (23.7 gramos, 217 milimoles) en metanol (514 mililitros), y ácido acético (57 mililitros), se calentó a 160°C durante 10 minutos utilizando radiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo crudo en metanol (510 mililitros), se le agregó carbón activado (25 gramos), y la suspensión se agitó a 60°C durante 1 hora. La suspensión se filtró caliente, se enfrió, y entonces se agitó en un baño de hielo. El sólido se filtró, se lavó con metanol frío (50 mililitros), y se secó al vacío a 40°C durante la noche, para proporcionar el compuesto del título como cristales color café pálido.

LC-MS Rt =1.07 minutos; [M+H]+ 284, Método A

Intermediario E

2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina



Paso 1: 2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina

Una solución de la 1,2-dip-toliletano-1,2-diona (comercialmente disponible) (175 gramos, 733 milimoles), y piridin-2,3-diamina (80

gramos, 733 milimoles) en EtOH (1609 mililitros), y AcOH (179 mililitros), se calentó a reflujo (baño a 85°C) durante 1.5 horas. La mezcla se dejó enfriar y se concentró al vacío.

El material crudo se disolvió en dicloro-metano (500 mililitros), y se filtró a través de sílice, para remover las impurezas iniciales. La sílice se lavó con EtOAc (2 litros). Las capas del filtrado combinadas se concentraron al vacío, para dar un sólido color café. El material se trituró en 1:1 de terbutil-metil-éter (TBME)/heptano (300 mili-litros). El sólido se removió mediante filtración y se lavó con 1:1 de terbutil-metil-éter (TBME)/heptano (200 mililitros) antes de secar a temperatura ambiente durante 2 días, para proporcionar el compuesto del título como una sal de AcOH (1 equivalente).

HPLC (Agilent 1200), Rt 5.37 minutos, Método B.

Paso 2: 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

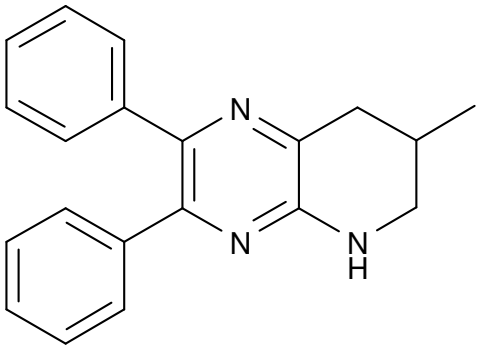
Una solución de la 2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina (paso 1) (181 gramos, 487 milimoles) en EtOH/THF (1:2, 2100 mililitros), se trató con paladio al 10 por ciento sobre carbón (30 gramos, 28.8 milimoles), y la mezcla de reacción se colocó bajo 0.1 bar de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 2 días y 4 días, respectivamente, se agregaron lotes adicionales de paladio al 10 por ciento sobre carbón (10 gramos, 9.6 milimoles, dos veces), junto con Et_3N (85 mililitros, 706 milimoles, dos veces). Después de 7 días en total, la mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo (material de filtro), y se lavó a través de la misma con tetrahidrofurano (THF) (2.5 litros en porciones). El filtrado se concentró al vacío, para dar un

sólido verde/amarillo. El sólido se trituró con 1:1 de terbutil-metil-éter (TBME)/heptano (500 mililitros), y se filtró. El sólido se lavó con 1:1 de terbutil-metil-éter (TBME)/heptano (200 mililitros), para dar un sólido amarillo pálido, el cual se secó durante la noche, para proporcionar el compuesto del título;

HPLC (Agilent 1200), Rt 4.73 minutos, Método B.

Intermediario EA

7-metil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

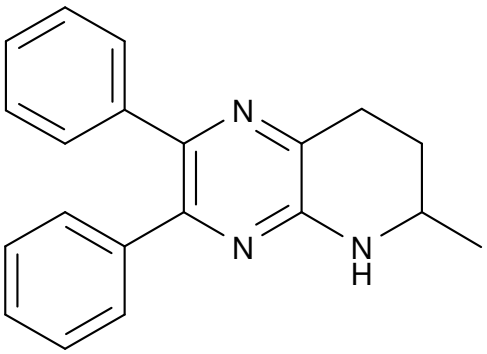


El compuesto del título se preparó a partir de la 5-metil-piridin-2,3-diamina y bencilo, de una manera análoga al Intermediario E;

LC-MS Rt =1.21 minutos; [M+H]+ 302, Método 2minLC_v003.

Intermediario EB

6-metil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

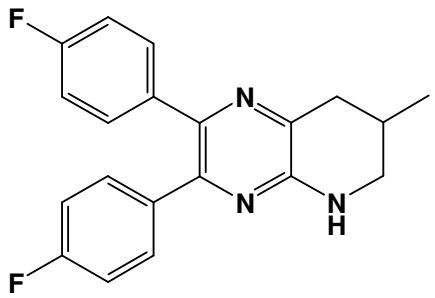


El compuesto del título se preparó a partir de la 6-metil-piridin-2,3-diamina y bencilo, de una manera análoga al Intermediario E;

LC-MS Rt =1.12 minutos; [M+H]+ 302, Método 2minLC_v003.

Intermediario EC

2,3-bis-(4-fluoro-fenil)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina



El compuesto del título se preparó a partir de la 5-metil-piridin-2,3-diamina y 1,2-bis-(4-fluoro-fenil)-etano-1,2-diona, de una manera análoga al Intermediario E;

LC-MS Rt =1.15 minutos; [M+H]+ 338, Método 2minLC_v003.

Intermediario ED

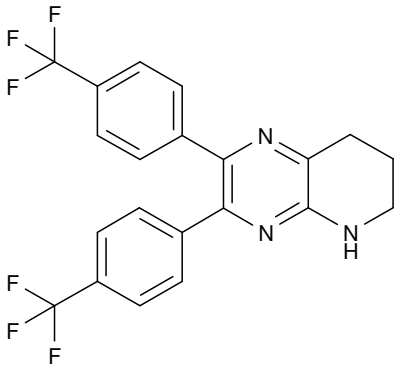
2,3-bis-(4-fluoro-fenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

El compuesto del título se preparó a partir de la 6-metil-piridin-2,3-diamina y 1,2-bis-(4-fluoro-fenil)-etano-1,2-diona, de una manera análoga al Intermediario E;

LC-MS Rt =1.17 minutos; [M+H]+ 338, Método 2minLC_v003.

Intermediario EE

2,3-bis-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

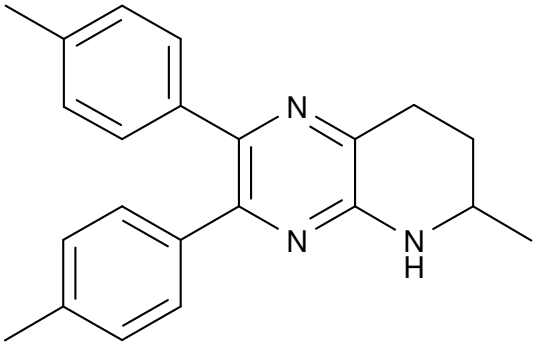


El compuesto del título se preparó a partir de la 1,2-bis-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-etano-1,2-diona (ésta se puede preparar de acuerdo con el procedimiento de Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007), 17(21), 5825-5830) y piridin-2,3-diamina, de una manera análoga al Intermediario E;

LC-MS Rt =1.39 minutos; [M+H]+ 424, Método 2minLC_v003.

Intermediario EF

6-metil-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

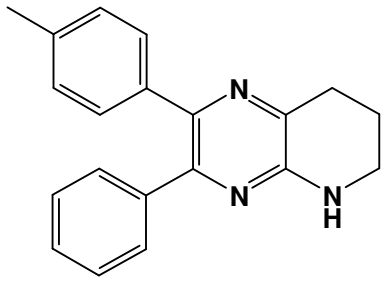


El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermediario E, mediante el reemplazo de la piridin-2,3-diamina con la 6-metil-piridin-2,3-diamina;

LC-MS Rt =1.17 minutos; [M+H]+ 330, Método 2minLC_v003.

Intermediario F

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



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

Una suspensión agitada de 2,3-diamino-piridina (75 gramos, 687 milimoles) en oxalato de dietilo (291 mililitros, 2131 milimoles) bajo N_2, se calentó a 120°C. después de 1 hora, el etanol se destiló de la mezcla de reacción, y la temperatura se elevó hasta 160°C durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con dietil-éter (200 mililitros). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora, y el sólido se aisló mediante filtración, y se secó en un horno al vacío. El sólido se suspendió en etanol (500 mililitros), y se sonicó durante 1 hora. La suspensión se filtró y se secó (horno al vacío durante la noche), para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: Rt 0.29 minutos MS m/z 164 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

Paso 2: 2,3-dicloro-pirido-[3,2-b]-pirazina

Se agregó $POCl_3$ (57.1 mililitros, 613 milimoles), a la pirido-[3,2-b]-pirazin-2,3(1H,4H)-diona (paso 1) (20 gramos, 123 milimoles), y la suspensión se calentó a 110°C durante 8 horas. Después de

enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó por goteo a agua agitada a temperatura ambiente, enfriando con hielo, si fuera necesario. La fase acuosa se basificó mediante la adición de una solución enfriada de $NaHCO_3$ saturado (aproximadamente 4 litros). La porción acuosa se extrajo con EtOAc (2.5 litros, 2 veces), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío, para proporcionar un sólido. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 5 por ciento al 70 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo;

LCMS: Rt 0.53 minutos MS m/z 200 [M+H]+; Método 2minLC_30_v003.

Paso 3: 2-cloro-3-fenil-pirido-[2,3-b]-pirazina

La 2,3-dicloro-pirido-[2,3-b]-pirazina (paso 2) (500 miligramos, 2.5 milimoles) en dioxano seco (10 mililitros), bajo nitrógeno, se trató con ácido fenil-borónico (305 miligramos, 2.5 milimoles), carbonato de potasio (691 miligramos, 5 milimoles) en agua (0.5 mililitros), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (144 miligramos, 0.125 milimoles). La mezcla resultante se calentó utilizando radiación de microondas a 100°C durante 1 hora.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se purificó mediante

cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 30 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido;

LCMS: Rt 1.03 minutos MS m/z 242/244 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.2 (1H, m), 8.6 (1H, dd), 8.0 (1H, m), 7.9 (2H, m), 7.6 (3H, m).

Paso 4: 3-fenil-2-p-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina

La 2-cloro-3-fenil-pirido-[2,3-b]-pirazina (paso 3) (175 miligramos, 0.724 milimoles) en dioxano seco (4 mililitros) bajo nitrógeno, se trató con ácido p-tolil-borónico (108 miligramos, 0.797 milimoles), carbonato de potasio (200 miligramos, 1.448 milimoles) en agua (0.5 mililitros), y tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (41.8 miligramos, 0.036 milimoles). La mezcla resultante se calentó utilizando radiación de microondas a 150°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 mililitros), y se extrajo con dicloro-metano (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. El solvente se removió al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 30 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo;

LCMS; Rt 1.19 minutos MS m/z 298 [M+H]+; Método 2minLC_v003.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.2 (1H, m), 8.6 (1H, dd), 7.9

(1H, m), 7.55 (2H, d), 7.4 (5H, m) 7.2 (2H, d), 2.3 (3H, s).

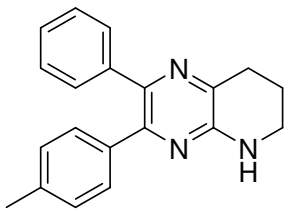
Paso 5: 3-fenil-2-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

La 3-fenil-2-p-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina (paso 4) (179 miligramos, 0.602 milimoles) bajo nitrógeno en metanol seco (5 mililitros), se trató con formato de amonio (190 miligramos, 3.01 milimoles), y paladio al 10 por ciento sobre carbón (64.1 miligramos, 0.060 milimoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y el catalizador se lavó con metanol y metanol/dicloro-metano (1:1). El filtrado se concentró al vacío, y se disolvió en dicloro-metano (50 mililitros). La solución se lavó con agua (2 veces), y salmuera (1 vez). La porción orgánica resultante se pasó a través de una columna de separación de fases, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS; Rt 1.08 minutos MS m/z 303 [M+H]+ Método 2minLC_v003.

Intermediario FA

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



Paso 1: 2-cloro-3-p-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina

Una mezcla de la 2,3-dicloro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario F, paso 2) (5 gramos, 25 milimoles), ácido p-tolil-

borónico (4.08 gramos, 30.0 milimoles), triciclohexil-fosfina (1.682 gramos, 6.00 milimoles), y carbonato de cesio (16.29 gramos, 50.0 milimoles) en dioxano seco (60 mililitros), se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). Se agregó tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio (0) (2.289 gramos, 2.5 milimoles), y la mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 16 horas, y a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc, y se filtró a través de Celite® (material de filtro). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 2 por ciento de THF/DCM, para dar una mezcla de los productos mono- y bis-arilados. Los materiales se volvieron a purificar mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 2 por ciento de THF/DCM, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS; Rt 1.13 minutos MS m/z 256/258 [M+H]+ Método 2minLC_v003.

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

Una mezcla de la 2-cloro-3-p-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina (800 miligramos, 3.13 milimoles), ácido fenil-borónico (572 miligramos, 4.69 milimoles), y K_2CO_3 (1297 miligramos, 9.39 milimoles) en dioxano (10 mililitros), se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). Se agregó $PdCl_2$(dppf)

(229 miligramos, 0.313 milimoles), y la mezcla de reacción se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). La mezcla resultante se calentó utilizando radiación de microondas a 150°C durante 2 horas. Se agregó $PdCl_2$(dppf) (229 miligramos, 0.313 milimoles), y la mezcla se calentó utilizando radiación de microondas a 150°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y EtOAc, y se filtró a través de Celite® (material de filtro).

Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 2 al 5 por ciento de THF/DCM, para dar una goma contaminada. El material se volvió a purificar mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 60 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS; Rt 3.93 minutos MS m/z 298 [M+H]+ Método 10minLC_v003.

Paso 3: 2-fenil-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

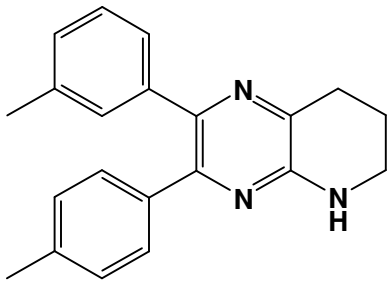
La 2-fenil-3-p-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina (1.07 gramos, 3.60 milimoles) bajo nitrógeno en metanol seco (10 mililitros), se trató con formato de amonio (2.269 gramos, 36.0 milimoles), e hidróxido de paladio al 10 por ciento sobre carbón (200 miligramos, 0.142 milimoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a

través de Celite® (material de filtro), y el catalizador se lavó con metanol, seguido por dicloro-metano. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar un sólido, el cual se trituró con metanol. El sólido resultante se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS; Rt 1.04 minutos MS m/z 302 [M+H]+ Método 2minLC_v003.

Intermediario FB

2-m-tolil-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermediario FA, mediante el reemplazo de ácido fenil-borónico con el ácido m-tolil-borónico;

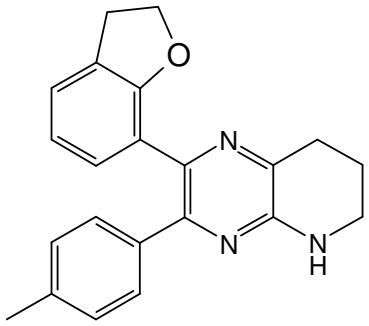
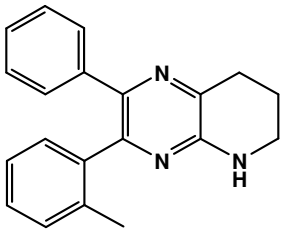
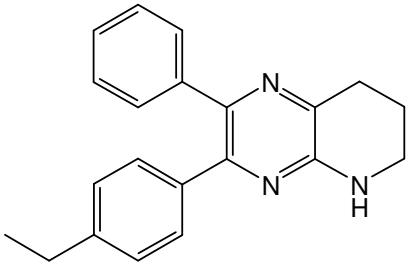
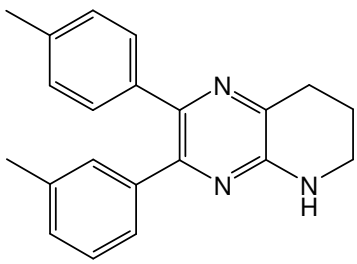
LCMS; Rt 1.10 minutos MS m/z 316 [M+H]+ Método 2minLC_v003.

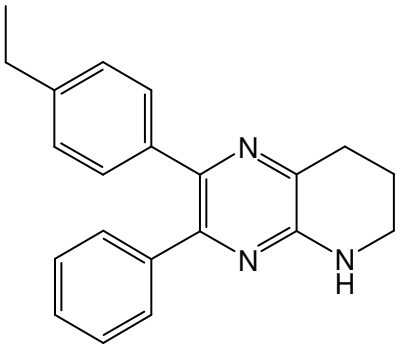
^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.2 (3H, m), 7.05 - 7.0 (5H, br m), 6.9 (1H, m), 3.35 (2H, m), 2.9 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.95 (2H, m).

Los intermediarios de la siguiente tabla (Tabla 9) se prepararon de una manera análoga al Intermediario F, a partir de la 2,3-dicloro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario F paso 2), y el ácido borónico

apropiado.

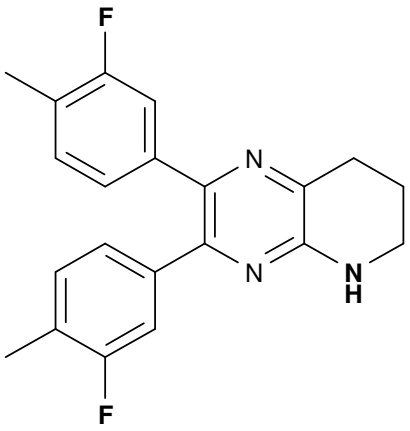
Tabla 9

Int.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$/RMN
FC		2-(2,3-dihidro-benzo furan-7-il)-3-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro pirido-[2,3-b]-pirazina	LC-MS Rt =1.03 minutos; [M+H]+ 344, Método 2minLC_v003.
FD		2-fenil-3-o-tolil-5,6,7,8-tetrahidro pirido-[3,2-b]-pirazina	LC-MS Rt =1.02 minutos; [M+H]+ 302, Método 2minLC_v003.
FE		3-(4-etil-fenil)-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina	LC-MS Rt =1.12 minutos; [M+H]+ 316, Método 2minLC_v003.
FF		3-m-tolil-2-p-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina	LC-MS Rt =1.09 minutos; [M+H]+ 316, Método 2minLC_v003.

Int.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
FG		2-(4-etil-fenil)-3-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina	LC-MS Rt =1.12 minutos; [M+H]+ 316, Método 2minLC_v003.

Intermediario G

2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina



Paso 1: 2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-pirido-[2,3-b]-pirazina

Una pasta acuosa de 2,3-dicloro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario F paso 2) (500 miligramos, 2.500 milimoles), ácido 3-fluoro-4-metil-fenil-borónico (847 miligramos, 5.50 milimoles), tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0) (173 miligramos, 0.150 milimoles), y carbonato de potasio (1520 miligramos, 11.00 milimoles) en

dioxano (20 mililitros), se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno a través de la misma (3 veces). La mezcla de reacción se calentó utilizando radiación de microondas bajo nitrógeno a 150°C durante 4 horas. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 3 por ciento de tetrahidrofurano en dicloro-metano, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS; Rt 1.28 minutos MS m/z 348 [M+H]+ Método 2minLC_v003.

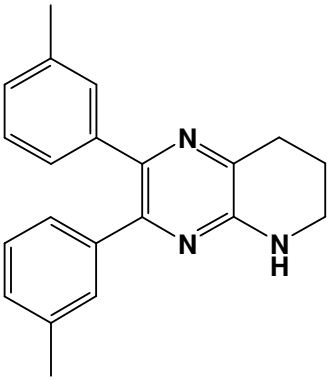
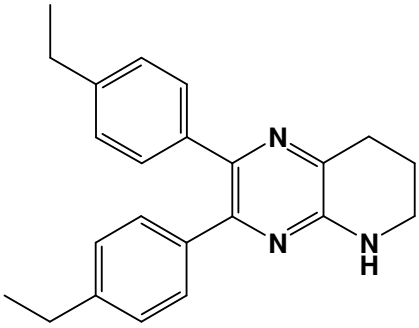
Paso 2: 2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

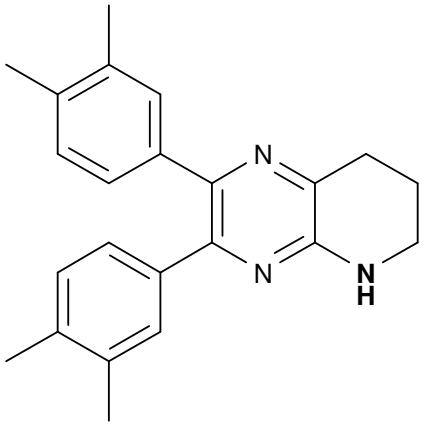
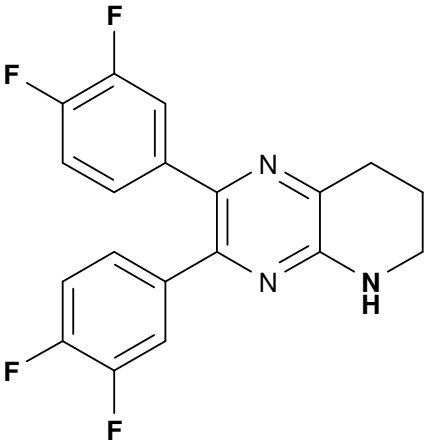
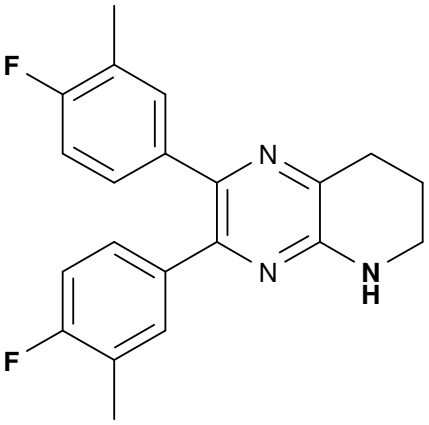
Al $Pd(OH)_2$ (al 20 por ciento sobre carbón, húmedo con el 50 por ciento de agua) (30 miligramos, 0.214 milimoles), y formato de amonio (557 miligramos, 8.84 milimoles), se les agregó una solución de 2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-pirido-[2,3-b]-pirazina (paso 1) (307 miligramos, 0.884 milimoles) en metanol (3 mililitros), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Se agregó una porción adicional de $Pd(OH)_2$ (al 20 por ciento sobre carbón, húmedo con el 50 por ciento de agua) (30 miligramos, 0.214 milimoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se lavó con metanol y EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo;

LCMS; Rt 1.07 minutos MS m/z 352 [M+H]+ Método 2minLC_v003.

Los intermediarios de la siguiente tabla (Tabla 10) se prepararon de una manera análoga al Intermediario G a partir de la 2,3-dicloro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario F paso 2), y el ácido borónico apropiado.

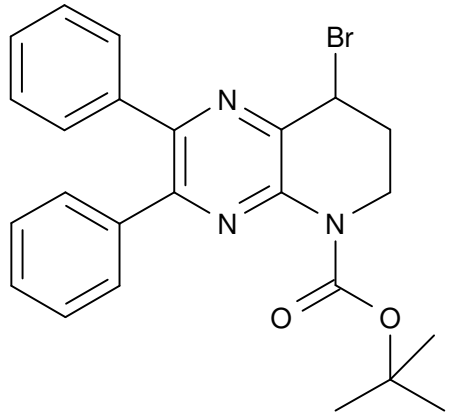
Tabla 10

Int.	Estructura	Nombre	$[M+H]^+$/RMN
GA		2,3-dim-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina	LC-MS Rt =1.15 minutos; [M+H]+ 316, Método 2minLC_v003.
GB		2,3-bis-(4-etil-fenilo) -5,6,7,8-tetrahidro pirido-[2,3-b]-pirazina	LC-MS Rt =1.29 minutos; [M+H]+ 343, Método 2minLC_v003.

Int.	Estructura	Nombre	[M+H]+/RMN
GC		2,3-bis-(3,4-dimetil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro pirido-[2,3-b]-pirazina	LC-MS Rt =1.21 minutos; [M+H]+ 344/345, Método 2minLC_v003.
GD		2,3-bis-(3,4-difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro pirido-[2,3-b]-pirazina	LC-MS Rt =1.04 minutos; [M+H]+ 360, Método 2minLC_30_v003.
GE		2,3-bis-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro pirido-[2,3-b]-pirazina	LC-MS Rt =1.16 minutos; [M+H]+ 352/353, Método 2minLC_v003.

Intermediario H

8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo



Paso 1: 2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

La 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina (Ejemplo 4.1, paso 1) (5 gramos, 17.40 milimoles) en tetrahidrofurano (75 mililitros), se trató con dicarbonato de diterbutilo (4.85 mililitros, 20.88 milimoles), y DMAP (0.425 gramos, 3.48 milimoles), y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregaron 0.2 equivalentes adicionales de DMAP, y la mezcla se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla se agregó a agua, y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El producto se lavó con HCl 0.1M, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.43 minutos; [M+H]+ 389, Método 2minLC_v003.

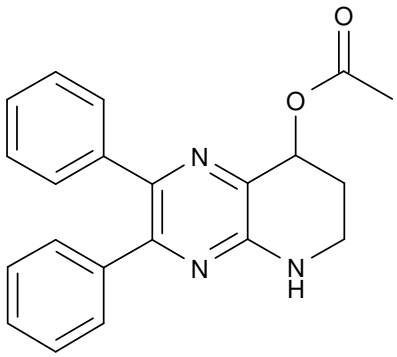
Paso 2: 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

A una solución agitada del 2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (paso 1) (25 gramos, 64.5 milimoles) en tetracloruro de carbono (645 mililitros) a temperatura ambiente bajo N_2, se le agregó NBS (13.78 gramos, 77 milimoles), seguido directamente por peróxido de lauroílo (0.257 gramos, 0.645 milimoles), y la solución se calentó a 60°C durante 4 horas 15 minutos. La mezcla se filtró a través de un papel filtro, y el filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado (300 mililitros), Na_2SO_3 2 M (300 mililitros), y salmuera saturada (300 mililitros). La solución se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró, lavando el lecho de $MgSO_4$ con dicloro-metano (100 mililitros). El solvente se removió al vacío. El producto crudo se disolvió en dietil-éter (300 mililitros), y se dejó reposar a temperatura ambiente, y se colocó en un refrigerador durante la noche. El sólido cristalino resultante se aisló mediante la decantación de los licores madre. Los cristales se lavaron con dietil-éter, para proporcionar el compuesto del título. Se obtuvo producto adicional mediante cromatografía de los licores madre, eluyendo con iso-hexano/EtOAc, para proporcionar el producto del título;

LC-MS Rt =1.50 minutos; [M+H]+ 468, Método 2minLC_v003.

Intermediario HA

Acetato de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo



Paso 1: 8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

A una solución del 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (Intermediario H) (200 miligramos, 0.429 milimoles) en dicloro-metano (8 mililitros), se le agregó acetato de plata (143 miligramos, 0.858 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se lavó con dicloro-metano (20 mililitros). El filtrado se concentró entonces al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.54 minutos; [M+H]+ 446, Método 2minLC_v003.

Paso 2: Acetato de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo

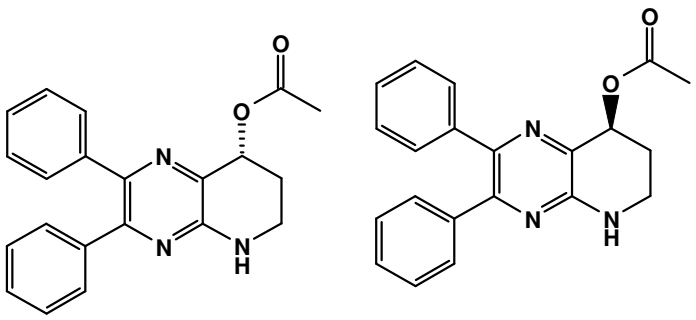
Una solución del 8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (paso 1) (190 miligramos, 0.426 milimoles) en HCl 4M en dioxano (seco) (2.665 mililitros, 10.66

milimoles), se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 1 hora, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.32 minutos; [M+H]+ 346, Método 2minLC_v003.

Intermediarios HBR y HBS

Acetato de (R)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo (Intermediario HBR), y acetato de (S)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo (Intermediario HBS)



(R) **(S)**

Paso 1: (R)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo y (S)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

El 8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (Intermediario HA paso 1) se purificó mediante SFC bajo las condiciones detalladas en seguida, para proporcionar los siguientes compuestos:

Columna: Chiralcel OJ-H, 250 x 10 milímetros, 5 micras.

Fase móvil: 10 por ciento de isopropanol / 90 por ciento

de CO_2.

Flujo: 10 mililitros/minuto.

Detección: UV @ 220 nanómetros.

Primer pico eluido: Rt 4.36 minutos: (R)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

Segundo pico eluido: Rt 6.76 minutos (S)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

Paso 2: Acetato de (R)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo y acetato de (S)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo

Una solución del (R)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (62 miligramos, 0.139 milimoles) en HCl 4M en dioxano (1.252 mililitros, 5.01 milimoles), se dejó agitándose bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, para proporcionar el acetato de (R)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo (Intermediario HBR), el cual se utilizó sin mayor purificación.

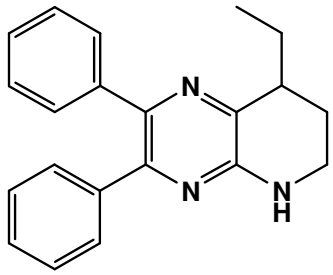
LC-MS Rt =0.94 minutos; [M+H]+ 346, Método 2minLC_v003.

De una manera similar, el acetato de (S)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo (Intermediario HBS) se preparó a partir del (S)-8-acetoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo;

LC-MS Rt =0.94 minutos; [M+H]+ 346, Método 2minLC_v003.

Intermediario HC

***rac*- 8-etil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina**



A una mezcla que comprendía 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (Intermediario H) (200 miligramos, 0.429 milimoles), y nitrato de plata (0.728 miligramos, 4.29 micromoles) en dietil-éter (4 mililitros) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se le agregó bromuro de etil-magnesio 1M en tetrahidrofurano (0.557 mililitros, 0.557 milimoles). La mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio (10 mililitros), y se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 30 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

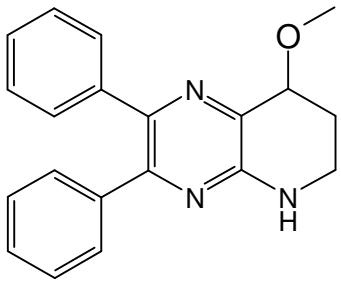
LC-MS Rt =1.15 minutos; [M+H]+ 316, Método 2minLC_v003.

Otros análogos de este intermediario, por ejemplo, 8-ciclopropil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina, 8-isopropil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina y 8-metil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina se prepararon empleando un método similar al del Intermediario HC,

mediante el reemplazo del bromuro de etil-magnesio con el análogo de bromuro de alquil- o cicloalquil-magnesio apropiado.

Intermediario HD

8-metoxi-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina



Paso 1: 8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

A una solución del 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (Intermediario H) (200 miligramos, 0.429 milimoles) en metanol seco (8 mililitros, 198 milimoles), se le agregó carbonato de plata (237 miligramos, 0.858 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas bajo nitrógeno, y entonces se filtró a través de Celite® (material de filtro) lavando a través de la misma con metanol (25 mililitros). El filtrado se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.45 minutos; [M+H]+ 418, Método 2minLC_v003.

Paso 2: 8-metoxi-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

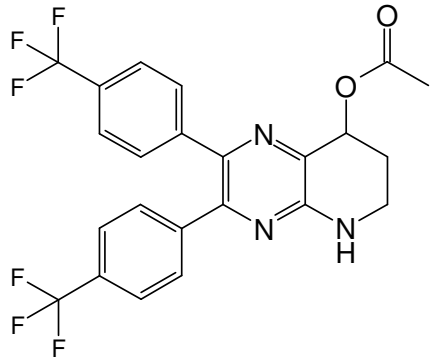
El compuesto del título se preparó a partir del 8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

(paso 1) de una manera análoga al acetato de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo (Intermediario HBR, paso 2);

LC-MS Rt =1.17 minutos; [M+H]+ 318, Método 2minLC_v003.

Intermediario HE

Acetato de 2,3-bis-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo

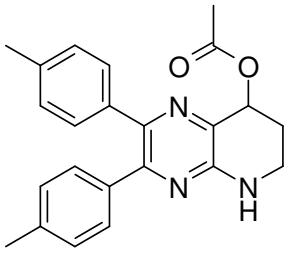


El compuesto del título se prepara de una manera análoga al Intermediario H, mediante el reemplazo de la 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[3,2-b]-pirazina (Ejemplo 4.1, paso 1) con la 2,3-bis-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario EE);

LC-MS Rt =1.40 minutos; [M+H]+ 482, Método 2minLC_v003.

Intermediario HF

***rac*-acetato de 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo**



Paso 1: 2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

Al dicarbonato de diterbutilo (1.104 mililitros, 4.76 milimoles) en tetrahidrofurano (50 mililitros), se le agregó la 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario E) (1 gramo, 3.17 milimoles), seguida por la 4-dimetil-amino-piridina (0.039 gramos, 0.317 milimoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.49 minutos; [M+H]+ 416.3, Método 2minLC_v003.

Paso 2: *rac*-8-bromo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

A una solución agitada del 2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (paso1) (530 miligramos, 1.275 milimoles) en cloroformo (10 mililitros), se le agregó N-bromo-succinimida (272 miligramos, 1.531 milimoles), seguida por peróxido de lauroílo (50.8 miligramos, 0.128 milimoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 3: *rac*-8-acetoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

Al rac-8-bromo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (paso 2) (220 miligramos, 0.445 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), se le agregó acetato de plata (149 miligramos, 0.890 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se lavó con dicloro-metano (20 mililitros). El filtrado se concentró entonces al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 50 por ciento de EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS Rt =1.61 minutos; [M+H]+ 475.3, Método 2minLC_v003.

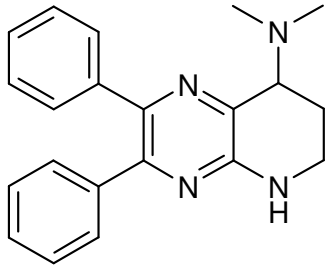
Paso 4: Acetato de 2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo

Al rac-8-acetoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (paso 3) (110 miligramos, 0.232 milimoles) en dicloro-metano (5 mililitros), se le agregó ácido trifluoro-acético (0.089 mililitros, 1.161 milimoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (2 mililitros), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.60 minutos; [M+H]+ 374.6, Método 2minLC_v003.

Intermediario HG

N,N-dimetil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-amina



Paso 1: 8-(dimetil-amino)-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

A una solución del 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (Intermediario H) (500 miligramos, 1.072 milimoles) en etanol (10 mililitros), se le agregó dimetil-amina al 40 por ciento en agua (0.407 mililitros, 3.22 milimoles), y la mezcla se dejó agitándose bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. El solvente se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc en isohexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.13 minutos; [M+H]+ 431, Método 2minLC_v003.

Paso 2: N,N-dimetil-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-amina

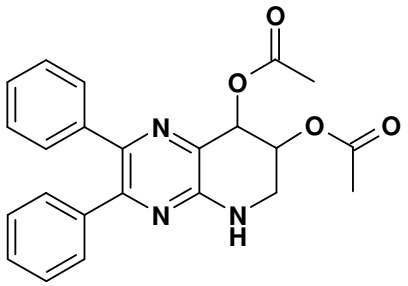
El compuesto del título se preparó a partir del 8-(dimetil-amino)-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (paso 1) de una manera análoga al acetato de 2,3-difenil-

5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-8-ilo (Intermediario HA, paso 2);

LC-MS Rt =0.93 minutos; [M+H]+ 331, Método 2minLC_v003.

Intermediario I

***rac*-diacetato de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo**



Paso 1: 2,3-difenil-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

Una solución del 8-bromo-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (Intermediario H) (5 gramos, 10.72 milimoles) en dicloro-metano (250 mililitros), se trató con DBU (1.939 mililitros, 12.87 milimoles), y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. El solvente se removió al vacío. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 20 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.45 minutos; [M+H]+ 386, Método 2minLC_v003.

Paso 2: *rac*-7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo

A una solución de cloruro de tributil-metil-amonio (728 miligramos, 3.09 milimoles) en dicloro-metano (10 mililitros), se le agregó permanganato de potasio (488 miligramos, 3.09 milimoles) en porciones durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitándose bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se enfrió 0°C, y se trató por goteo con una solución de 2,3-difenil-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (paso 1) (700 miligramos, 1.816 milimoles) en dicloro-metano (8 mililitros). La reacción se dejó entonces agitándose durante 2 horas adicionales a 0-5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de bisulfito de sodio (1134 miligramos, 10.90 milimoles) en agua (9 mililitros), se agregó por goteo a 0-5°C, a la mezcla de reacción. La mezcla se filtró a través de Celite® (material de filtro), y se lavó con dicloro-metano (20 mililitros), y agua (10 mililitros). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío, para dar un sólido espumoso. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 90 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.19 minutos; [M+H]+ 420, Método 2minLC_v003.

Paso 3: *rac*-diacetato de 5-(terbutoxi-carbonil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo

Una mezcla que comprendía el *rac*-7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-carboxilato de terbutilo (paso 2) (230 miligramos, 0.548 milimoles), anhídrido acético (155 microlitros, 1.645 milimoles), y piridina (1064 microlitros, 13.16 milimoles), se

agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de reposar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con dicloro-metano (20 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 20 al 100 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.39 minutos; [M+H]+ 504, Método 2minLC_v003.

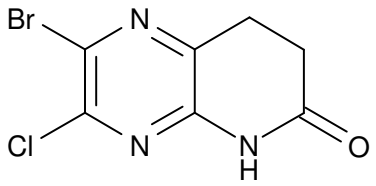
Paso 4: rac-diacetato de 2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo

Una solución del *rac*-diacetato de 5-(terbutoxi-carbonil)-2,3-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-7,8-di-ilo (paso 3) (190 miligramos, 0.377 milimoles) en HCl 4M en dioxano (2 mililitros, 8.00 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 0 al 70 por ciento de EtOAc/iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS Rt =1.21 minutos; [M+H]+ 404, Método 2minLC_v003.

Intermediario J

2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido-[2,3-b]-pirazin-6-ona



Paso 1: 3,5-dibromo-6-cloro-pirazin-2-il-amina

Una solución de la 6-cloro-pirazin-2-amina (2 gramos, 15.44 milimoles), y NBS (13.7 gramos, 77 milimoles) en $CHCl_3$ (100 mililitros), se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con dicloro-metano. Las fracciones relevantes se concentraron al vacío, y el producto crudo se disolvió en EtOAc (aproximadamente 100 mililitros), se lavó con tiosulfato de sodio al 10 por ciento (100 mililitros, 2 veces), salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.4-5.0 (2H, br s).

Paso 2: 2-bromo-3-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido-[2,3-b]-pirazin-6-ona

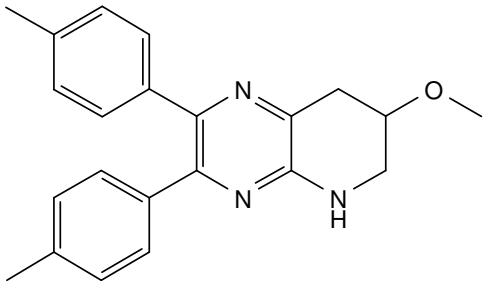
Una mezcla que comprendía la 3,5-dibromo-6-cloro-pirazin-2-amina (paso 1) (1.0 gramos, 3.48 milimoles), y cloruro de bis-trifenil-fosfina-paladio(II) (0.122 gramos, 0.174 milimoles) en tetra-hidrofurano (15 mililitros) bajo nitrógeno, se trató con bromuro de (3-etoxi-3-oxo-propil)-zinc(II) 0.5 M en tetrahidrofurano (15.31 mililitros, 7.66 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó una porción adicional de bromuro de (3-etoxi-3-oxo-propil)-zinc(II) 0.5 M en tetrahidrofurano (7.5 mililitros, 3.8

milimoles), y se continuó la agitación durante 1.5 horas. Se agregó más bromuro de (3-etoxi-3-oxo-propil)-zinc(II) 0.5 M en tetrahidrofurano (THF) (3.8 mililitros, 1.9 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mililitros), y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mililitros), y la emulsión se filtró a través de Celite® (material de filtro). Las fases se separaron, y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (50 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc (aproximadamente 10 mililitros), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (1H, br s), 3.1-3.0, (2H, m), 2.75-2.65 (2H, m).

Intermediario K

***rac*-7-metoxi-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina**



Paso 1: 7-cloro-2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina

El compuesto del título se preparó a partir de la 1,2-dip-tolil-etano-1,2-diona y la 5-cloro-piridin-2,3-diamina, de una manera análoga a la 2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina (Intermediario E,

paso 1). En esta reacción no se utiliza el ácido acético.

Paso 2: 7-metoxi-2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina

Una mezcla que comprendía la 7-cloro-2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina (836 miligramos, 2.417 milimoles) en metanol seco (10 mililitros), y se burbujeó dicloro-metano (5 mililitros) a través de la misma. Se trató con nitrógeno porciones con sodio (278 miligramos, 12.09 milimoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Se agregó una porción adicional de sodio (278 miligramos, 12.09 milimoles), y se continuó el reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se removió al vacío, y el residuo resultante se agregó a agua. La mezcla se extrajo con dicloro-metano (3 veces), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con el 10 al 40 por ciento de EtOAc/iso-hexano, proporcionó el compuesto del título;

LCMS: Rt 1.31 minutos, MS m/z 342 [M+H]+ Método 2minLC_v003.

Paso 3: *rac*-7-metoxi-2,3-dip-tolil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido-[2,3-b]-pirazina

La 7-metoxi-2,3-dip-tolil-pirido-[2,3-b]-pirazina (94 miligramos, 0.275 milimoles) en metanol seco (4 mililitros), bajo nitrógeno, se trató con Pd al 10 por ciento sobre carbón (58.6 miligramos, 0.056 milimoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 32 horas. La mezcla resultante se

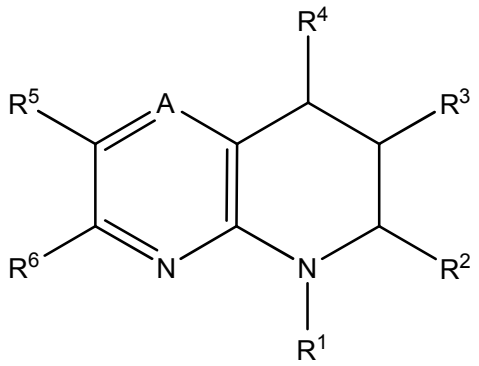
cargó sobre una columna de 2.5 gramos de Celite® utilizando metanol, y se inundó con 1:1 de MeOH:DCM. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en dicloro-metano (30 mililitros), y se lavó con agua (2 veces). La porción orgánica se aisló, y el solvente se removió al vacío, para proporcionar el compuesto del título;

LCMS Rt 1.12mins MS m/z 346 [M+H]+ Método 2minLC_v003.

A partir de lo anterior, se apreciará que, aunque se han descrito las modalidades específicas de la invención en la presente para propósitos de ilustración, se pueden hacer diferentes modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. De conformidad con lo anterior, la invención no está limitada, excepto por las reivindicaciones adjuntas.

Cláusulas Consistorias

Modalidad 1. Un compuesto representado por la fórmula I:



I

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es N o CR';

R' es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^1 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R^1 es -X-Y; o

R^1 es -W-R^7-X-Y; o

R^1 es $-S(O)_2$-W-X-Y; o

R^1 es $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R^2 es -X-Y; o

R^2 es -W-R^7-X-Y; o

R^2 es $-S(O)_2$-W-X-Y;

R^2 es $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

en donde cualquiera de R^1 o R^2 debe ser -X-Y, -W-R^7-X-Y, $-S(O)_2$-W-X-Y; o $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^3 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R^4 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos

de carbono;

R^5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

R^6 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

W es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono;

Y es carboxilo, alcoxi-carbonilo, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o -CONH-$S(O)_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -$NR^{19}R^{21}$;

q es 0, 1 ó 2;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O, S, NH, o no está presente;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno o un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

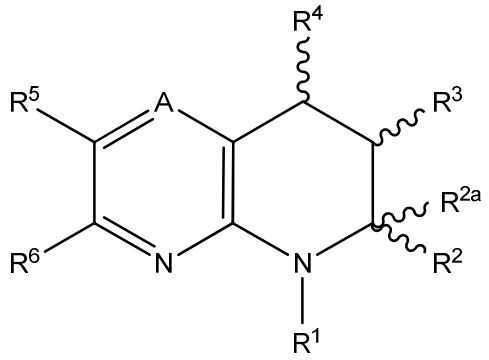
R^{18} es independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$; o

R^{19} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, incluyendo el

heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 10 miembros, uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 2. Un compuesto representado por la fórmula Ia:



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es N o CR';

R' es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^1 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R^1 es -X-Y; o

R^1 es -W-R^7-X-Y; o

R^1 es $-S(O)_2$-W-X-Y; o

R^1 es $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R^2 es -X-Y; o

R^2 es -W-R^7-X-Y; o

R^2 es $-S(O)_2$-W-X-Y;

R^2 es $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

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

R^{2a} es hidrógeno;

R^2 y R^{2a} tomados juntos, son oxo;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$,

CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

R^6 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

W es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es carboxilo, alcoxi-carbonilo, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o -CONH-$S(O)_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -$NR^{19}R^{21}$;

q es 0, 1 ó 2;

R^7 es una fracción divalente representada por -O-, -NHC(O)-, -CH_2=CH_2-, -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O, S, NH, o no está presente;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno o un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{18} es independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$; o

R^{19} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 10 miembros, uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 3. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1 ó 2, en donde:

R^1 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, u OR'; o R^1 es -X-Y; o R^1 es -W-R^7-X-Y; o R^1 es –$S(O)_2$-X-Y, o R^2 es –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, u OR'; R^2 es -X-Y; o R^2 es -W-R^7-X-Y; o R^2

es $-S(O)_2$-X-Y; R^2 es $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^{2a} es H; o

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

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o -CONH-$S(O)_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -$NR^{19}R^{21}$;

q es 2;

R' es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O; y

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

Modalidad 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^1 es -X-Y; o -W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, u OR';

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono;

Y es -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o -CONH-$S(O)_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -$NR^{19}R^{21}$;

q es 2;

R' es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O; y

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

Modalidad 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^1 es -X-Y; o -W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más

átomos de halógeno;

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH; y

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O.

Modalidad 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, $-(CH_2)_m$-C(O)OR", o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n$-C(O)OR";

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1

a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 ó 3;

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O;

Modalidad 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 ó 3;

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O.

Modalidad 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

Modalidad 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$;

R^2 es H;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R" es H; y

m es 4, 5 ó 6.

Modalidad 10. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1 ó 2, en donde:

R^1 es X-Y;

R^2 es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

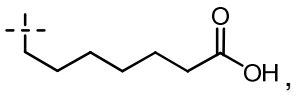
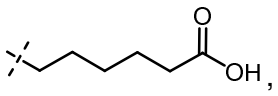
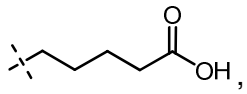
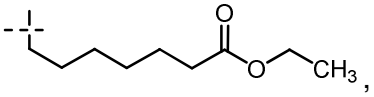
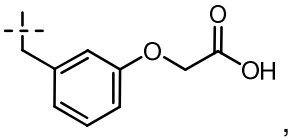
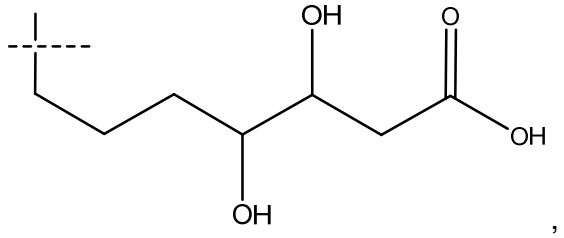
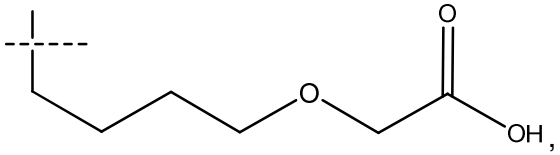
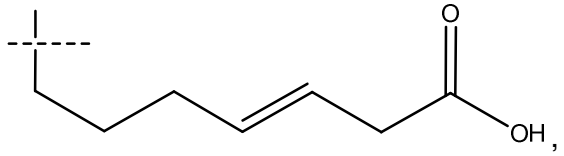
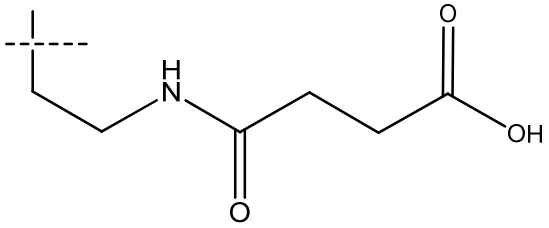
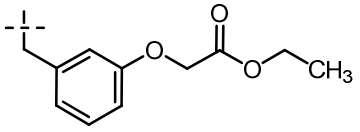
X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente

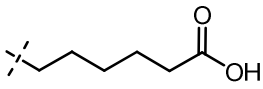
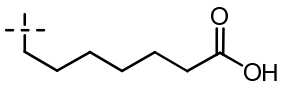
sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH, -C(O)OR^x, o -CONH-S(O)$_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

q es 2.

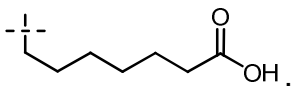
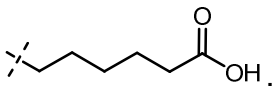
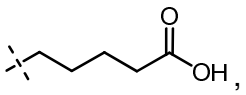
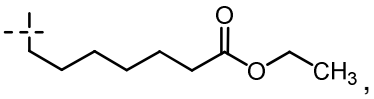
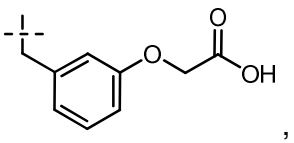
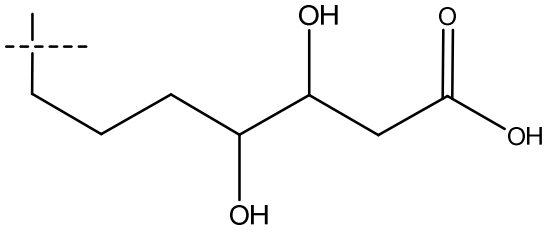
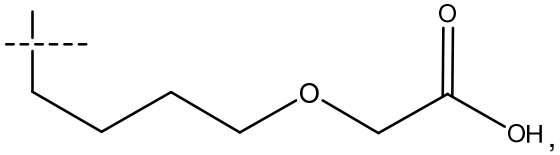
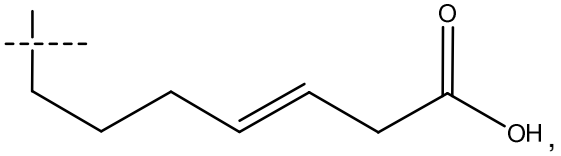
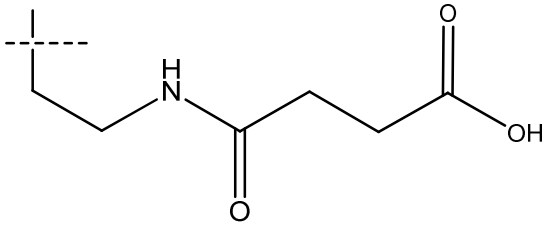
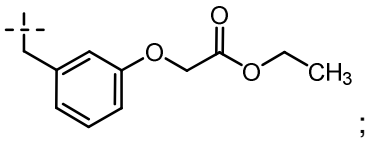
Modalidad 11. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1 ó 2, en donde:

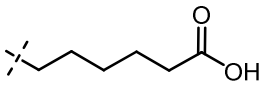
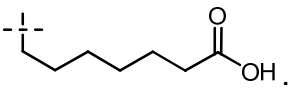
R^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ; y

R^2 es H,  , -CH$_3$, o  .

Modalidad 12. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1

ó 2, en donde:

R^1 es H, $-CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o ;

R^2 es  o  .

Modalidad 12.1. El compuesto de acuerdo con la modalidad 2, en donde:

R^2 y R^{2a} son juntos oxo.

R^1 es X-Y;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más

átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es $-C(O)OH$, $-C(O)OR^x$, o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

q es 2.

Modalidad 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^5 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; y

R^6 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y

heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z.

Modalidad 14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^5 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -heteroarilo de 5 a 6 miembros, o -heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z; y

R^6 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -heteroarilo de 5 a 6 miembros, -heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z.

Modalidad 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^5 es fenilo; 2-piridilo, 3-piridilo, ó 4-piridilo, y

R^6 es fenilo; 2-piridilo, 3-piridilo, ó 4-piridilo,

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

Modalidad 16. El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 14, en donde:

R^5 es fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo de 1 a 4

átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; $NR^{19}R^{21}$; $C(O)OR^{19}$; $C(O)R^{19}$; SR^{19}; o^{19}; CN; NO_2; o halógeno; y

R^6 es fenilo opcionalmente sustituido por OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, o halógeno.

Modalidad 17. El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 14 ó 16, en donde:

R^5 es fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o halógeno; y

R^6 es fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4

átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o halógeno.

Modalidad 18. El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 14 ó 16 y 17, en donde:

R^5 es fenilo opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

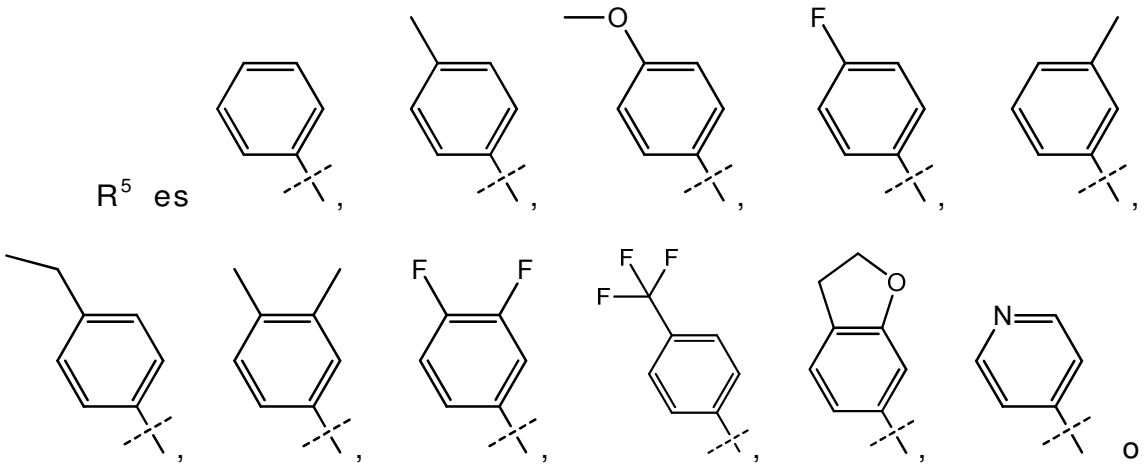
R^6 es fenilo opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

Modalidad 19. El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 14 ó 16 a 18, en donde:

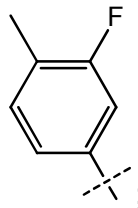
R^5 es fenilo opcionalmente sustituido por metilo, trifluorometilo, metoxilo o halógeno; y

R^6 es fenilo opcionalmente sustituido por metilo, trifluorometilo, metoxilo o halógeno.

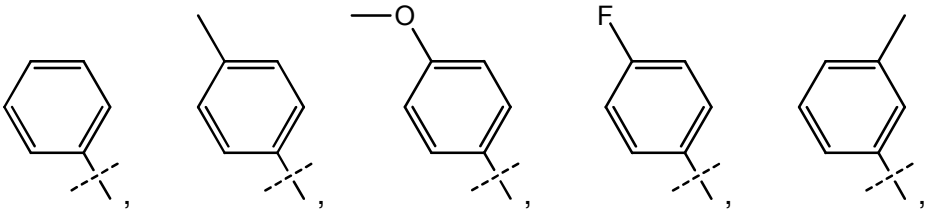
Modalidad 20. El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 13, en donde:

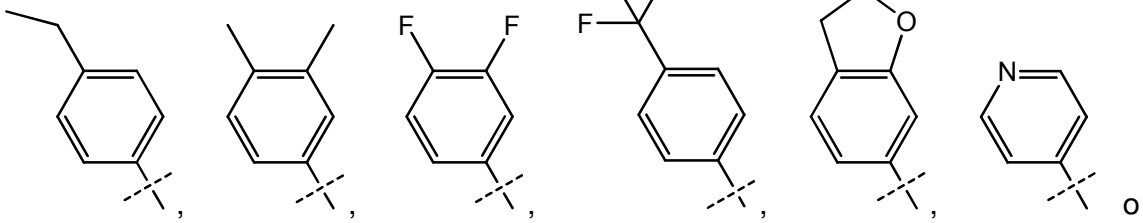
R^5 es 

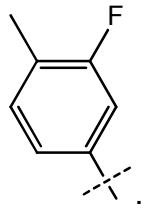
o



; y

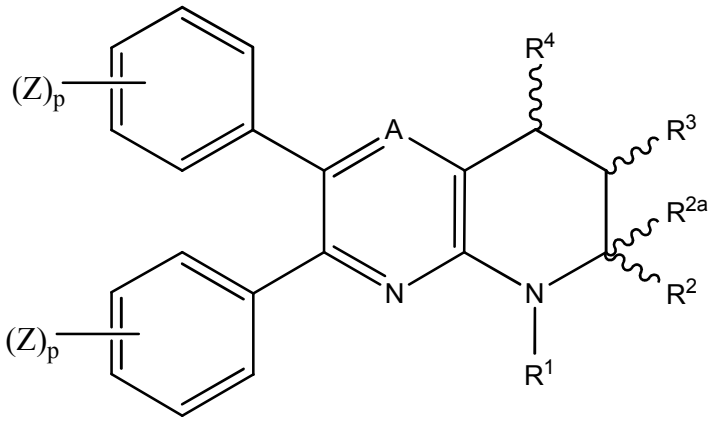
R^6 es 

, 

o 

.

Modalidad 21. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1 ó 2, representado por la fórmula IIa:



IIa

en donde:

R^1 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, u OR'; o R^1 es -X-Y; o R^1 es -W-R^7-X-Y; o R^1 es $-S(O)_2$-X-Y o R^2 es $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R^2 es -X-Y; o

R^2 es -W-R^7-X-Y; o

R^2 es $-S(O)_2$-W-X-Y;

R^2 es $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

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

R^{2a} es hidrógeno;

R^2 y R^{2a} tomados juntos, son oxo;

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

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más

átomos de halógeno;

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH, -C(O)OR^x, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o -CONH-$S(O)_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o -$NR^{19}R^{21}$;

p es 0, 1, 2, 3, ó 4;

q es 2;

R' es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^7 es una fracción divalente representada por -O-, -NHC(O)-, -CH_2=CH_2-, -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O, S, NH, o no está presente; y

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

Modalidad 22. El compuesto de acuerdo con la modalidad 21, en donde:

R^1 es -X-Y; o -W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente

sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, oxo u OR';

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH, $-C(O)OR^x$, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o $-NR^{19}R^{21}$;

q es 2;

p es 0, 1, 2, 3, ó 4;

R' es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R^7 es una fracción divalente representada por -O-, -NHC(O)-, $-CH_2=CH_2-$, -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3

a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O, S, NH, o no está presente.

Modalidad 23. El compuesto de acuerdo con la modalidad 21 ó 22, en donde:

R^1 es -X-Y; o -W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

W es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH;

p es 0, 1 ó 2; y

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14

átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O.

Modalidad 24. El compuesto de acuerdo con las modalidades 21 a 23, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 ó 3;

p es 0, 1 ó 2;

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R^7 es una fracción divalente representada por -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde D es O;

Modalidad 25. El compuesto de acuerdo con las modalidades 21 a 24, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 ó 3;

p es 0, 1 ó 2;

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R^7 es una fracción divalente representada por -fenil-D-; o -piridil-D-, en donde D es O.

Modalidad 26. El compuesto de acuerdo con las modalidades 21 a 25, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

p es 0, 1 ó 2; y

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

Modalidad 27. El compuesto de acuerdo con las modalidades 21 a 26, en donde:

R^1 es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$;

R^2 es H;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

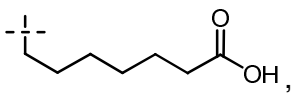
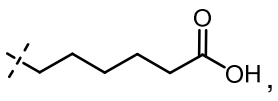
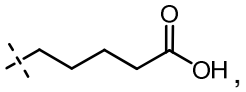
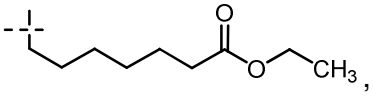
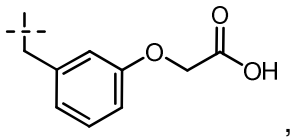
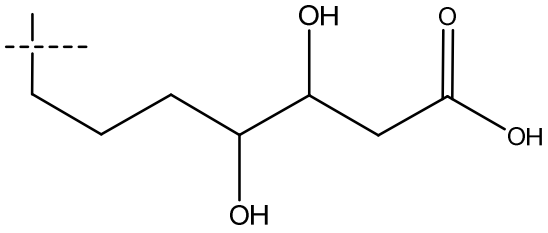
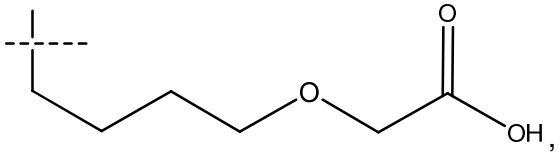
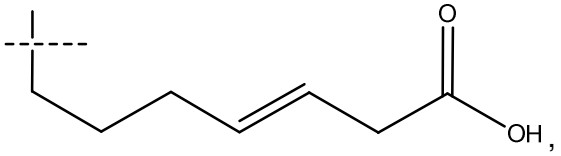
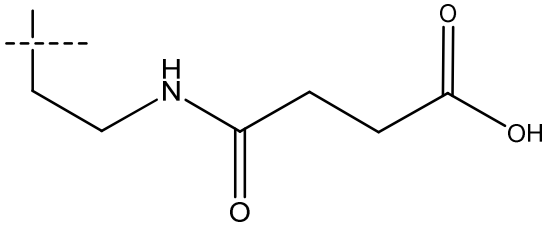
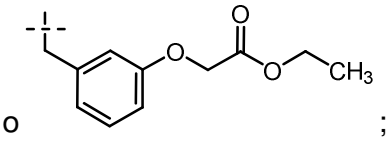
R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

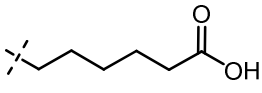
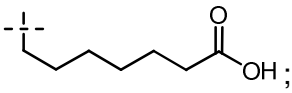
R" es H;

m es 4, 5 ó 6; y

p es 0 ó 1.

Modalidad 28. El compuesto de acuerdo con las modalidades 21 a 27, en donde:

R^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

R^2 es H,  , $-CH_3$, o  ;

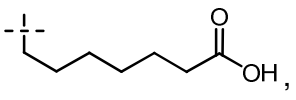
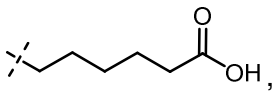
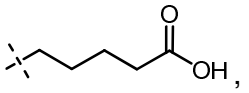
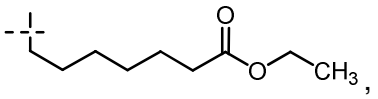
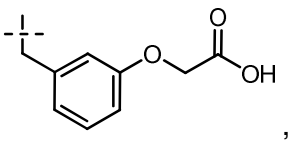
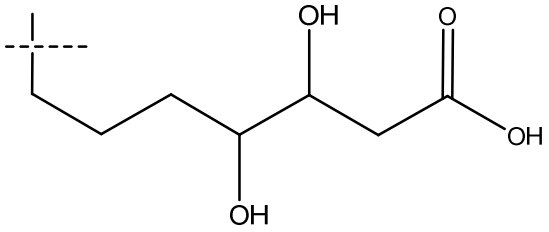
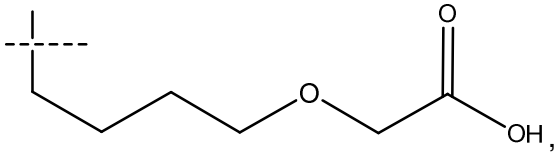
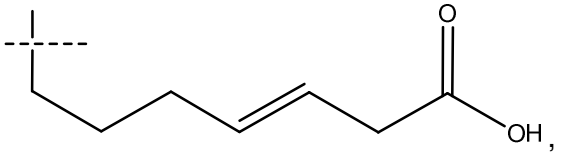
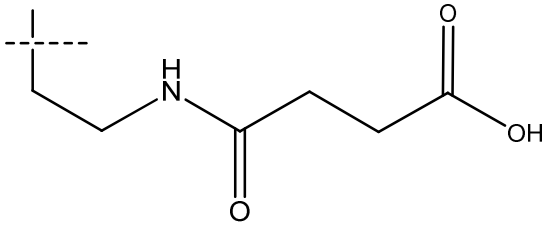
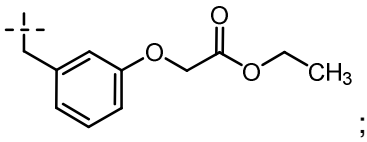
R" es H;

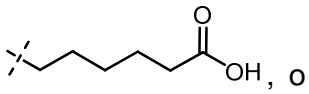
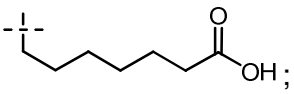
m es 4, 5 ó 6; y

p es 0 ó 1.

Modalidad 29. El compuesto de acuerdo con las modalidades

21 a 27, en donde:

R^1 es H, $-CH_3$, R^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ; o

R^2 es  , o  ;

R" es H;

m es 4, 5 ó 6; y

p es 0 ó 1.

Modalidad 29.1. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde:

R^2 y R^{2a} son juntos oxo.

R^1 es X-Y;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, $-NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH, o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

q es 2.

Modalidad 29.2. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^3 y R^4 son independientemente H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciano o halógeno.

Modalidad 30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^3 y R^4 son independientemente H, OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono o halógeno.

Modalidad 31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

R^3 y R^4 son independientemente H, OH, metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, ciclopropilo, flúor, bromo o cloro.

Modalidad 32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

Z es independientemente OH, arilo de 6 átomos de carbono, O-arilo de 6 átomos de carbono, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{18} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido

por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 4 a 6 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$_2$; o

R^{19} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 6 miembros, uno o más

heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Modalidad 33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

Z es independientemente OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, CN, NO_2, o halógeno;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde todos los alquilos están opcionalmente sustituidos con halógenos.

Modalidad 34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de

las modalidades anteriores, en donde:

Z es independientemente OH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, OR^{19}, CN, o halógeno;

R^{19} es H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde todos los alquilos están opcionalmente sustituidos con halógenos.

Modalidad 35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde:

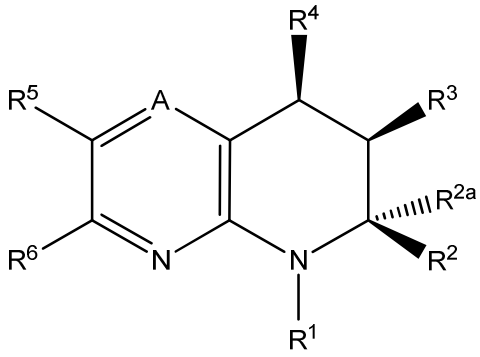
Z es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno;

Modalidad 36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde A es N.

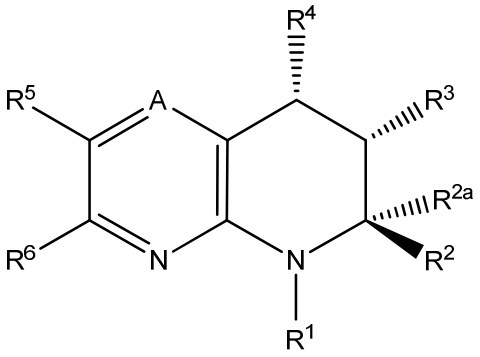
Modalidad 37. El compuesto de acuerdo con las modalidades 1 a 35, en donde A es CR'.

Modalidad 38. El compuesto de acuerdo con la modalidad 37, en donde R' es H.

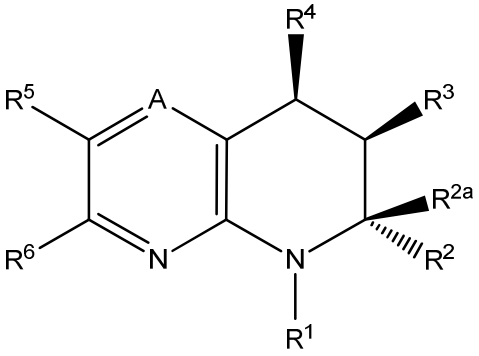
Modalidad 39. El compuesto de acuerdo con las modalidades 2 a 38, en donde la fórmula la tiene la siguiente estereoquímica:



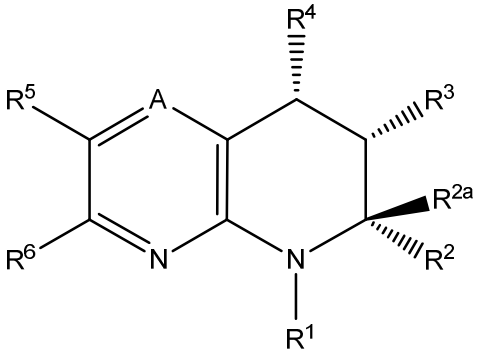
Ia',



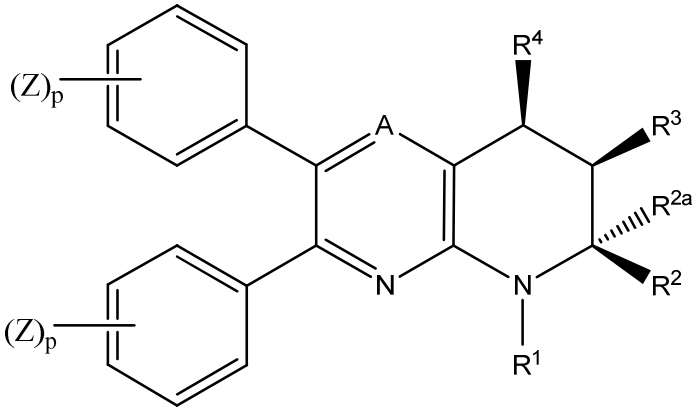
Ia'',



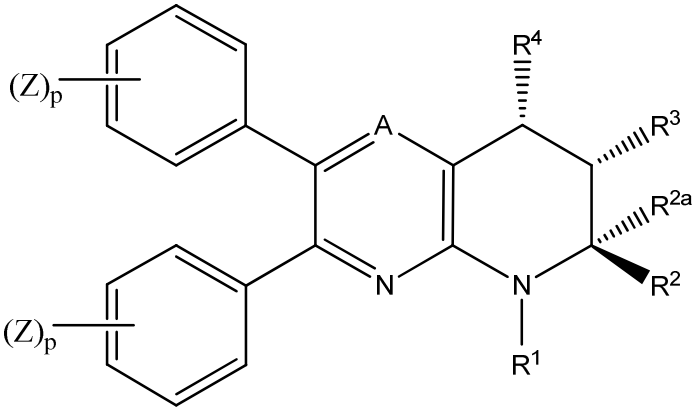
Ia''',



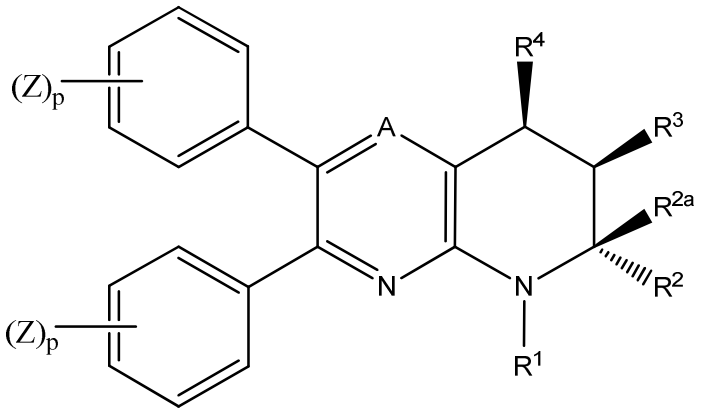
Ia'''',



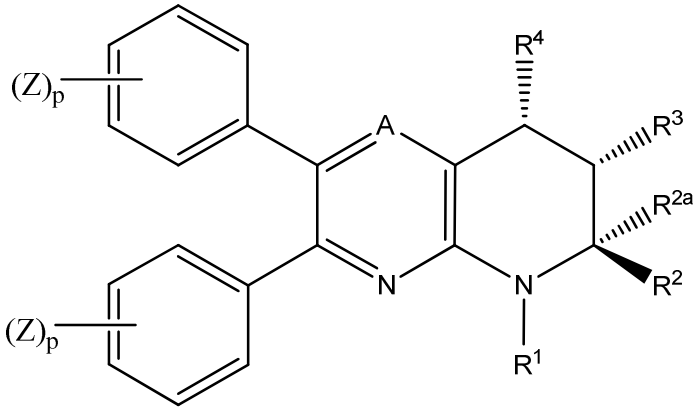
IIa',



IIa''',



IIa’’’, o



IIa’’’.

Modalidad 40. El compuesto de acuerdo con la modalidad 2, en donde el compuesto es:

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

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

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

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

fenoxi)-acetato de etilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido 7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Enantiómero 1 del ácido 7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Enantiómero 2 del ácido 7-(7-metil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(6-metil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(2,3-bis-(4-fluoro-fenil)-7-metil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(2,3-bis-(4-fluoro-fenil)-6-metil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(4-(trifluoro-metil)-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-ilo) heptanoico;

Enantiómero 1 del ácido 7-(6-metil-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Enantiómero 2 del ácido 7-(6-metil-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 6-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-hexanoico;

ácido 5-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-pentanoico;

ácido 7-(3-fenil-2-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2-fenil-3-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-

il)-heptanoico;

ácido 7-(2-m-tolil-3-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2-fenil-3-o-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2-(2,3-dihidro-benzo-furan-7-il)-3-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(3-(4-etil-fenil)-2-fenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

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

ácido 7-(3-m-tolil-2-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2-(4-etil-fenil)-3-fenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(3-fluoro-4-metil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-dim-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(4-etil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(3,4-dimetil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

7-(2,3-bis-(3,4-difluoro-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoato de etilo;

ácido 7-(2,3-bis-(3,4-difluoro-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(4-fluoro-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(8-etil-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(8-metil-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(8-isopropil-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(8-ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Enantiómero 1 del ácido 7-(8-ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Enantiómero 2 del ácido 7-(8-ciclopropil-2,3-difenil-7,8-dihidro pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(8-(dimetil-amino)-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Isómero 1 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Isómero 1 ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Isómero 2 del ácido 7-(7,8-dihidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-

pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido (R)-7-(8-hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido (S)-7-(8-hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Enantiómero 1 del ácido 7-(8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

Enantiómero 2 del 7-(8-metoxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(8-hidroxi-2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(8-hidroxi-2,3-bis-(4-(trifluoro-metilo) fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido (E)-7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-hept-3-enoico;

ácido 8-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-octanoico;

ácido 2-(4-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-butoxi)-acético;

ácido 2-(3-((2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido 4-(2-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-etil-amino)-4-oxo-butanoico;

ácido 7-(6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2-(piridin-4-il)-3-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(3-(piridin-4-il)-2-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

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

Enantiómero 2 del ácido 7-(7-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

rac-ácido 7-(2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-3,4-dihidroxi-heptanoico;

ácido 7-(7-hidroxi-6-oxo-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

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

Enantiómero 2 del ácido 7-(8-hidroxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

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

Enantiómero 2 del ácido 7-(7-metoxi-2,3-dip-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico.

Modalidad 41. El compuesto de acuerdo con las modalidades 1

a 38 representadas por el nombre:

ácido 7-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(4-fluoro-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-di-p-tolil-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 7-(2,3-bis-(4-metoxi-fenil)-7,8-dihidro-pirido-[2,3-b]-pirazin-5(6H)-il)-heptanoico;

ácido 6-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-hexanoico;

ácido 5-(2,3-difenil-7,8-dihidro-pirido-[3,2-b]-pirazin-5(6H)-il)-pentanoico;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Modalidad 42. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del receptor IP.

Modalidad 43. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 41, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del receptor IP.

Modalidad 44. El uso de acuerdo con la modalidad 43, en donde la enfermedad o el trastorno es la hipertensión arterial pulmonar (PAH), trastornos que necesiten de terapia antiplaquetaria,

ateroesclerosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hiperglicemia, enfermedad inflamatoria, o enfermedades fibróticas.

Modalidad 45. El uso de acuerdo con la modalidad 43, en donde la enfermedad o el trastorno es la hipertensión arterial pulmonar (PAH), ateroesclerosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hiperglicemia, o enfermedades fibróticas.

Modalidad 46. El uso de acuerdo con la modalidad 43, en donde la enfermedad o el trastorno es la hipertensión arterial pulmonar (PAH), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), o fibrosis quística.

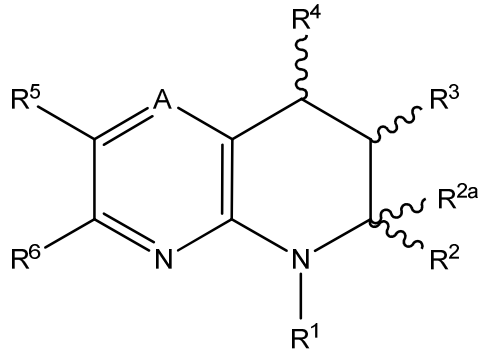
Modalidad 47. El uso de acuerdo con la modalidad 43, en donde la enfermedad o el trastorno es la hipertensión arterial pulmonar (PAH) o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Modalidad 48. El uso de acuerdo con la modalidad 43, en donde la enfermedad o el trastorno es la hipertensión arterial pulmonar (PAH) o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Modalidad 49. El uso de acuerdo con la modalidad 43, en donde la enfermedad o el trastorno es la hipertensión arterial pulmonar (PAH).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula Ia:



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es N o CR';

R' es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^1 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R^1 es -X-Y; o

R^1 es -W-R^7-X-Y; o

R^1 es $-S(O)_2$-W-X-Y; o

R^1 es $-S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

R^2 es H, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', $-NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de

3 a 7 átomos de carbono; o

R^2 es -X-Y; o

R^2 es -W-R^7-X-Y; o

R^2 es –$S(O)_2$-W-X-Y;

R^2 es –$S(O)_2$-W-R^7-X-Y;

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

R^{2a} es hidrógeno;

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

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, -$NR^{19}R^{21}$, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^5 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, OR', -$NR^{19}R^{21}$, CN o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, o -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y

el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

R^6 es arilo de 6 a 14 átomos de carbono; -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heteroarilo de 4 a 14 miembros, -(alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heteroarilo y el heterociclilo contienen cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el arilo, heteroarilo, y heterociclilo están cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes Z;

W es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es alquileno de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es carboxilo, alcoxi-carbonilo, tetrazolilo, carbamoílo, mono-alquil-carbamoílo, di-alquil-carbamoílo, o $-CONH-S(O)_q-R^x$, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o $-NR^{19}R^{21}$;

q es 0, 1 ó 2;

R^7 es una fracción divalente representada por -O-, -NHC(O)-, $-CH_2=CH_2-$, -arilo de 6 a 14 átomos de carbono-D-; -heterociclilo de 3 a 14 miembros-D-, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N,

O, y S, en donde D es O, S, NH, o no está presente;

Z es independientemente OH, arilo, O-arilo, bencilo, O-bencilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH o grupos NH_2, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más grupos OH, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{18}(SO_2)R^{21}$, $(SO_2)NR^{19}R^{21}$, $(SO_2)R^{21}$, $NR^{18}C(O)R^{21}$, $C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$, $NR^{18}C(O)OR^{19}$, $NR^{19}R^{21}$, $C(O)OR^{19}$, $C(O)R^{19}$, SR^{19}, OR^{19}, oxo, CN, NO_2, halógeno o un heterociclilo de 3 a 14 miembros, en donde el heterociclilo contiene cuando menos un heteroátomo seleccionado a partir de N, O y S;

R^{18} es independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos

seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y halógeno; y (alquilo de 0 a 4 átomos de carbono)-O-heterociclilo de 3 a 14 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o C(O)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; en donde los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $C(O)NH_2$, C(O)NH-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o $C(O)N(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$; o

R^{19} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, incluyendo el heterociclilo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O, y S, estando el heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de OH; halógeno; arilo; incluyendo el heterociclilo de 5 a 10 miembros, uno o más heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S; $S(O)_2$-arilo; $S(O)_2$-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente

sustituido por uno o más grupos OH o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos sustituyentes de arilo y heterociclilo están ellos mismos opcionalmente sustituidos por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

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

R^1 es X-Y;

R^2 es H, o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^{2a} es hidrógeno;

X es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo, halógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Y es -C(O)OH, -C(O)OR^x o -CONH-$S(O)_q$-R^x, en donde R^x es -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

q es 2;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos

de halógeno.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^1 es X-Y, en donde X-Y es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$, o $-(CH_2)_m-R^7-(CH_2)_n-C(O)OR"$;

R^2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^{2a} es hidrógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, halógeno, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R" es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

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

n es 0, 1, 2 ó 3.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^1 es X-Y, en donde X-Y es $-(CH_2)_m-C(O)OR"$;

R^2 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^{2a} es hidrógeno;

R^3 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, halógeno, ciclopropilo o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^4 es H, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, OH, CN, halógeno, ciclopropilo o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R" es H.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^2 es H;

R^{2a} es hidrógeno;

R" es H;

R^3 es H, metilo, metoxilo, OH, CN, flúor o ciclopropilo;

R^4 es H, metilo, metoxilo, OH, CN, flúor o ciclopropilo; y

m es 4, 5 ó 6.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

R^5 es fenilo opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; y

R^6 es fenilo opcionalmente sustituido por alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por uno o más átomos de

halógeno.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A es N.

8. Una composición farmacéutica, la cual comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

9. Una combinación farmacéutica, el cual comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un segundo agente activo.

10. Un método para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) en un paciente que lo necesite, el cual comprende:

administrar al sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de

un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del receptor IP.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por la activación del receptor IP.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH), mediante la activación del receptor IP.

15. Un método para la prevención o el tratamiento de una condición afectada por la activación del receptor IP, el cual comprende:

administrar una cantidad efectiva para activar el receptor IP, de cuando menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

RESUMEN

La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que activan el receptor IP. La activación de la senda de señalización del receptor IP es útil para tratar muchas formas de hipertensión arterial pulmonar (PAH), fibrosis pulmonar, y para ejercer efectos benéficos sobre las condiciones fibróticas de diferentes órganos en modelos animales y en los pacientes. También se abarcan las composiciones farmacéuticas que comprenden estos derivados.

* * * * *

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54295-WO-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2011/062028	International filing date *(day/month/year)* 14/07/2011	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 14/07/2010
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/062028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4375 A61P9/00 A61P11/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DRISCOLL J A ET AL: "Medical therapy for pulmonary arterial hypertension", EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY PUBLICATIONS LTD, LONDON, UK, vol. 9, no. 1, 1 January 2008 (2008-01-01) , pages 65-81, XP009132594, ISSN: 1465-6566 cited in the application the whole document -----	1,14
A	WO 2007/088019 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MCCARTHY CLIVE [CH]; PRES) 9 August 2007 (2007-08-09) the whole document -----	1,14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 October 2011	25/10/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	de Nooy, Arjan

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/062028

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007088019 A1	09-08-2007	AU 2007211598 A1	09-08-2007
		BR PI0707409 A2	03-05-2011
		CA 2637083 A1	09-08-2007
		CN 101370502 A	18-02-2009
		EP 1983985 A1	29-10-2008
		EP 2286813 A2	23-02-2011
		JP 2009525293 A	09-07-2009
		KR 20080092930 A	16-10-2008
		TW 200800993 A	01-01-2008
		US 2009023769 A1	22-01-2009