

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 897 721**

(51) Int. Cl.:

C07D 309/08 (2006.01) **A61P 9/12** (2006.01)
C07C 69/28 (2006.01)
C07C 69/63 (2006.01)
C07C 69/708 (2006.01)
C07C 69/712 (2006.01)
C07C 69/74 (2006.01)
C07D 305/08 (2006.01)
C07D 307/30 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2016 PCT/US2016/037383**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016 WO16205202**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2016 E 16732158 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.08.2021 EP 3310769**

(54) Título: **Derivados de treprostinil y composiciones y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

17.06.2015 US 201514742544
17.06.2015 US 201514742579
18.08.2015 US 201514829180

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ZHANG, XIAOMING;
VENKATRAMAN, MEENAKSHI S. y
BECKER, CYRUS K.

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 897 721 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de treprostинil y composiciones y usos de los mismos

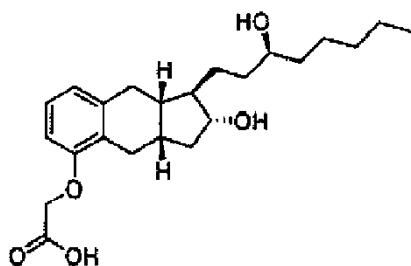
Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud U.S. Ser. No. 14/829,180 presentada el 18 de agosto de 5 2015, y la solicitud U.S. Ser. Nos. 14/742,544 y 14/742,579, ambas presentadas el 17 de junio de 2015.

Antecedentes de la divulgación

La hipertensión pulmonar (HP), que incluye la hipertensión arterial pulmonar (HAP), es una enfermedad que puede provocar la muerte y se caracteriza por un aumento de la presión arterial pulmonar y resistencia vascular pulmonar. Algunos fármacos que pueden usarse para tratar la HP o la HAP no pueden administrarse de manera efectiva por vía 10 oral por diversas razones y generalmente se administran por vía subcutánea, intravenosa o intramuscular. Estas vías de administración generalmente requieren la intervención de un profesional sanitario y pueden suponer un malestar considerable, así como un posible trauma local para el paciente.

Un ejemplo de tal fármaco es el treprostинil. El treprostинil como ácido libre tiene una biodisponibilidad oral absoluta de 15 menos del 10% y una semivida sistémica muy corta debido a un metabolismo significativo. El treprostинil se puede administrar en forma inhalada, pero alrededor del 50% de los pacientes con HAP no pueden tomar treprostинil inhalado debido a la irritación. El treprostинil (también llamado Compuesto A en este documento) tiene la siguiente estructura:

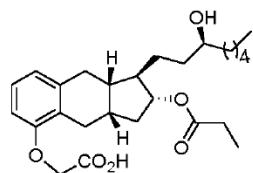


El treprostинil puede existir en forma de sal, como sal de sodio o dietanolamina.

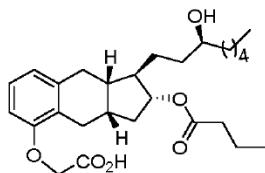
20 El documento US6242482 divulga análogos de prostaglandinas. El documento WO2013024052 divulga profármacos de trepostinilo unidos a portadores. El documento WO2005007081 divulga análogos de prostaciclina. El documento WO2014110491 divulga profármacos de trepostinilo.

Resumen de la divulgación

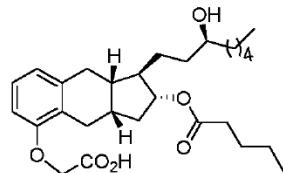
La presente invención está dirigida a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



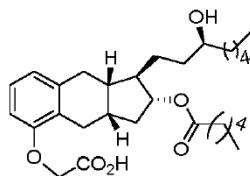
Compuesto Ia-1



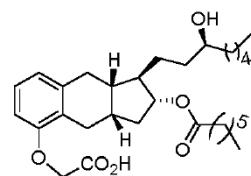
Compuesto Ia-2



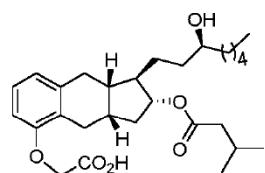
Compuesto Ia-3



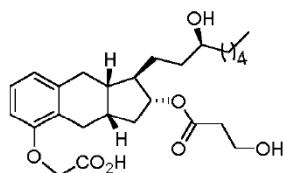
Compuesto la-16



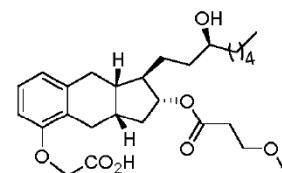
Compuesto la-17



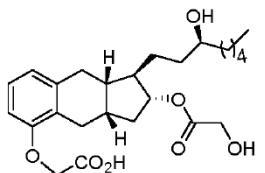
Compuesto la-4



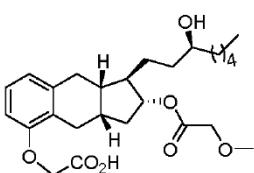
Compuesto la-5



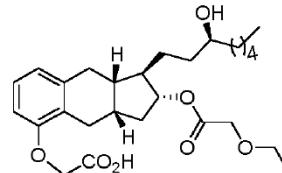
Compuesto la-6



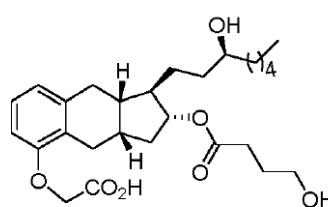
Compuesto la-7



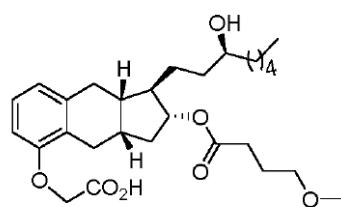
Compuesto la-8



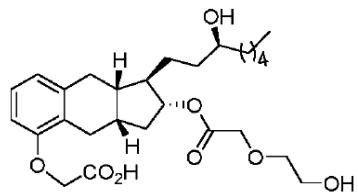
Compuesto la-9



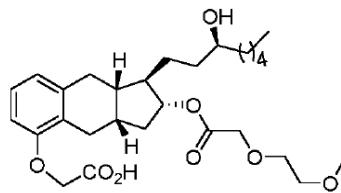
Compuesto la-18



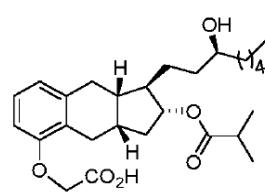
Compuesto la-19



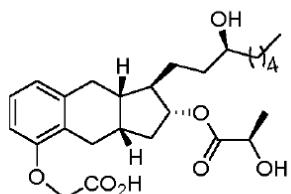
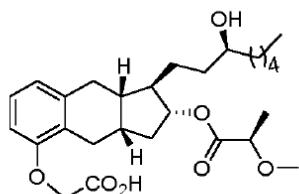
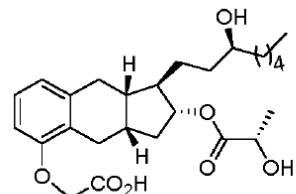
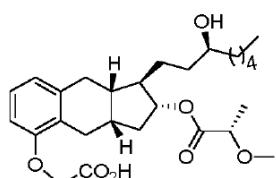
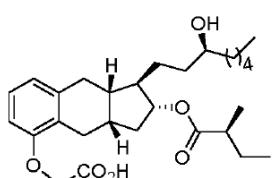
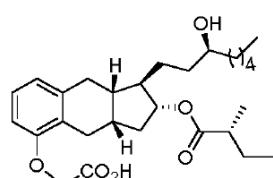
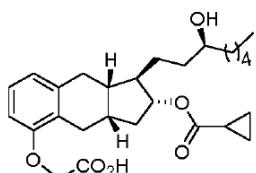
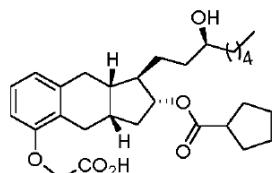
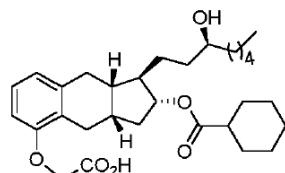
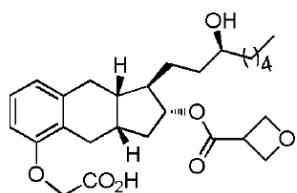
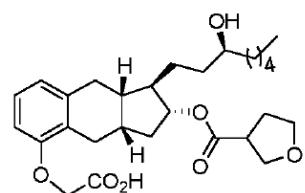
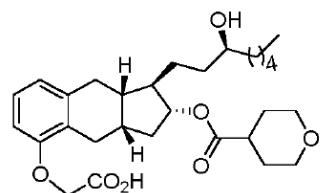
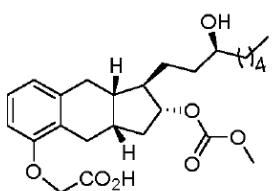
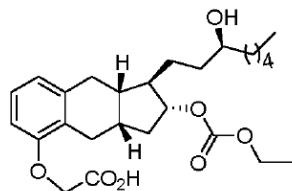
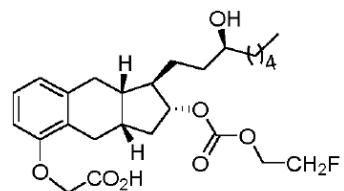
Compuesto la-20

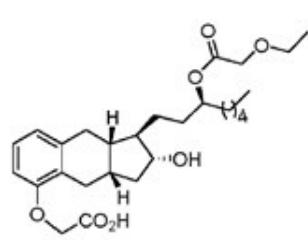
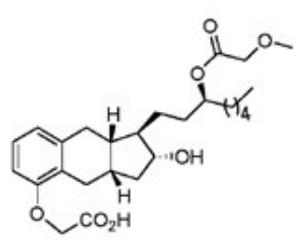
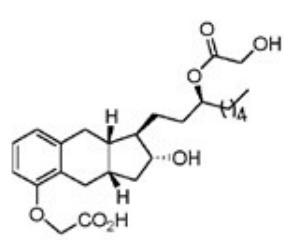
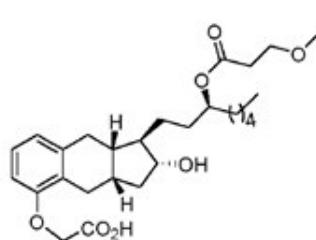
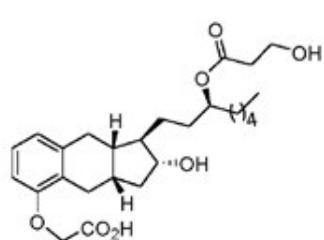
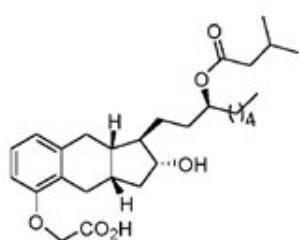
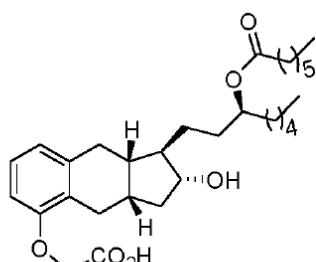
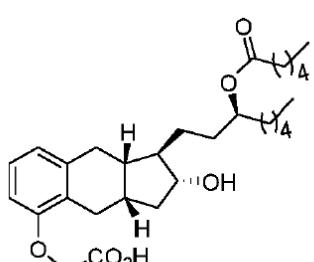
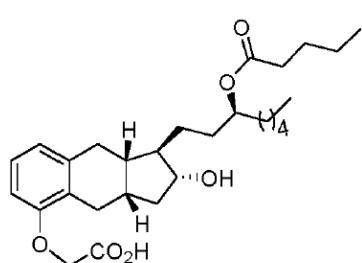
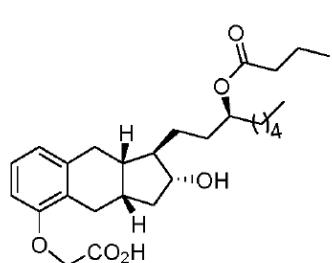
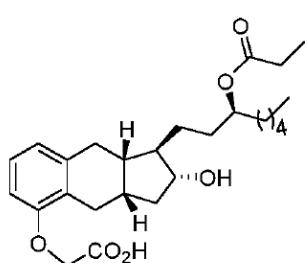
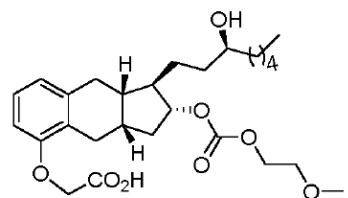
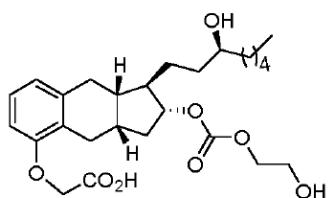
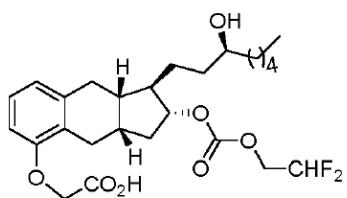


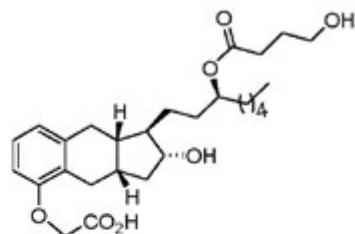
Compuesto la-21



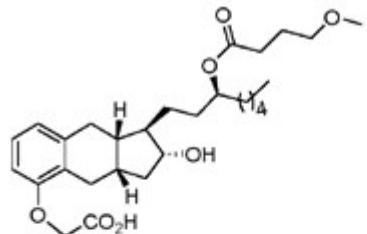
Compuesto la-22

**Compuesto Ia-23****Compuesto Ia-24****Compuesto Ia-25****Compuesto Ia-26****Compuesto Ia-27****Compuesto Ia-28****Compuesto Ia-29****Compuesto Ia-30****Compuesto Ia-31****Compuesto Ia-32****Compuesto Ia-33****Compuesto Ia-34****Compuesto Ia-10****Compuesto Ia-11****Compuesto Ia-12**

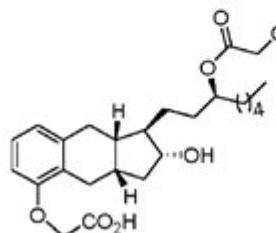




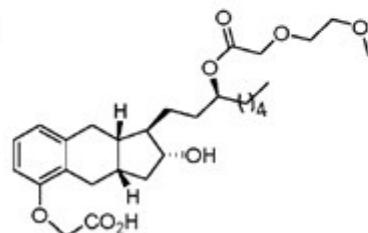
Compuesto Ib-18



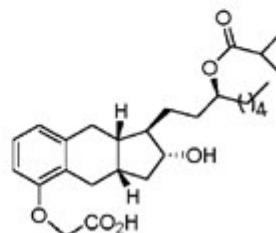
Compuesto Ib-19



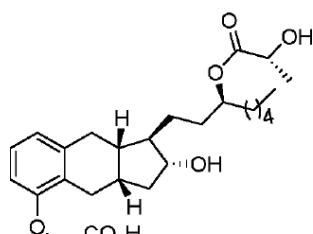
Compuesto Ib-20



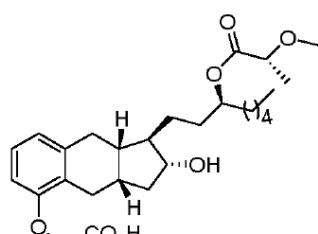
Compuesto Ib-21



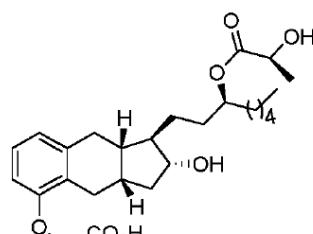
Compuesto Ib-22



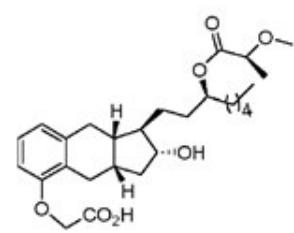
Compuesto Ib-23



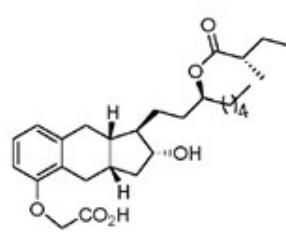
Compuesto Ib-24



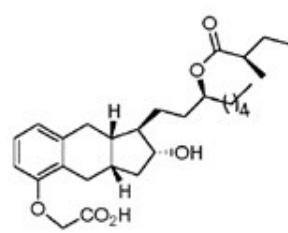
Compuesto Ib-25



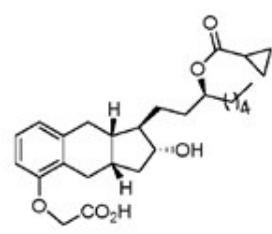
Compuesto Ib-26



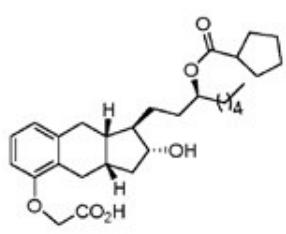
Compuesto Ib-27



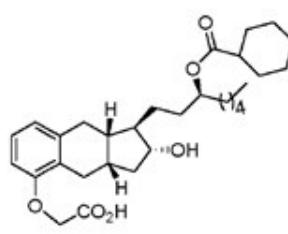
Compuesto Ib-28



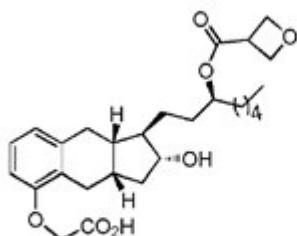
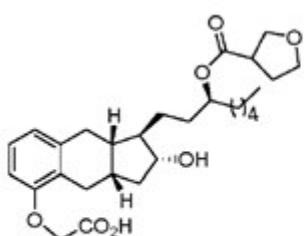
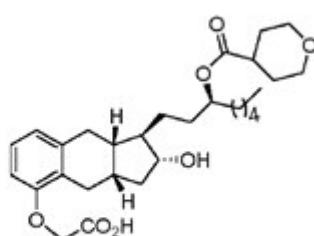
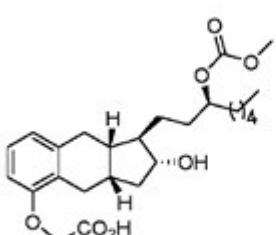
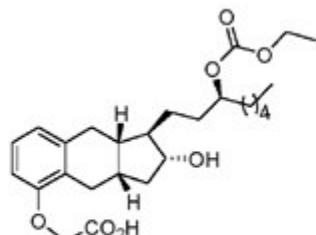
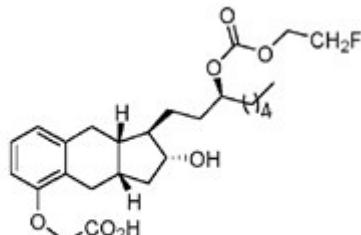
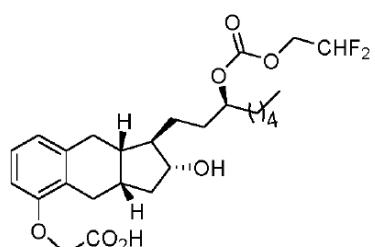
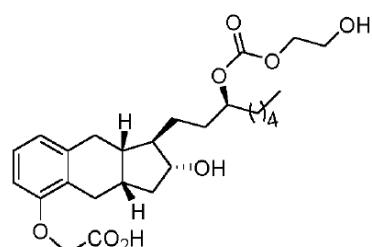
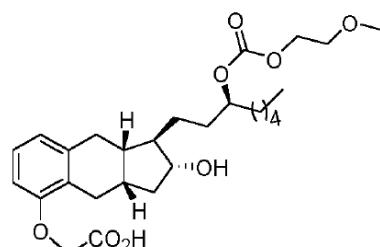
Compuesto Ib-29



Compuesto Ib-30



Compuesto Ib-31

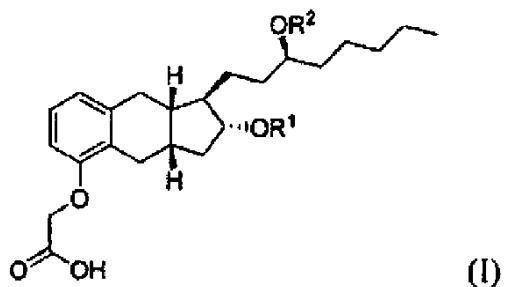
**Compuesto Ib-32****Compuesto Ib-33****Compuesto Ib-34****Compuesto Ib-10****Compuesto Ib-11****Compuesto Ib-12****Compuesto Ib-13****Compuesto Ib-14****Compuesto Ib-15**

y sales, solvatos, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables (incluidos enantiómeros y mezclas racémicas) de los mismos.

5 Además, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

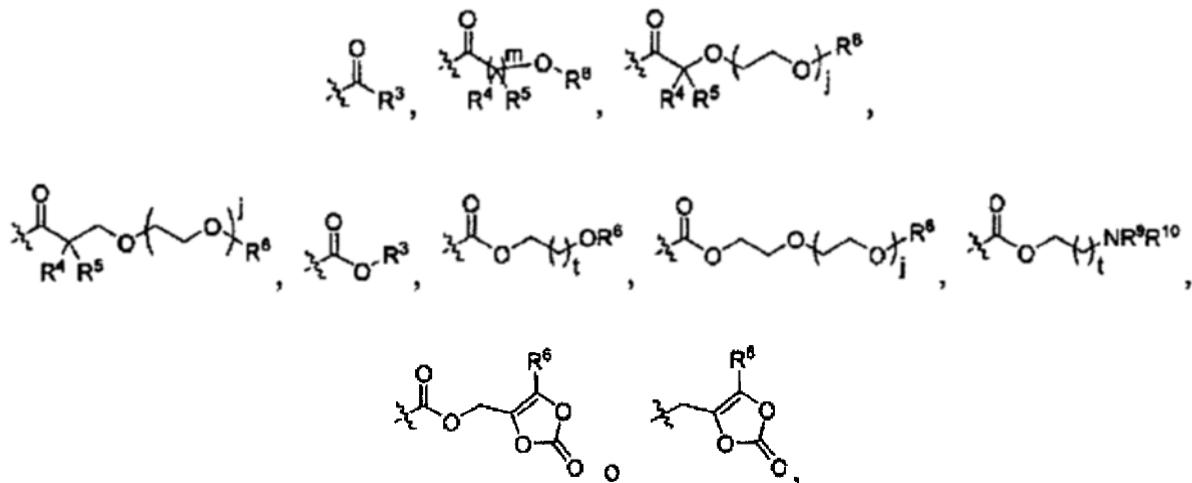
Además, la presente invención está dirigida a un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una condición médica que responde al tratamiento con treprostинil.
10

La presente divulgación describe derivados de treprostинil que pueden actuar como profármacos y proporcionar una mayor disponibilidad sistémica de treprostинil. Los derivados de treprostинil pueden tener la estructura de la Fórmula (I):



(I)

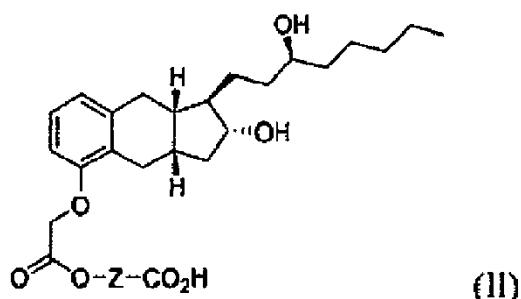
15 en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno,



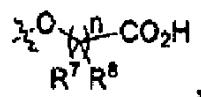
y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁹, R¹⁰, j, m y t son como se describen en el presente documento, o sus sales, solvatos, hidratos, clatratos, polimorfos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, con la condición de que:

- 5 tanto R¹ como R² no son hidrógeno;
 ni -OR¹ ni -OR² forman acetato;
 ni -OR¹ ni -OR² forman un benzoato;
 ni -OR¹ ni -OR² forman un éster de ciclohexano sustituido;
 ni -OR¹ ni -OR² forman un éster con o de un aminoácido (protegido o no protegido), un péptido o una proteína; y
 10 un compuesto de Fórmula (I) no es un homopolímero o heteropolímero de treprostinil, o no contiene más de una molécula o unidad de treprostinil.

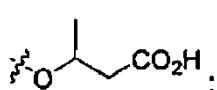
Los derivados de treprostinil pueden tener la estructura de Fórmula (II):



en donde -O-Z-CO₂H es



- 15 -O-heteroalquil-CO₂H, -O-ciclil-CO₂H, -O-CH₂-ciclil-CO₂H, -O-ciclil-CH₂-CO₂H, o -O-CH₂-ciclil-CH₂-CO₂H, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido y -ciclo-, -heteroalquilo-, R⁷, R⁸ y n son como se describen en el presente documento, con la condición de que: -OZ-CO₂H no sea



- 20 y -O-Z-CO₂H no contiene una unidad estructural de azúcar.

Los derivados de treprostinil se pueden usar para tratar cualquier condición que responda al tratamiento con treprostinil, incluida la hipertensión pulmonar (por ejemplo, PAH). En algunas realizaciones, los derivados de

treprostinil se administran por vía tópica, tal como por vía transdérmica (por ejemplo, mediante un parche transdérmico).

Descripción detallada de la divulgación

Aunque en el presente documento se describen diversas realizaciones de la presente divulgación, resultará obvio para los expertos en la técnica que tales realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Numerosas modificaciones y cambios, variaciones y sustituciones de las realizaciones descritas en el presente documento serán evidentes para los expertos en la técnica sin apartarse de la divulgación. Se entiende que se pueden emplear diversas alternativas a las realizaciones descritas en el presente documento al poner en práctica la divulgación. También se entiende que cada realización de la divulgación puede combinarse opcionalmente con una cualquiera o más de las otras realizaciones descritas en el presente documento que son consistentes con esa realización.

Cuando los elementos se presentan en formato de lista (por ejemplo, en un grupo Markush), se entiende que cada posible subgrupo de los elementos también se divulga, y uno o más elementos pueden eliminarse de la lista o grupo.

También se entiende que, a menos que se indique claramente lo contrario, en cualquier método descrito o reivindicado en el presente que incluya más de un acto o paso, el orden de los actos o pasos del método no se limita necesariamente al orden en donde se enumeran los actos o pasos del método, pero la divulgación abarca realizaciones en las que el orden es así limitado.

Se entiende además que, en general, cuando se hace referencia a una realización en la descripción o las reivindicaciones que comprenda una o más características, la divulgación también abarca realizaciones que consisten en, o consisten esencialmente en, tales características.

También se entiende que cualquier realización de la divulgación, por ejemplo, cualquier realización que se encuentre dentro de la técnica anterior, puede excluirse explícitamente de las reivindicaciones, independientemente de si la exclusión específica se menciona o no en la especificación.

Los títulos se incluyen aquí como referencia y para ayudar a localizar ciertas secciones. Los títulos no pretenden limitar el alcance de las realizaciones y conceptos descritos en las secciones bajo esos encabezados, y esas realizaciones y conceptos pueden tener aplicabilidad en otras secciones a lo largo de toda la divulgación.

I. Definiciones

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "un" y "una" y el artículo definido "el/la" pueden incluir referentes plurales, así como referentes singulares a menos que se indique específicamente lo contrario.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En determinadas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de una desviación estándar. En algunas realizaciones, cuando no se cita ningún margen de error particular (por ejemplo, una desviación estándar a un valor medio dado en un gráfico o tabla de datos), el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa el rango que abarcaría el valor citado y el rango que se incluiría redondeando también hacia arriba o hacia abajo al valor indicado, teniendo en cuenta cifras significativas. En determinadas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro del 10% o el 5% del valor especificado. Siempre que el término "alrededor de" o "aproximadamente" precede al primer valor numérico en una serie de dos o más valores numéricos o en una serie de dos o más rangos de valores numéricos, el término "alrededor de" o "aproximadamente" se aplica a cada uno de los valores numéricos en esa serie de valores numéricos o en esa serie de rangos de valores numéricos.

Siempre que el término "al menos" o "mayor que" precede al primer valor numérico en una serie de dos o más valores numéricos, el término "al menos" o "mayor que" se aplica a cada uno de los valores numéricos en esa serie de valores numéricos.

Siempre que el término "no más que" o "menos que" preceda al primer valor numérico en una serie de dos o más valores numéricos, el término "no más que" o "menos que" se aplica a cada uno de los valores numéricos en esa serie de valores numéricos.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia (por ejemplo, un ingrediente activo o un excipiente) que es adecuada para su uso en contacto con los tejidos y órganos de un sujeto sin irritación excesiva, respuesta alérgica, inmunogenicidad y toxicidad, estando acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y es eficaz para el uso previsto. Un excipiente o vehículo "farmacéuticamente aceptable" de una composición farmacéutica también es compatible con los demás ingredientes de la composición.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto punto, la condición médica que se está tratando o uno o más síntomas asociados con la condición. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" también

se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, órgano, sistema, animal o humano que busca un investigador, veterinario, médico o clínico.

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" incluyen aliviar o abrogar una condición médica o uno o más síntomas asociados con la condición, y aliviar o erradicar una o más causas de la condición. La referencia al "tratamiento" de una condición pretende incluir la prevención de la condición. Los términos "prevenir", "prevención" y "que previene" incluyen excluir o retrasar la aparición de una condición médica o uno o más síntomas asociados con la condición, impedir que un sujeto adquiera una condición y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir una condición. El término "condiciones médicas" incluye enfermedades y trastornos.

El término "sujeto" se refiere a un animal, que incluye pero no se limita a un mamífero, como un primate (por ejemplo, un humano, un chimpancé y un mono), un roedor (por ejemplo, una rata, un ratón, un jerbo y hámster), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), un porcino (por ejemplo, un cerdo), un equino (por ejemplo, un caballo), un canino (por ejemplo, un perro) y un felino (por ejemplo, un gato). Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en este documento con referencia a, por ejemplo, un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

El término "compuesto" incluye sales, solvatos, hidratos, clatratos y polimorfos de ese compuesto. Un "solvato" de un compuesto incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente (por ejemplo, agua, acetona o un alcohol [por ejemplo, etanol]), unido no covalentemente al compuesto. Un "hidrato" de un compuesto incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida no covalentemente al compuesto. Un "clatrato" de un compuesto contiene moléculas de una sustancia (por ejemplo, un disolvente) encerradas en la estructura cristalina del compuesto. Un "polimorfo" de un compuesto es una forma cristalina del compuesto. La citación específica de "sal", "solvato", "hidrato", "clatrato" o "polimorfo" con respecto a un compuesto en ciertos casos de la divulgación no se interpretará como una omisión intencionada de cualquiera de estas formas en otros casos de la divulgación en donde el término "compuesto" se usa sin mencionar ninguna de estas formas.

Los términos "azúcar" y "sacárido" se usan indistintamente en este documento.

Los términos "halógeno", "haluro" y "halo" se refieren a fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones, un grupo alquilo es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal que tiene de 1 a 20 (C₁₋₂₀), 1 a 10 (C₁₋₁₀), o 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o es un radical hidrocarburo ramificado monovalente saturado que tiene de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 10 (C₃₋₁₀) o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Como ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₆ lineales y C₃₋₆ ramificados también se pueden denominar "alquilo inferior". Ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (incluidas todas las formas isoméricas, como n-propilo e isopropilo), butilo (incluidas todas las formas isoméricas, como n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo), pentilo (incluidas todas las formas isoméricas, como n-pentilo) y hexilo (incluidas todas las formas isoméricas, como n-hexilo).

Los términos "alquileno" y "-alquilo-" se refieren a un grupo alquilo divalente, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S. Los términos "heteroalquileno" y "-heteroalquilo-" se refieren a un grupo heteroalquilo divalente. Un grupo heteroalquilo y un grupo -heteroalquilo- pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento. Ejemplos de grupos heteroalquilo y -heteroalquilo- incluyen sin limitación -(CH₂)₂-(O u S)-CH₂CH₃ y -(CH₂)₂-(O u S)-(CH₂)₂-.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más átomos de haluro. Un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales como se describe en el presente documento.

El término "-alquilarilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos arilo. Un grupo -alquilarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales como se describe en el presente documento.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico saturado, con puente o sin puente, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 8 (C₃₋₈), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalinilo y adamantilo. El término "-cicloalquilo-" se refiere a un grupo cicloalquilo

divalente, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.

- 5 Los términos "heterociclico" y "heterocíclico" se refieren a un grupo no aromático monocíclico o un grupo multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en donde al menos un anillo no aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. El anillo no aromático que contiene uno o más heteroátomos puede estar unido o fusionado a uno o más anillos aromáticos, parcialmente insaturados o saturados. En determinadas realizaciones, un grupo heterociclico o heterocíclico tiene de 3 a 15, de 3 a 12, de 3 a 10, de 3 a 8, o de 3 a 6 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, un grupo heterociclico o heterocíclico es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir un sistema de anillo fusionado o puenteado, y en donde los átomos de nitrógeno o azufre pueden oxidarse opcionalmente, los átomos de nitrógeno pueden opcionalmente cuaternizarse o más anillos pueden estar total o parcialmente saturados o ser aromáticos. Se puede unir un grupo heterociclico o heterocíclico a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Ejemplos de grupos heterociclico o heterocíclicos incluyen, sin limitación azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, 15 benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotripiranilo, cromanilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, indolizinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, 20 piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo (oxolanilo), tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo (tetrahidrotiofenilo, tiolanilo), tiamorfolinilo (tiomorfolinilo), tiazolidinilo y 1,3,5-tritanilo. El término "-heterociclico-" se refiere a un grupo heterociclico divalente. Un grupo heterociclico o heterocíclico y un grupo -heterociclico- pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en este documento.
- 25 El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o un grupo multicíclico que contiene al menos un anillo de hidrocarburo aromático. En determinadas realizaciones, un grupo arilo tiene de 6 a 15, de 6 a 12 o de 6 a 10 átomos en el anillo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, bifenilo y terfenilo. El anillo de hidrocarburo aromático de un grupo arilo puede estar unido o fusionado a uno o más anillos saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, 30 indanilo y tetrahidronaftilo (tetralinilo). El término "-arilo-" se refiere a un grupo arilo divalente. Un grupo arilo y un grupo -arilo- pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.
- 35 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico o un grupo multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, en donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. El anillo heteroaromático puede estar unido o fusionado a uno o más anillos aromáticos, parcialmente insaturados o saturados que pueden contener solo átomos de carbono o que pueden contener uno o más heteroátomos. Puede unirse un grupo heteroarilo a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. En determinadas realizaciones, un grupo heteroarilo tiene de 5 a 15, de 5 a 12 o de 5 a 10 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 40 tiazolilo, tiazazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo (tiofenilo), oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo y triazinilo. Ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolizinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, naftiridinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahydroquinolinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, sin limitación, carbazolilo, benzindolilo, dibenzofuranilo, fenantrollinilo, acridinilo, fenantridinilo y xantenilo. El término "-heteroarilo-" se refiere a un grupo heteroarilo divalente. Un grupo heteroarilo y un grupo -heteroarilo- pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento.
- 50 Cada grupo descrito en el presente documento (que incluye, sin limitación, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, -alquilarilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo), ya sea como grupo primario o como grupo sustituyente, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, cada grupo descrito en el presente documento puede estar opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en haluro, ciano, nitro, hidroxilo, sulfhidrilo (-SH), amino (-NH₂), -OR¹¹, -SR¹¹, -NR¹²R¹³, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -OC(=O)R¹¹, -C(=O)NR¹²R¹³, -NR¹¹C(=O)R¹¹, alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo, en donde:

R¹¹ en cada aparición es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo; y

R¹² y R¹³ en cada aparición son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo, o

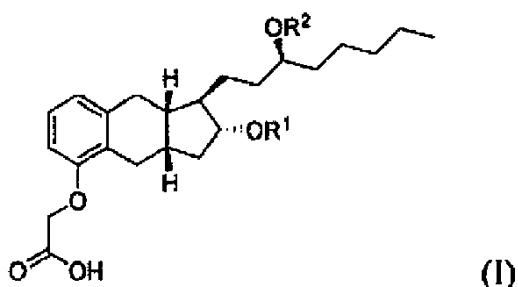
R¹² y R¹³ y el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un anillo heterocíclico o heteroarilo.

II. Estereoisómeros

Se entiende que la presente divulgación abarca todos los posibles estereoisómeros, incluidos todos los posibles diastereómeros y enantiómeros y mezclas racémicas de enantiómeros, de los compuestos descritos en el presente documento, y no solo los estereoisómeros específicos indicados por la estructura o nomenclatura dibujada. Algunas realizaciones de la divulgación se refieren a los estereoisómeros específicos indicados por la estructura o nomenclatura dibujada. La citación específica de la frase "o sus estereoisómeros" o similares con respecto a un compuesto en ciertos casos de la divulgación no se interpretará como una omisión intencionada de cualquiera de los otros posibles estereoisómeros del compuesto en otros casos de la divulgación en donde el término "compuesto" se usa sin la mención de la frase "o estereoisómeros del mismo" o similares.

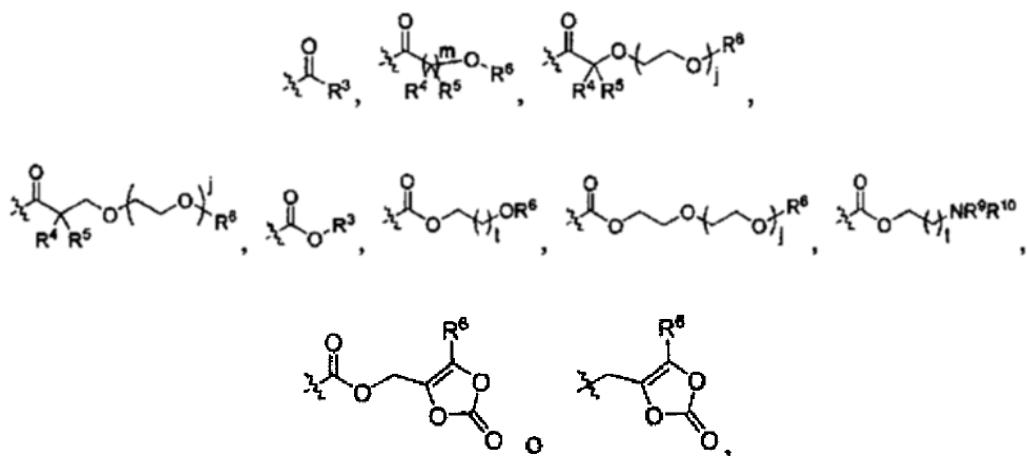
10 III. Derivados de treprostinal

La presente divulgación proporciona derivados de treprostinal que pueden funcionar como profármacos de treprostinal. Un derivado de treprostinal puede ser de Fórmula (I):



en donde:

15 R¹ y R² son independientemente hidrógeno,



en donde:

20 R³ en cada aparición es independientemente alquilo, haloalquilo, -alquilarilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R⁴ y R⁵ en cada aparición son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁴ y R⁵ y el átomo de carbono al que están conectados forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆;

R⁶ en cada aparición es independientemente hidrógeno, R³, -C(=O)R³, -C(=O)OR³ o -C(=O)NR⁹R¹⁰; o

R⁶ y R⁴ o R⁵, junto con los átomos a los que están conectados, forman un anillo heterocíclico;

25 R⁹ y R¹⁰ en cada aparición son independientemente hidrógeno, alquilo, -alquilarilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo;

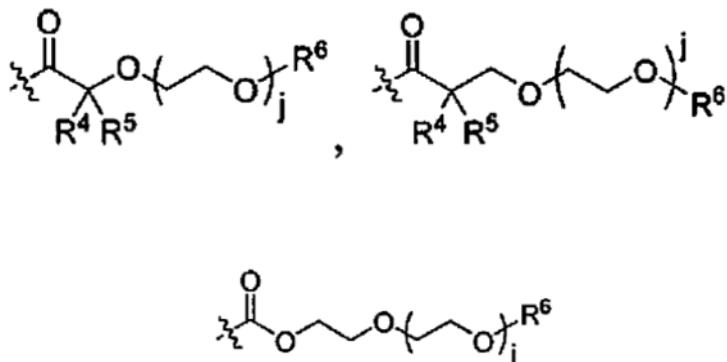
R⁹ y R¹⁰ y el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un anillo heterocíclico o heteroarilo;

j en cada aparición es independientemente un número entero de 0 a 4;

m en cada aparición es independientemente un número entero de 1 a 10; y t en cada aparición es independientemente un número entero de 1 a 9; o una sal, solvato, hidrato, clatrato, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que:

- 5 tanto R¹ como R² no son hidrógeno;
ni -OR¹ ni -OR² forman acetato;
ni -OR¹ ni -OR² forman un benzoato;
ni -OR¹ ni -OR² forman un éster de ciclohexano sustituido;
ni -OR¹ ni -OR² forman un éster con o de un aminoácido (protegido o no protegido), un péptido o una proteína; y
- 10 un compuesto de Fórmula (I) no es un homopolímero o heteropolímero de treprostинil, o no contiene más de una molécula o unidad de treprostинil.

15 Un derivado de treprostинil de Fórmula (I) no tiene -OR¹ ni -OR², o ninguno, formando un éster con o de un aminoácido (protegido o no protegido), un péptido (por ejemplo, un dipéptido, un tripeptido, un tetrapéptido o un péptido más largo) o una proteína. Además, un compuesto de Fórmula (I) no comprende treprostинil unido o conjugado a un péptido (incluido un polipéptido) o una proteína. Además, un compuesto de Fórmula (I) no comprende treprostинil unido o conjugado a un polímero distinto de R¹ y/o R² independientemente



20 como se describe en este documento.

Un compuesto de fórmula (I) no comprende treprostинil unido directa o indirectamente a otra molécula o unidad monomérica de treprostинil. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) no comprende treprostинil unido directa o indirectamente a otro agente terapéutico (por ejemplo, un agente terapéutico que contiene al menos un grupo carboxilo y al menos un grupo hidroxilo). En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) no comprende treprostинil unido directa o indirectamente a prostaciclin (también denominada prostaglandina 12 o epoprostenol) o un análogo del mismo (por ejemplo, beraprost, cicaprost o iloprost), o a otra prostaglandina o un análogo de los mismos. En realizaciones adicionales, un compuesto de Fórmula (I) no comprende treprostинil unido indirectamente a otro agente terapéutico mediante un enlazador que contiene un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo (por ejemplo, ácido beta-hidroxibutírico, ácido 6-hidroxihexanoico, ácido hidroxil-polietylenglicol-carboxílico, ácido glicólico o ácido láctico).

En determinadas realizaciones, R3 en



no es alquilo sustituido con un grupo que contiene nitrógeno, o no es cicloalquilo sustituido con un grupo que contiene carbonilo. En realizaciones adicionales, ni el grupo alquilo ni cicloalquilo de R3 en



35 está sustituido. En aún realizaciones adicionales, ninguno de los grupos alquilo, haloalquilo, -alquilarilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo o heteroarilo de R3 en



está sustituido

En realizaciones adicionales, R³ en



- 5 no es alquilo, alquilo no sustituido o alquilo sustituido. En algunas realizaciones, R³ en



no es haloalquilo, haloalquilo no sustituido o haloalquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R³ en



no es alquilarilo, -alquilarilo no sustituido ni -alquilarilo sustituido. En realizaciones adicionales, R³ en



10

no es cicloalquilo, cicloalquilo no sustituido o cicloalquilo sustituido. En otras realizaciones, R³ en



no es heterociclico, heterociclico no sustituido o heterociclico sustituido. En aún otras realizaciones, R³ en

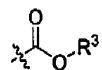


- 15 no es arilo, arilo no sustituido o arilo sustituido. En todavía otras realizaciones, R³ en

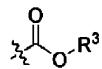


no es heteroarilo, heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido.

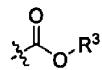
En algunas realizaciones, R³ en



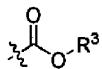
- 20 no es alquilo, alquilo no sustituido o alquilo sustituido. En determinadas realizaciones, R³ en



no es haloalquilo, haloalquilo no sustituido o haloalquilo sustituido. En realizaciones adicionales, R³ en

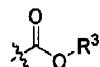


no es alquilarilo, -alquilarilo no sustituido ni -alquilarilo sustituido. En realizaciones adicionales, R³ en

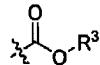


25

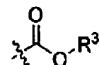
no es cicloalquilo, cicloalquilo no sustituido o cicloalquilo sustituido. En otras realizaciones, R³ en



no es heterociclico, heterociclico no sustituido o heterociclico sustituido. En aún otras realizaciones, R³ en



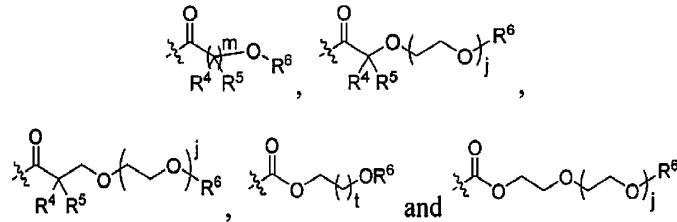
no es arilo, arilo no sustituido o arilo sustituido. En todavía otras realizaciones, R³ en



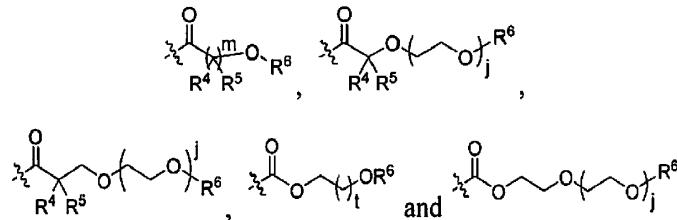
5

no es heteroarilo, heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido.

En determinadas realizaciones, R⁶ en una cualquiera de



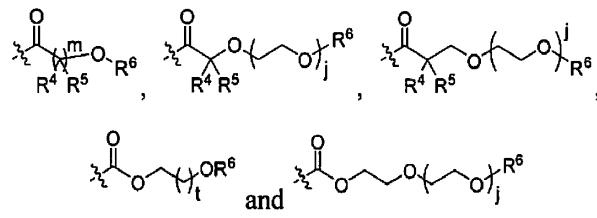
10 no es hidrógeno. En algunas realizaciones, R³ en la descripción de R⁶ en uno cualquiera de



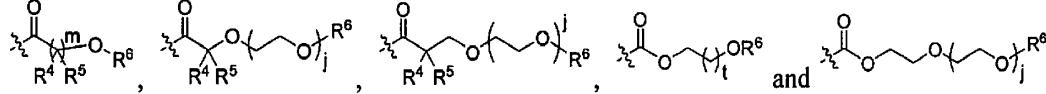
no es alquilo, alquilo no sustituido o alquilo sustituido. En realizaciones adicionales, R³ en la descripción de R⁶ en uno cualquiera de

15 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{O}-\text{R}^8 \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{O}-\text{C}_n\text{H}_{2n-1}-\text{O}-\text{R}^6 \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{O}-\text{C}_n\text{H}_{2n-1}-\text{O}-\text{C}_m\text{H}_{2m-1}-\text{O}-\text{R}^6 \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{O}-\text{C}_n\text{H}_{2n-1}-\text{O}-\text{C}_m\text{H}_{2m-1}-\text{O}-\text{C}_t\text{H}_{2t-1}-\text{OR}^6 \end{array} \text{ and } \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{O}-\text{C}_n\text{H}_{2n-1}-\text{O}-\text{C}_m\text{H}_{2m-1}-\text{O}-\text{C}_t\text{H}_{2t-1}-\text{O}-\text{R}^6 \end{array}$

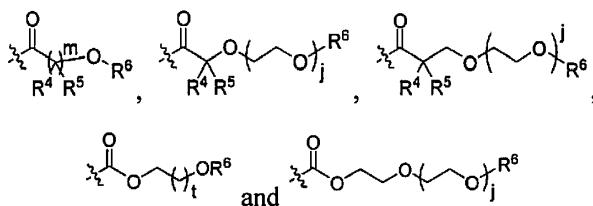
no es haloalquilo, haloalquilo no sustituido o haloalquilo sustituido. En realizaciones adicionales, R³ en la descripción de R⁶ en uno cualquiera de



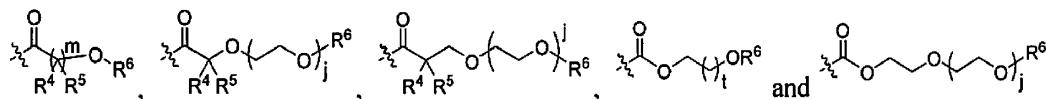
20 no es ni -alquilarilo, -alquilarilo no sustituido ni -alquilarilo sustituido. En todavía realizaciones adicionales, R³ en la descripción de R⁶ en uno cualquiera de



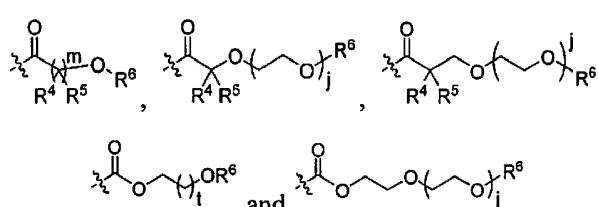
no es cicloalquilo, cicloalquilo no sustituido o cicloalquilo sustituido. En otras realizaciones, R³ en la descripción de R⁶ en uno cualquiera de



no es heterociclico, heterociclico no sustituido o heterociclico sustituido. En aún otras realizaciones, R³ en la descripción de R₆ en uno cualquiera de



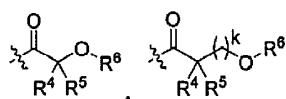
5 no es arilo, arilo no sustituido o arilo sustituido. En todavía otras realizaciones, R³ en la descripción de R₆ en uno cualquiera de



10 no es heteroarilo, heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido.

En algunas realizaciones, j en cada aparición es independientemente 0, 1 o 2. En determinadas realizaciones, j es 0. En realizaciones adicionales, m en cada aparición es independientemente un número entero de 1 a 6 o de 1 a 3. En realizaciones adicionales, t en cada aparición es independientemente un número entero de 1 a 5, o de 1 a 3.

En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno,



15 o
20 en donde R₄, R₅, R₆ y m son como se definieron anteriormente, y k en cada aparición es independientemente un número entero de 1 a 9, con la condición de que tanto R₁ como R₂ no sean hidrógeno. En determinadas realizaciones, k en cada aparición es independientemente un número entero de 1 a 5, o de 1 a 3.

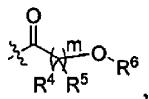
25 En realizaciones adicionales, R₃ en cada aparición es independientemente alquilo C₁-C₆; R₄ y R₅ en cada aparición son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃, o R₄ y R₅ y el átomo de carbono al que están conectados forman un anillo de ciclopropilo; R₆ en cada aparición es independientemente hidrógeno o R₃; R₉ y R₁₀ en cada aparición son independientemente alquilo C₁-C₆, o R₉ y R₁₀ y el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros; j en cada aparición es independientemente 0 o 1; m en cada aparición es independientemente 1 o 2; y t en cada aparición es independientemente 1 o 2. En determinadas realizaciones, R₃ en cada aparición es independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo o tert-butilo; R₄ y R₅ en cada aparición son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo; R₆ en cada aparición es independientemente hidrógeno o R₃; R₉ y R₁₀ en cada aparición son independientemente alquilo C₁-C₃; j es 0; m es 1; y t es 1.

30 En algunas realizaciones, R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o



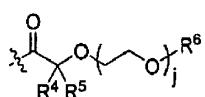
, con la condición de que tanto R1 como R2 no sean hidrógeno. En determinadas realizaciones, R3 en cada aparición es independientemente alquilo C2-C6, cicloalquilo C3-C6 o heterociclico de 3 a 6 miembros. En algunas realizaciones, R3 en cada aparición es independientemente alquilo C2-C6.

En realizaciones adicionales, R1 y R2 son independientemente hidrógeno o

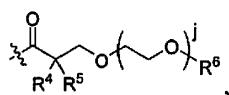


con la condición de que tanto R1 como R2 no sean hidrógeno. En algunas realizaciones, R4 y R5 en cada aparición son hidrógeno con sustitución opcional del átomo de carbono alfa (adyacente al grupo carbonilo) con un grupo alquilo C1-C3, R6 en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6, y m en cada aparición, independientemente, es un número entero de 1 a 6 o de 1 a 3. En determinadas realizaciones, R4 y R5 en cada aparición son hidrógeno con sustitución opcional del átomo de carbono alfa con un grupo metilo, R6 en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilo), y m en cada aparición es independientemente un número entero de 1 a 6 o de 1 a 3.

En realizaciones todavía adicionales, R1 y R2 son independientemente hidrógeno,

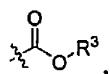


15 o



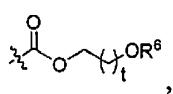
con la condición de que tanto R1 como R2 no sean hidrógeno. En algunas realizaciones, R4 y R5 en cada aparición son hidrógeno, o R4 en cada aparición es hidrógeno y R5 en cada aparición es alquilo C1-C3; R6 en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6; y j en cada aparición es independientemente 0, 1 o 2. En determinadas realizaciones, R4 y R5 en cada aparición son hidrógeno, o R4 en cada aparición es hidrógeno y R5 en cada aparición es metilo; R6 en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilo); y j en cada aparición es independientemente 0 o 1.

En realizaciones adicionales, R1 y R2 son independientemente hidrógeno o



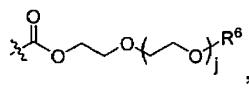
25 con la condición de que tanto R1 como R2 no sean hidrógeno. En algunas realizaciones, R3 en cada aparición es independientemente alquilo C1-C6 o haloalquilo C1-C6. En determinadas realizaciones, R3 en cada aparición es independientemente alquilo C1-C3 o haloalquilo C1-C3.

En otras realizaciones, R1 y R2 son independientemente hidrógeno o



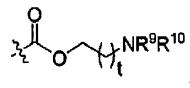
30 con la condición de que tanto R1 como R2 no sean hidrógeno. En algunas realizaciones, R6 en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6, y t en cada aparición es independientemente un número entero de 1 a 5 o de 1 a 3. En determinadas realizaciones, R6 en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilo), y t en cada aparición es independientemente un número entero de 1 a 6 o de 1 a 3.

En aún otras realizaciones, R1 y R2 son independientemente hidrógeno o



con la condición de que tanto R1 como R2 no sean hidrógeno. En algunas realizaciones, R6 en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6, y j en cada aparición es independientemente 0, 1 o 2. En determinadas realizaciones, R6 en cada aparición es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilo), y j en cada aparición es independientemente 0 o 1.

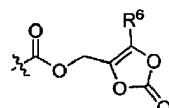
En realizaciones adicionales, R1 y R2 son independientemente hidrógeno o



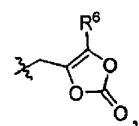
con la condición de que tanto R^1 como R^2 no sean hidrógeno. En algunas realizaciones, R^9 y R^{10} en cada aparición son independientemente alquilo C1-C6, o R^9 y R^{10} y el átomo de nitrógeno al que están conectados forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros, y t en cada aparición independientemente es un número entero de 1 a 5 o de 1 a 3.

5 En determinadas realizaciones, R^9 y R^{10} en cada aparición son independientemente alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilo), y t en cada aparición es independientemente un número entero de 1 a 6 o de 1 a 3.

En realizaciones adicionales, R1 y R2 son independientemente hidrógeno,

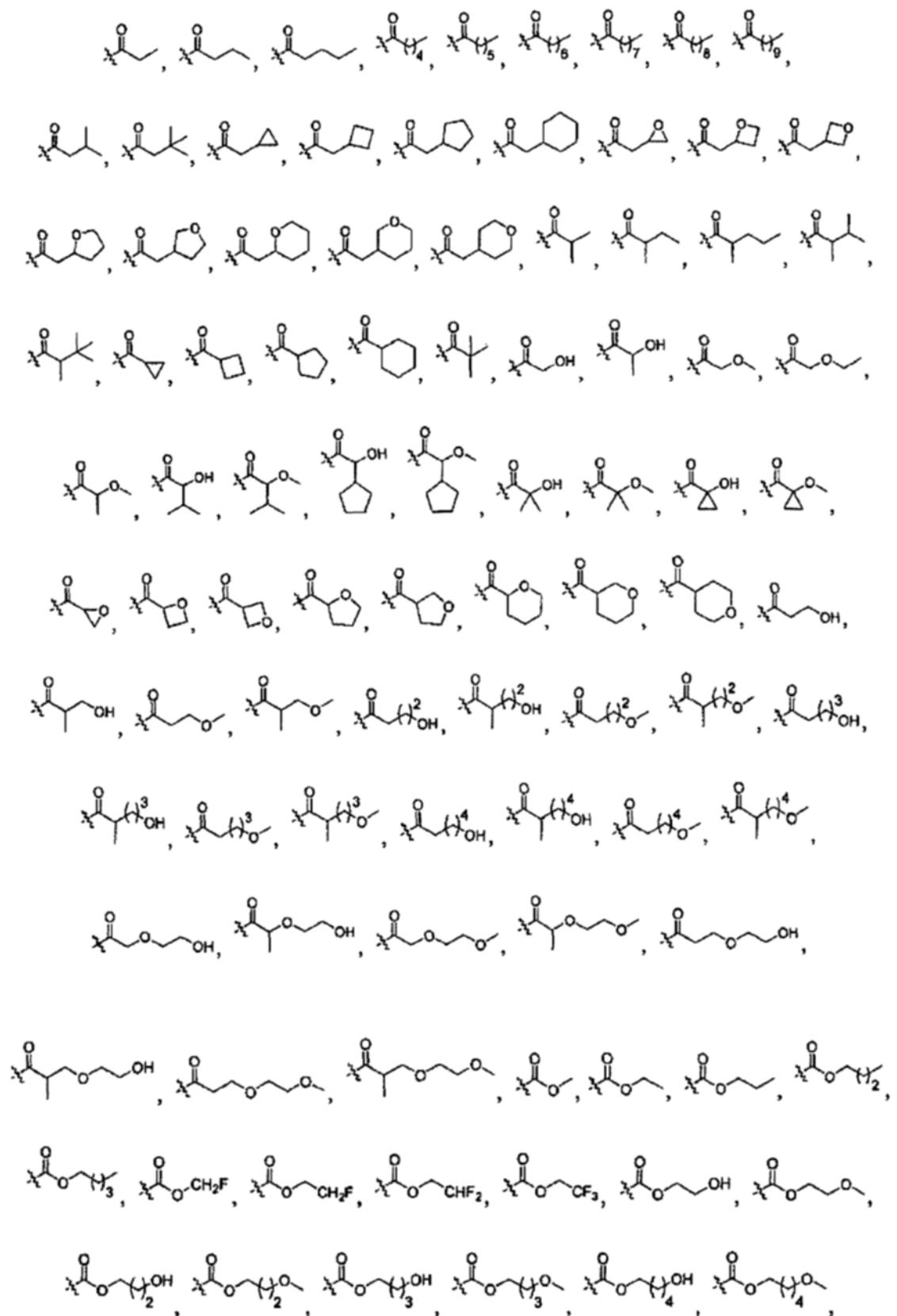


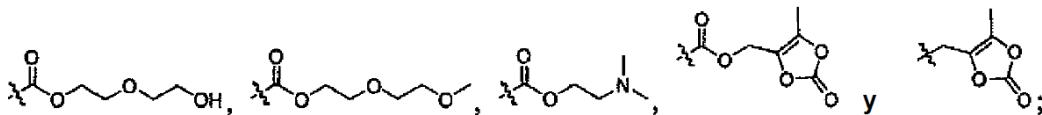
10 o



con la condición de que tanto R^1 como R^2 no sean hidrógeno. En algunas realizaciones, R^6 en cada aparición puede ser independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6. En determinadas realizaciones, R^6 en cada aparición es independientemente alquilo C1-C3 (por ejemplo, metilo).

15 En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno,



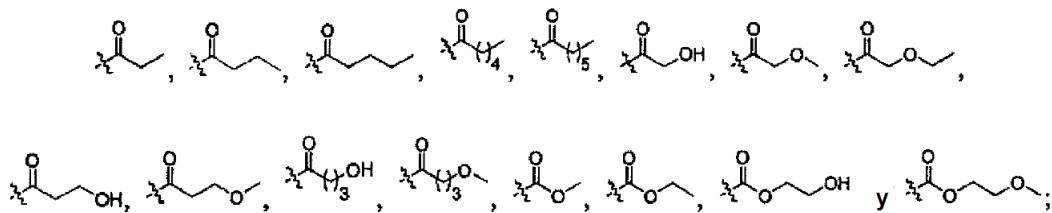


en donde cada unidad estructural que tiene un estereocentro adyacente al grupo carbonilo o en cualquier otro lugar puede tener la estereoquímica (R) o la estereoquímica (S) o puede ser racémico en ese estereocentro;

con la condición de que tanto R¹ como R² no sean hidrógeno.

- 5 La divulgación describe específicamente derivados de treprostинil en los que: (1) R² es hidrógeno y -OR¹ se deriva con cada una de las unidades estructurales (distintas del hidrógeno) del grupo anterior; (2) R¹ es hidrógeno y -OR² se deriva con cada una de las unidades estructurales (distintas del hidrógeno) del grupo anterior; y (3) tanto -OR¹ como -OR² se derivan con la misma unidad estructural y con cada una de las unidades estructurales (distintas del hidrógeno) del grupo anterior. En determinadas realizaciones, R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

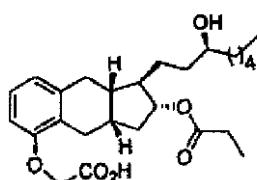
hidrógeno,



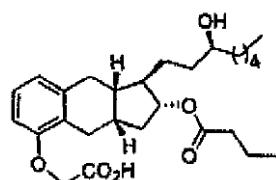
con la condición de que tanto R¹ como R² no sean hidrógeno.

- 15 En algunas realizaciones, tanto -OR¹ como -OR² se derivan [Fórmula (Ic)], opcionalmente con el mismo grupo. En otras realizaciones, R² es hidrógeno y -OR¹ se deriva [Fórmula (Ia)]. En aún otras realizaciones, R¹ es hidrógeno y -OR² se deriva [Fórmula (Ib)].

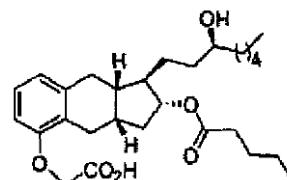
Se puede seleccionar un derivado de treprostинil de Fórmula (I) del grupo que consiste en:



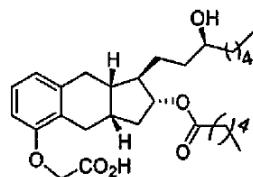
Compuesto Ia-1



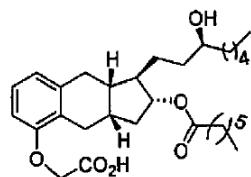
Compuesto Ia-2



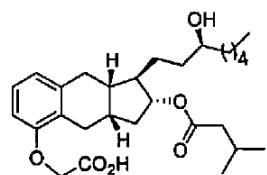
Compuesto Ia-3



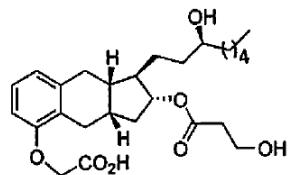
Compuesto Ia-16



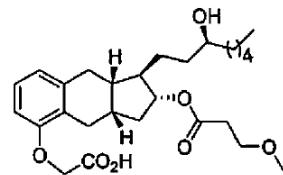
Compuesto Ia-17



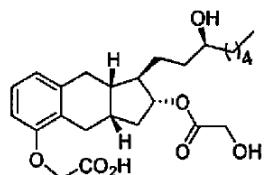
Compuesto Ia-4



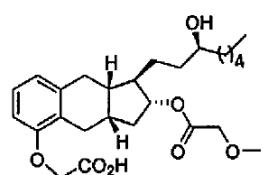
Compuesto Ia-5



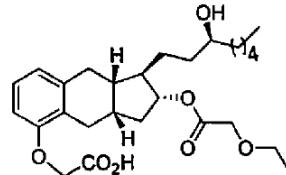
Compuesto Ia-6



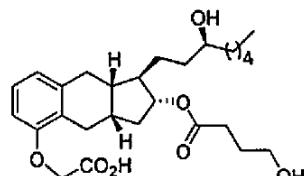
Compuesto Ia-7



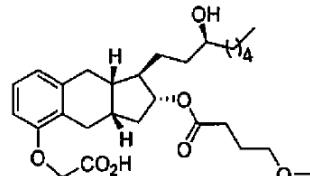
Compuesto Ia-8



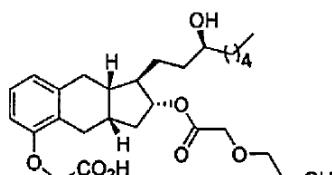
Compuesto Ia-9



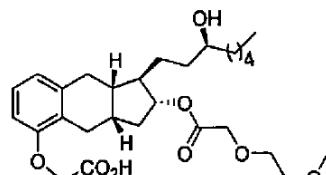
Compuesto Ia-18



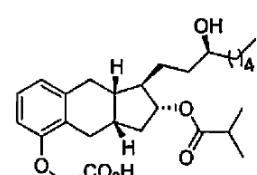
Compuesto Ia-19



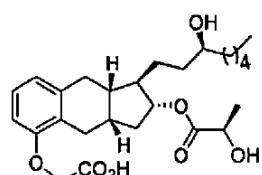
Compuesto Ia-20



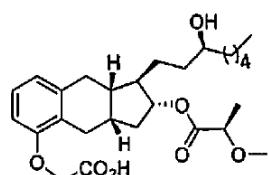
Compuesto Ia-21



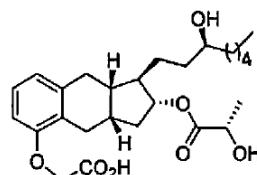
Compuesto Ia-22



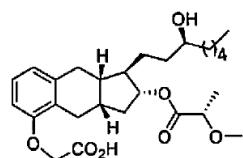
Compuesto Ia-23



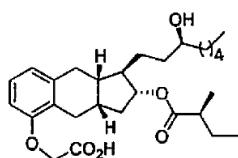
Compuesto Ia-24



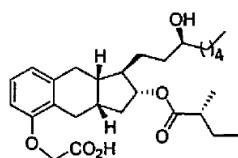
Compuesto Ia-25



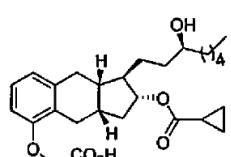
Compuesto Ia-26



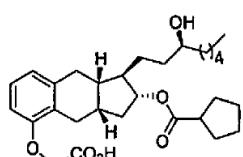
Compuesto Ia-27



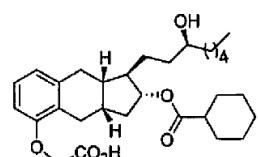
Compuesto Ia-28



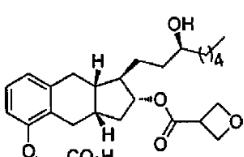
Compuesto Ia-29



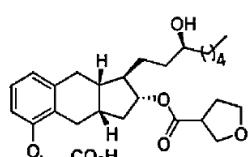
Compuesto Ia-30



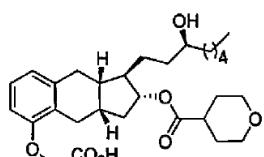
Compuesto Ia-31



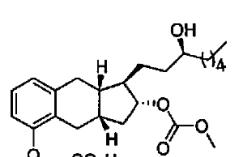
Compuesto Ia-32



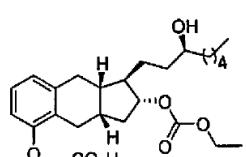
Compuesto Ia-33



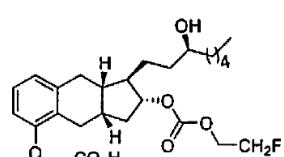
Compuesto Ia-34



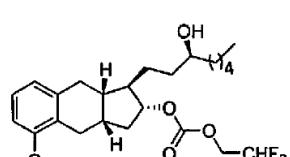
Compuesto Ia-10



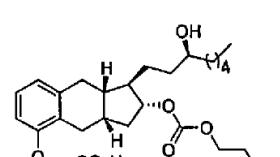
Compuesto Ia-11



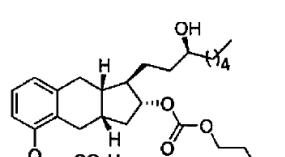
Compuesto Ia-12



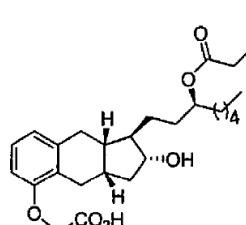
Compuesto Ia-13



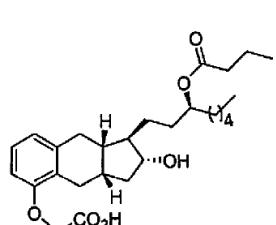
Compuesto Ia-14



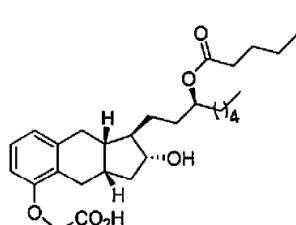
Compuesto Ia-15



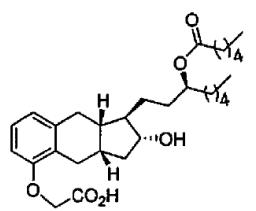
Compuesto Ib-1



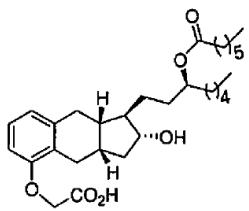
Compuesto Ib-2



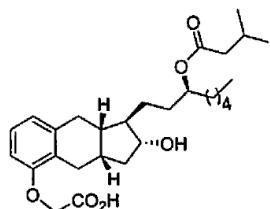
Compuesto Ib-3



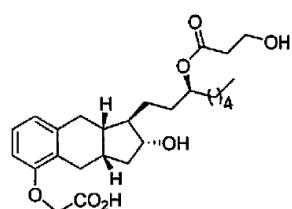
Compuesto Ib-16



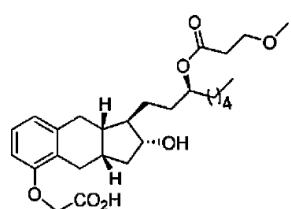
Compuesto Ib-17



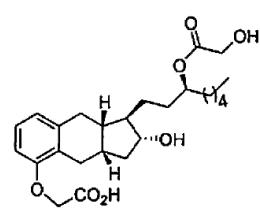
Compuesto Ib-4



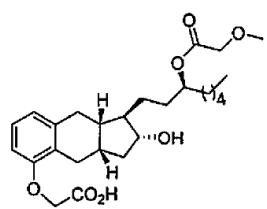
Compuesto Ib-5



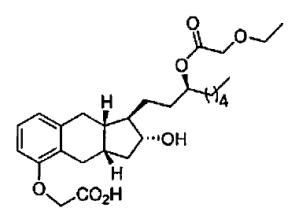
Compuesto Ib-6



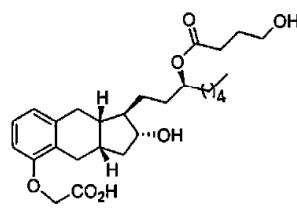
Compuesto Ib-7



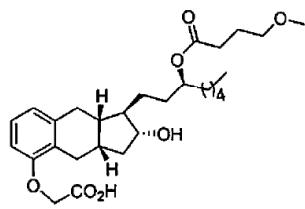
Compuesto Ib-8



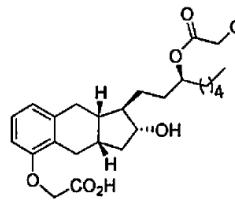
Compuesto Ib-9



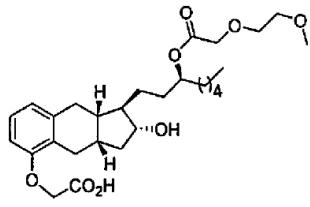
Compuesto Ib-18



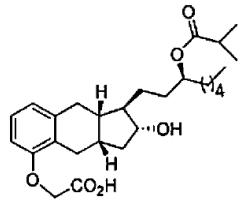
Compuesto Ib-19



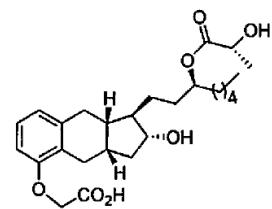
Compuesto Ib-20



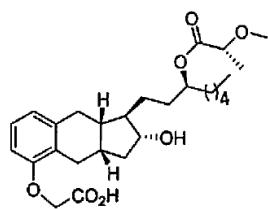
Compuesto Ib-21



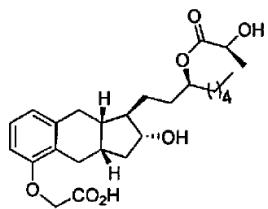
Compuesto Ib-22



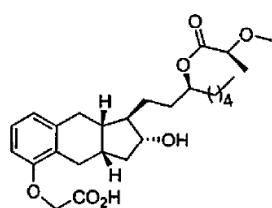
Compuesto Ib-23



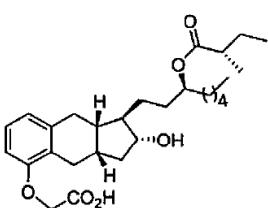
Compuesto Ib-24



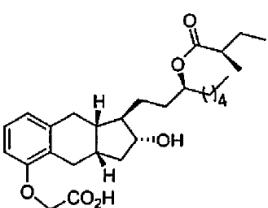
Compuesto Ib-25



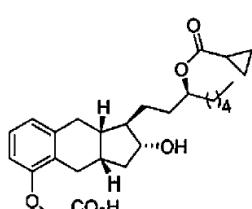
Compuesto Ib-26



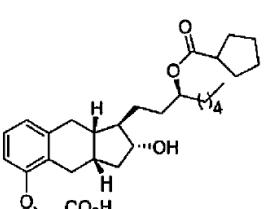
Compuesto Ib-27



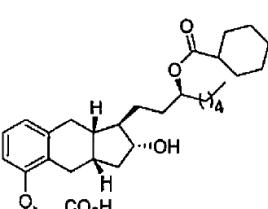
Compuesto Ib-28



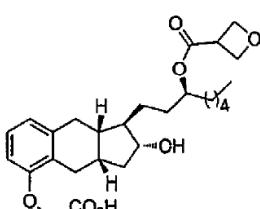
Compuesto Ib-29



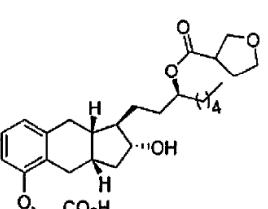
Compuesto Ib-30



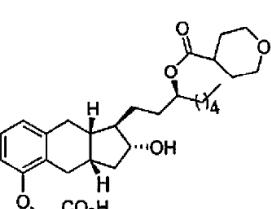
Compuesto Ib-31



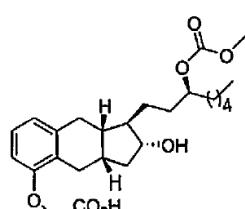
Compuesto Ib-32



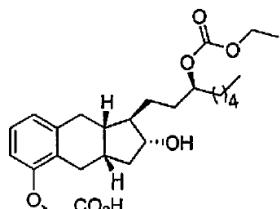
Compuesto Ib-33



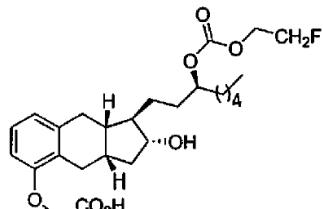
Compuesto Ib-34



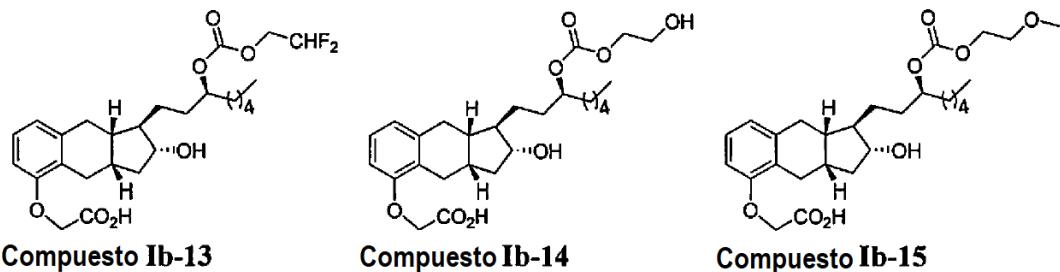
Compuesto Ib-10



Compuesto Ib-11

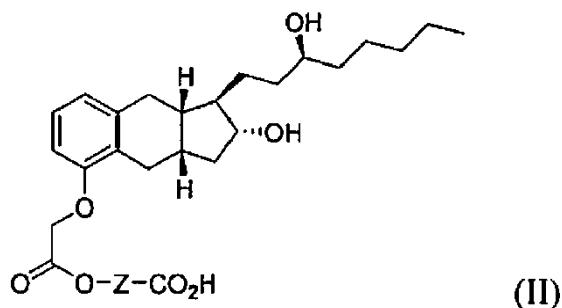


Compuesto Ib-12



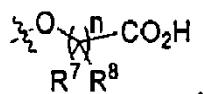
y sales, solvatos, hidratos, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables (incluidos enantiómeros y mezclas racémicas) de los mismos.

- 5 Un derivado de treprostinal puede ser de Fórmula (II):



en donde:

-O-Z-CO₂H es



- 10 -O-heteroalquil-CO₂H, -O-cicilil-CO₂H, -O-CH₂-cicilil-CO₂H, -O-cicilil-CH₂-CO₂H, o -O-CH₂-cicilil-CH₂-CO₂H, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido,

en donde:

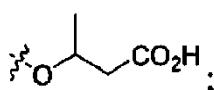
-cicilil- es -cicloalquilo-, -heterocicilil-, -aril- o -heteroaril-;

- 15 R⁷ y R⁸ en cada aparición son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁷ y R⁸ y el átomo de carbono al que están conectados forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆; y

n es un número entero de 1 a 10;

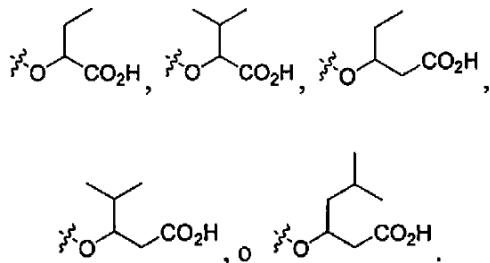
o una sal, solvato, hidrato, clatrato, polimorfo o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que:

-O-Z-CO₂H no es



- 20 y
-O-Z-CO₂H no contiene una unidad estructural de azúcar.
En algunas realizaciones, n es un número entero de 1 a 6, o de 1 a 3. En otras realizaciones, n es un número entero de 3 a 10, o de 3 a 6. En otras realizaciones, cada aparición de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y n es un número entero de 1 a 10, o de 1 a 6, o de 1 a 3.

En determinadas realizaciones, $-O-Z-CO_2H$ no es

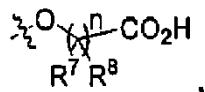


En realizaciones adicionales, cada aparición de R^7 y R^8 es hidrógeno cuando n es 1 o 2.

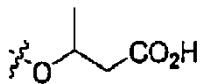
En algunas realizaciones, -O-Z-CO₂H no contiene un grupo -heterociclico- o un grupo -heterociclico- sustituido.

- 5 En realizaciones adicionales, -ciclij- en -O-ciclij-CO₂H, -O-CH₂-ciclij-CO₂H, -O-ciclij-CH₂-CO₂H o -O-CH₂-ciclij-CH₂-CO₂H tampoco es -cicloalquilo-, -cicloalquilo no sustituido- o -cicloalquilo sustituido-. En otras realizaciones, -ciclij- en -O-ciclij-CO₂H, -O-CH₂-ciclij-CO₂H, -O-ciclij-CH₂-CO₂H o -O-CH₂-ciclij-CH₂-CO₂H no es -heterociclijo-, -heterociclijo no sustituido- o -heterociclijo sustituido-. En otras realizaciones más, -ciclij- en -O-ciclij-CO₂H, -O-CH₂-ciclij-CO₂H, -O-ciclij-CH₂-CO₂H o -O-CH₂-ciclij-CH₂-CO₂H tampoco es -arilo-, -arilo no sustituido- o -arilo sustituido-. En otras realizaciones más, -ciclij- en -O-ciclij-CO₂H, -O-CH₂-ciclij-CO₂H, -O-ciclij-CH₂-CO₂H o -O-CH₂-ciclij-CH₂-CO₂H tampoco es -heteroarilo-, -heteroarilo no sustituido- o -heteroarilo sustituido-.

En algunas realizaciones, -O-Z-CO₂H es

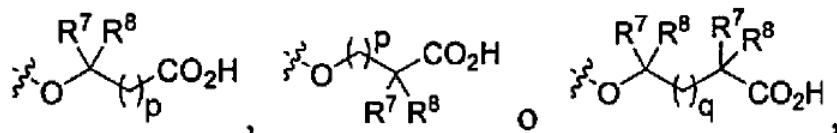


con la condición de que $-O-Z-CO_2H$ no sea

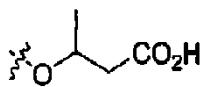


- 15 En determinadas realizaciones, R⁷ y R⁸ en cada aparición son hidrógeno con la sustitución opcional del átomo de carbono adyacente al átomo de oxígeno del éster con un grupo alquilo C₁-C₆, y n es un número entero de 1 a 6 o de 1 a 3. En algunos casos realizaciones, R⁷ y R⁸ en cada aparición son hidrógeno con sustitución opcional del átomo de carbono adyacente al átomo de oxígeno del éster con un grupo alquilo C₁-C₃ (por ejemplo, metilo), y n es un número entero de 1 a 6 o de 1 a 3.

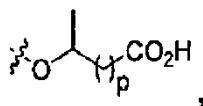
En otras realizaciones, $-\text{O}-\text{Z}-\text{CO}_2\text{H}$ es



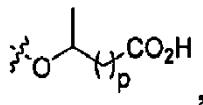
en donde R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente, p es un número entero de 1 a 9, y q es un número entero de 0 a 8, con la condición de que $-O-Z-CO_2H$ no sea



- En determinadas realizaciones, p es un número entero de 1 a 5 o de 1 a 3, y q es un número entero de 0 a 4 o de 0 a 2. En algunas realizaciones, tanto R⁷ como R⁸ son hidrógeno, y p es un número entero de 1 a 5 o de 1 a 3 (o cada aparición de R⁷ y R⁸ es hidrógeno, y q es un número entero de 0 a 4 o de 0 a 2). La divulgación describe específicamente derivados de treprostinil en los que tanto R⁷ como R⁸ son hidrógeno, y p es cada uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9. En realizaciones adicionales, -O-Z-CO₂H es

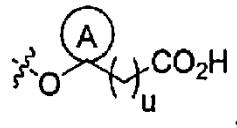


y p es 2, 3, 4 o 5. La divulgación describe específicamente derivados de treprostinil en los que -O-Z-CO₂H es

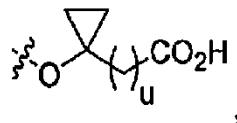


5 y p es cada uno de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9, en donde el estereocentro conectado al grupo metilo puede tener la estereoquímica (R) o la estereoquímica (S) o puede ser racémico en esa posición.

En realizaciones adicionales, -O-Z-CO₂H es



10 en donde el anillo A es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y u es un número entero de 0 a 9. La divulgación describe específicamente derivados de treprostinilo en los que el anillo A es cada uno de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y u es cada uno de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9. En determinadas realizaciones, -OZ-CO₂H es



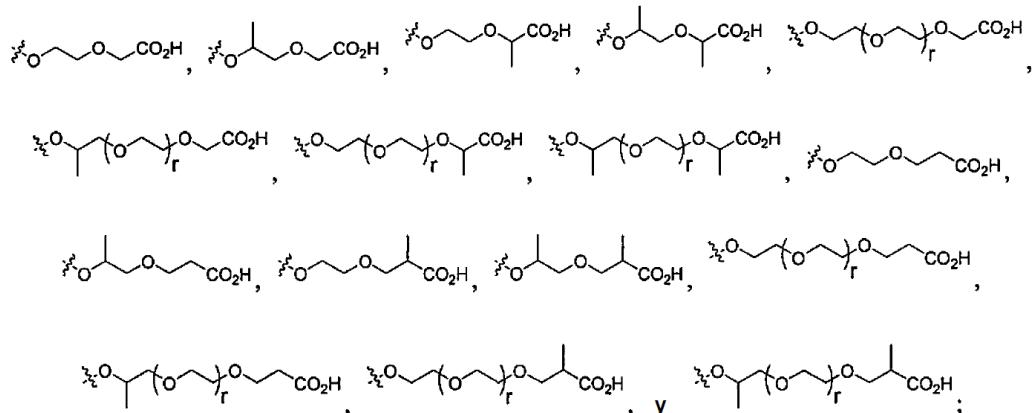
en donde u es un número entero de 0 a 9 o de 0 a 5. De nuevo, la divulgación describe específicamente derivados de treprostinil en los que -O-Z-CO₂H es



15

y u es cada uno de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9.

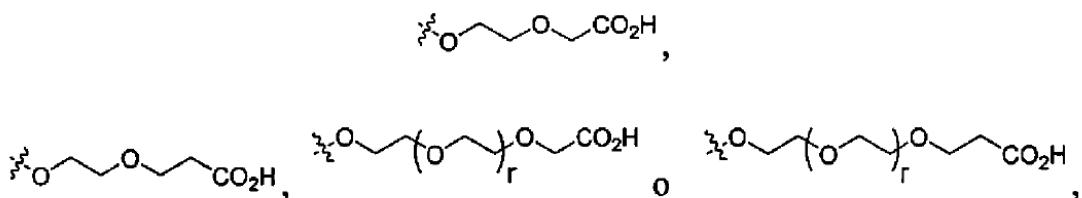
En otras realizaciones, -O-Z-CO₂H es -O-heteroalquil-CO₂H, y -O-heteroalquil-CO₂H se selecciona del grupo que consiste en:



20 en donde r es cada uno de 1, 2 y 3; y

en donde cada unidad estructural que tiene un estereocentro adyacente al átomo de oxígeno conectado al treprostinil, y/o un estereocentro adyacente al grupo carboxilo, independientemente puede tener la estereoquímica (R) o la estereoquímica (S) o puede ser racémica en ese (esos) estereocentro(s). La divulgación describe específicamente

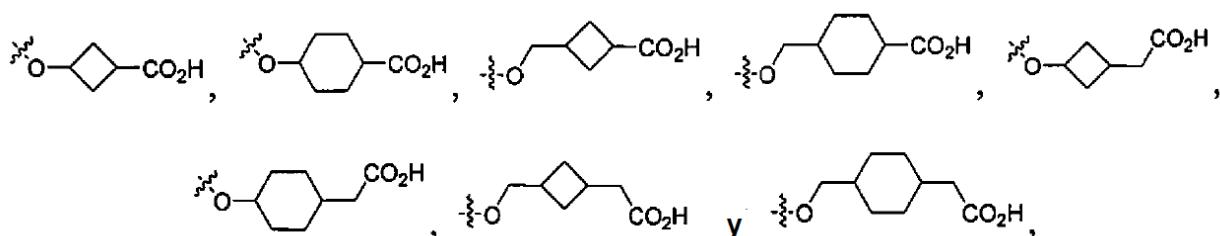
derivados de treprostinal en los que $-O-Z-CO_2H$ es cada una de las unidades estructurales del grupo anterior. En determinadas realizaciones, $-O-Z-CO_2H$ es



en donde r es 1, 2 o 3.

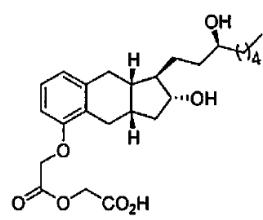
- 5 En realizaciones adicionales, $-OZ-CO_2H$ es $-O\text{-cicloalquil-}CO_2H$, $-O\text{-CH}_2\text{-cicloalquil-}CO_2H$, $-O\text{-cicloalquil-}CH_2\text{-}CO_2H$, u $-O\text{-CH}_2\text{-cicloalquil-}CH_2\text{-}CO_2H$, y para cada una de las unidades estructurales anteriores -cicloalquilo- es:
- 1,2-ciclopropilo (cis o trans); o
 - 1,3-ciclobutilo (cis o trans) o 1,2-ciclobutilo (cis o trans); o
 - 1,3-ciclopentilo (cis o trans) o 1,2-ciclopentilo (cis o trans); o
- 10 1,4-ciclohexilo (cis o trans), 1,3-ciclohexilo (cis o trans) o 1,2-ciclohexilo (cis o trans).

La divulgación describe específicamente los 64 derivados de treprostinal en los que $-O-Z-CO_2H$ es cada una de las unidades estructurales del grupo anterior. En determinadas realizaciones, $-O-Z-CO_2H$ se selecciona del grupo que consiste en:

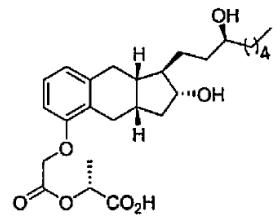


- 15 en donde para cada una de las unidades estructurales los dos grupos del anillo cicloalquilo pueden ser cis o trans entre sí.

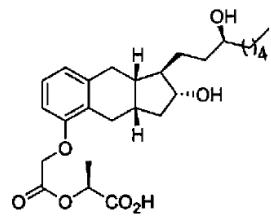
Un derivado de treprostinal de Fórmula (II) se puede seleccionar del grupo que consiste en:



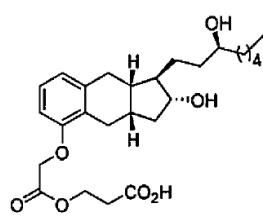
Compuesto II-1



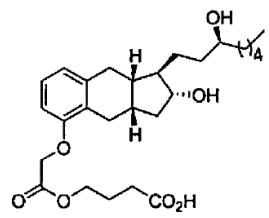
Compuesto II-2



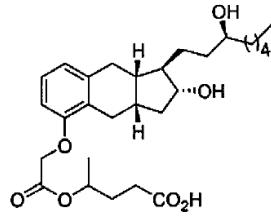
Compuesto II-3



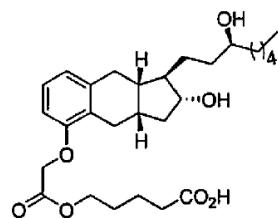
Compuesto II-4



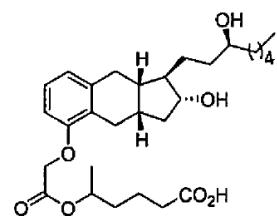
Compuesto II-5



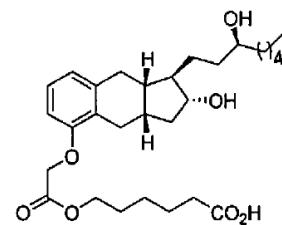
Compuesto II-6



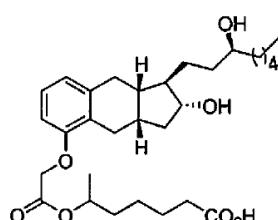
Compuesto II-7



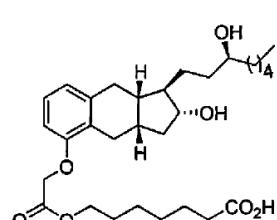
Compuesto II-8



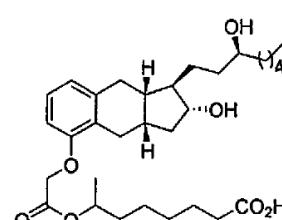
Compuesto II-9



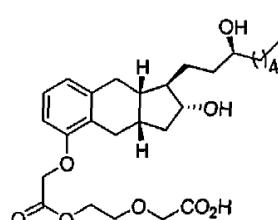
Compuesto II-10



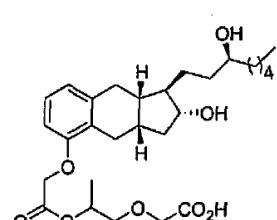
Compuesto II-11



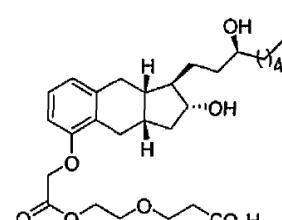
Compuesto II-12



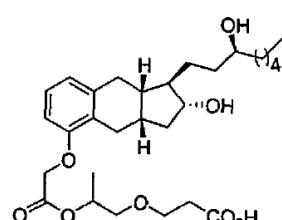
Compuesto II-13



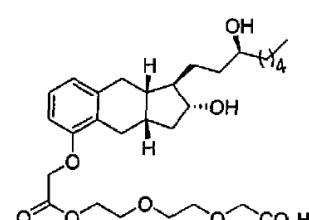
Compuesto II-14



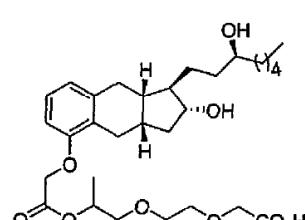
Compuesto II-15



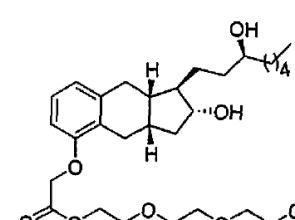
Compuesto II-16



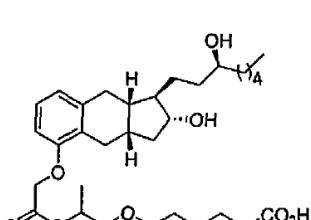
Compuesto II-17



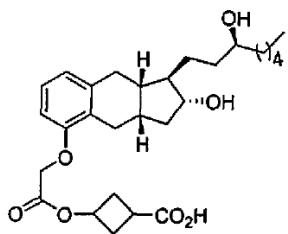
Compuesto II-18



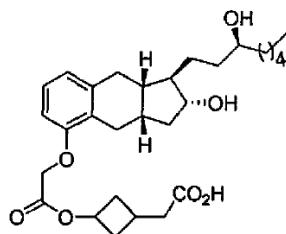
Compuesto II-19



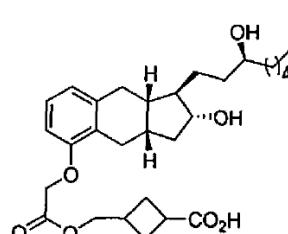
Compuesto II-20



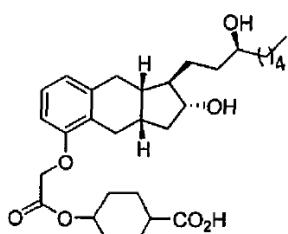
Compuesto II-21



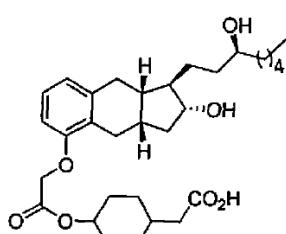
Compuesto II-22



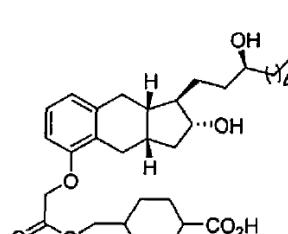
Compuesto II-23



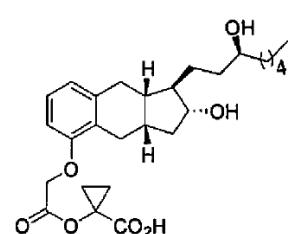
Compuesto II-24



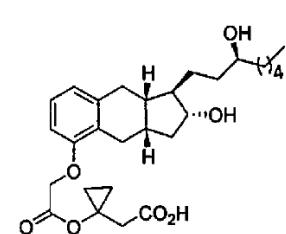
Compuesto II-25



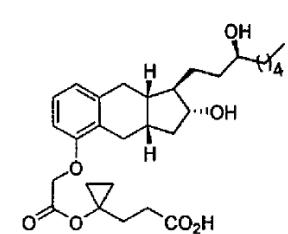
Compuesto II-26



Compuesto II-27



Compuesto II-28



Compuesto II-29

y sales, solvatos, hidratos, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables (incluidos enantiómeros y mezclas racémicas) de los mismos.

Los derivados de treprostinil descritos en el presente documento pueden existir o usarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los derivados de treprostinil tienen un grupo carboxilo y, por tanto, pueden formar una sal de adición con una base. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con, por ejemplo, metales (por ejemplo, metales alcalinos o metales alcalinotérreos) o aminas (por ejemplo, aminas orgánicas). Ejemplos de metales útiles como cationes incluyen, sin limitación, metales alcalinos (por ejemplo, litio, sodio, potasio y cesio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio, calcio y bario), aluminio y zinc. Los cationes metálicos se pueden proporcionar por medio de, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos. Ejemplos no limitantes de aminas orgánicas útiles para formar sales de adición básica incluyen cloroprocaina, colina, ciclohexilamina, dibencilamina, N,N'-dibenciletilen-diamina, diciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, N-etilpiperidina, histidina, isopropilamina, N-metilpropilamina, pirazina, trietilamina, trimetilamina y trometamina.

- 5 Los derivados de treprostinil descritos en el presente documento pueden existir o usarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los derivados de treprostinil tienen un grupo carboxilo y, por tanto, pueden formar una sal de adición con una base. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con, por ejemplo, metales (por ejemplo, metales alcalinos o metales alcalinotérreos) o aminas (por ejemplo, aminas orgánicas). Ejemplos de metales útiles como cationes incluyen, sin limitación, metales alcalinos (por ejemplo, litio, sodio, potasio y cesio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio, calcio y bario), aluminio y zinc. Los cationes metálicos se pueden proporcionar por medio de, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos. Ejemplos no limitantes de aminas orgánicas útiles para formar sales de adición básica incluyen cloroprocaina, colina, ciclohexilamina, dibencilamina, N,N'-dibenciletilen-diamina, diciclohexilamina, dietanolamina, etilendiamina, N-etilpiperidina, histidina, isopropilamina, N-metilpropilamina, pirazina, trietilamina, trimetilamina y trometamina.
- 10 15 Si un compuesto tiene un átomo o un grupo funcional básico (por ejemplo, un átomo de nitrógeno básico), el compuesto puede formar una sal de adición con un ácido. Ejemplos no limitantes de ácidos útiles para formar sales de adición ácida incluyen ácidos minerales (por ejemplo, HCl, HBr, HI, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico) y ácidos orgánicos, como ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético) y ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido etanosulfónico). Las sales farmacéuticamente aceptables se analizan en detalle en *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use*, P. Stahl and C. Wermuth, Eds., Wiley-VCH (2011).IV.
- 20

Compuestos de treprostinil deuterados

Para eliminar sustancias extrañas tales como fármacos, el cuerpo animal expresa una variedad de enzimas, tales como enzimas del citocromo P₄₅₀, esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamino oxidadas, que reaccionan con las sustancias extrañas y las convierten en intermediarios o metabolitos más polares para la excreción renal. Tales reacciones metabólicas pueden implicar la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace carbono-oxígeno (C-O) o un enlace carbono-carbono (C=C) pi. Los metabolitos resultantes pueden ser estables o

inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener propiedades farmacológicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas y perfiles de toxicidad sustancialmente diferentes en comparación con los compuestos originales. Para muchos medicamentos, tales oxidaciones metabólicas pueden ser rápidas y llevar al requerimiento de mayores cantidades de dosis y/o mayores frecuencias de dosificación, lo que puede resultar en mayores efectos secundarios.

5 La presente divulgación proporciona isotopólogos de treprostinal correspondientes a los derivados de treprostinal descritos en el presente documento que están enriquecidos con deuterio (deuterado) en una o más posiciones. En algunas realizaciones, un derivado de treprostinal se deutera en una o más posiciones en la estructura original de treprostinal de modo que cuando el derivado se convierte en treprostinal en vivo, el fármaco original activo resultante se deutera en una o más posiciones.

10 La deuteración de un compuesto de treprostinal en una o más posiciones puede tener uno o más, o todos, de los siguientes beneficios: (1) una vida media más larga; (2) disminución de la cantidad de una dosis y/o disminución del número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado; (3) disminución de la variación entre sujetos en el nivel en sangre o plasma del fármaco original; (4) mayor eficacia; (5) efectos secundarios reducidos debido a la cantidad disminuida del fármaco original administrado y/o la producción disminuida de metabolitos nocivos; y (6) aumento de la 15 dosis máxima tolerada.

20 El hidrógeno se puede sustituir por deuterio en una o más, o en todas, las posiciones disponibles en un compuesto de treprostinal (Trp), incluyendo una o más, o en todas, las posiciones disponibles en el anillo de fenilo de Trp, el anillo ciclohexilo de Trp, el anillo ciclopentilo de Trp, la cadena octilo de Trp, o el grupo ácido hidroxiacético de Trp, o cualquier combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, un derivado de treprostinal se deutera en una o más, o en todas, las posiciones disponibles en el anillo ciclohexilo de Trp y/o el grupo ácido hidroxiacético de Trp. En algunas realizaciones, al menos una de las posiciones disponibles tiene un enriquecimiento en deuterio de al menos 25 aproximadamente 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95% o 98%. En determinadas realizaciones, al menos una de las posiciones disponibles tiene un enriquecimiento en deuterio de al menos aproximadamente 90%, 95% o 98%.

25 En realizaciones adicionales, cada posición en un derivado de treprostinal enriquecido con deuterio (o deuterado) tiene independientemente un enriquecimiento en deuterio de al menos aproximadamente 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95% o 98%. En determinadas realizaciones, cada posición enriquecida con deuterio tiene independientemente un enriquecimiento en deuterio de al menos aproximadamente 90%, 95% o 98%.

30 Los derivados de treprostinal deuterados también pueden contener isótopos menos prevalentes para otros elementos, incluyendo, sin limitación, ¹³C o ¹⁴C para carbono y ¹⁷O o ¹⁸O para oxígeno.

35 El término "enriquecimiento en deuterio" se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en lugar de hidrógeno. Por ejemplo, un enriquecimiento del 10% en deuterio en una posición determinada significa que el 10% de las moléculas de una muestra determinada contienen deuterio en esa posición. Debido a que la distribución natural del deuterio es de aproximadamente 0.0156%, el enriquecimiento en deuterio en cualquier posición de una molécula sintetizada utilizando materiales de partida o reactivos no enriquecidos con deuterio es de 40 aproximadamente 0.0156%. El enriquecimiento en deuterio se puede determinar usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto en la técnica, que incluyen espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

45 El término "es deuterio" o "está deuterado", cuando se usa para describir una posición dada en una molécula, o el símbolo "D", cuando se usa para representar un elemento en una posición dada en un dibujo de una estructura molecular, significa que la posición especificada está enriquecida con deuterio por encima de la distribución natural del deuterio. En algunas realizaciones, el enriquecimiento en deuterio es al menos aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% o 99% (por ejemplo, al menos alrededor del 50%) de deuterio en la posición especificada. En determinadas realizaciones, el enriquecimiento en deuterio es al menos aproximadamente 90%, 95% o 98% de deuterio en la posición especificada.

45 V. Composiciones farmacéuticas

Realizaciones adicionales de la divulgación se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más derivados de treprostinal descritos en este documento, o una sal, solvato, hidrato, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones pueden contener opcionalmente un agente terapéutico adicional.

50 Los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen sustancias, materiales y vehículos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos no limitantes de excipientes incluyen rellenos líquidos y sólidos, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, tensioactivos, agentes dispersantes, agentes desintegrandes, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, espesantes, disolventes, agentes isotónicos, tampones, ajustadores de pH, agentes retardadores de la absorción, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, estabilizantes, conservantes, antioxidantes, agentes antimicrobianos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, adyuvantes, materiales encapsulantes y materiales de revestimiento. El uso de tales excipientes en formulaciones farmacéuticas es conocido en la técnica. Por ejemplo, los vehículos y portadores convencionales incluyen, entre otros, aceites (por ejemplo, aceites vegetales, como aceite de sésamo), disolventes acuosos (por ejemplo, solución salina y

- solución salina regulada con fosfato [PBS]) y disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido [DMSO] y alcoholes [como etanol y glicerol]). Excepto en la medida en que cualquier excipiente o vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo (para propósitos del contenido de una composición farmacéutica, el término "ingrediente activo" abarca un profármaco), la divulgación abarca el uso de excipientes y vehículos convencionales en formulaciones que contienen derivados de treprostinil. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, Lippincott Williams & Wilkins (Filadelfia, Pensilvania [2005]); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed., Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association (2005); Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Ed., Ash and Ash, Eds., Gower Publishing Co. (2007); y Pharmaceutical Pre-formulation and Formulation, Gibson, Ed., CRC Press LLC (Boca Raton, Florida [2004]).
- La formulación adecuada puede depender de varios factores, tales como la vía de administración elegida. Las posibles vías de administración de composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de treprostinil incluyen, sin limitación, oral, parenteral (que incluye intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravascular, intravenosa, intraarterial, intramedular e intratecal), intracavitaria, intraperitoneal y tópica (incluyendo dérmica/epicutánea, transdérmica, mucosa), transmucoso, intransal [por ejemplo, mediante spray nasal o gota], intraocular [por ejemplo, mediante colirio], pulmonar [por ejemplo, por inhalación], bucal, sublingual, rectal y vaginal). Se pueden diseñar formulaciones tópicas para producir un efecto terapéutico local o sistémico.
- Como ejemplo, las formulaciones de derivados de treprostinil adecuadas para la administración oral pueden presentarse como, por ejemplo, cápsulas (incluidas cápsulas de ajuste rápido y cápsulas blandas), sellos o comprimidos; como polvos o gránulos; o en forma de bolos, electuários o pastas. Por ejemplo, las cápsulas de ajuste rápido pueden contener un derivado de treprostinil mezclado con, por ejemplo, un relleno (por ejemplo, lactosa), un aglutinante (por ejemplo, un almidón) y un lubricante (por ejemplo, talco o estearato de magnesio) y, opcionalmente, un estabilizador. Para las cápsulas blandas, se puede disolver o suspender un derivado de treprostinil en un líquido adecuado (por ejemplo, un aceite graso, parafina líquida o polietilenglicol líquido) y se puede añadir un estabilizador.
- Las composiciones para administración oral también se pueden formular como soluciones o suspensiones en un líquido acuoso y/o un líquido no acuoso, o como emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. El polvo o los gránulos dispersables de un derivado de treprostinil se pueden mezclar con cualquier combinación adecuada de un líquido acuoso, un disolvente orgánico y/o un aceite y cualquier excipiente adecuado (por ejemplo, cualquier combinación de un agente dispersante, un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante y/o un conservante) para formar una solución, suspensión o emulsión.
- Los derivados de treprostinil también se pueden formular para administración parenteral mediante inyección o infusión para evitar la absorción gastrointestinal y el metabolismo de primer paso. Una vía parenteral ejemplar es la intravenosa. Las ventajas adicionales de la administración intravenosa incluyen la administración directa de un agente terapéutico en la circulación sistémica para lograr un efecto sistémico rápido y la capacidad de administrar el agente de forma continua y/o en un gran volumen si se desea. Las formulaciones para inyección o infusión pueden estar en forma de, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener excipientes tales como agentes de suspensión, agentes dispersantes y/o agentes estabilizantes. Por ejemplo, las soluciones inyectables estériles acuosas o no acuosas (por ejemplo, oleosas) pueden contener un derivado de treprostinil junto con excipientes tales como un antioxidante, un regulador, un bacteriostático y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del sujeto. Las suspensiones estériles acuosas o no acuosas pueden contener un derivado de treprostinil junto con excipientes tales como un agente de suspensión y un agente espesante y, opcionalmente, un estabilizador y un agente que aumenta la solubilidad del derivado de treprostinil para permitir la preparación de una solución o suspensión más concentrada. Como otro ejemplo, una solución acuosa estéril para inyección o infusión (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) puede contener un derivado de treprostinil, cloruro de sodio, un agente regulador (por ejemplo, citrato de sodio), un conservante (por ejemplo, meta-cresol) y, opcionalmente una base (por ejemplo, NaOH) y/o un ácido (por ejemplo, HCl) para ajustar el pH.
- En algunas realizaciones, una forma de dosificación tópica de un derivado de treprostinil se formula como una tableta o píldora bucal o sublingual. Las ventajas de una tableta o píldora bucal o sublingual incluyen evitar la absorción gastrointestinal y el metabolismo de primer paso, y una rápida absorción en la circulación sistémica. Puede diseñarse una tableta o píldora bucal o sublingual para proporcionar una liberación más rápida del derivado de treprostinil para una absorción más rápida del mismo en la circulación sistémica. Además de una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de treprostinil, la tableta o píldora bucal o sublingual puede contener excipientes adecuados, que incluyen, sin limitación, cualquier combinación de cargas y diluyentes (por ejemplo, manitol y sorbitol), agentes aglutinantes (por ejemplo, carbonato de sodio), agentes humectantes (por ejemplo, carbonato de sodio), desintegrantes (por ejemplo, crospovidona y croscarmelosa de sodio), lubricantes (por ejemplo, dióxido de silicio [incluyendo dióxido de silicio coloidal] y estearilfumarato de sodio), estabilizadores (por ejemplo, bicarbonato de sodio), agentes aromatizantes (por ejemplo, sabor a menta verde), agentes edulcorantes (por ejemplo, sucralosa) y agentes colorantes (por ejemplo, óxido de hierro amarillo).
- Además, se pueden formular derivados de treprostinil para administración intransal. La administración intransal evita la absorción gastrointestinal y el metabolismo de primer paso. Una formulación intransal puede comprender un derivado de treprostinil junto con excipientes, como un potenciador de la solubilidad (por ejemplo, propilenglicol), un humectante (por ejemplo, manitol o sorbitol), un regulador y agua, y opcionalmente un conservante (por ejemplo,

cloruro de benzalconio), un agente mucoadhesivo (por ejemplo, hidroxietilcelulosa) y/o un potenciador de la penetración.

- Además, los derivados de treprostinil se pueden formular para su administración por inhalación oral. Las ventajas de la administración por inhalación incluyen evitar el metabolismo de primer paso y la capacidad de adaptarse a la liberación rápida del agente terapéutico a través de la membrana mucosa del tracto respiratorio, o una deposición más selectiva del agente en los pulmones con menos efectos secundarios sistémicos. En determinadas realizaciones, una solución acuosa estéril para inhalación oral contiene un derivado de treprostinil, cloruro de sodio, un agente regulador (por ejemplo, citrato de sodio), opcionalmente un conservante (por ejemplo, meta-cresol) y opcionalmente una base (por ejemplo, NaOH) y/o un ácido (por ejemplo, HCl) para ajustar el pH.
- 5 Para una liberación retardada o sostenida de un derivado de treprostinil, se puede formular una composición como, por ejemplo, un depósito que puede implantarse o inyectarse en un sujeto, por ejemplo, por vía intramuscular o subcutánea. Puede diseñarse una formulación de depósito para administrar el derivado de treprostinil durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 1.5 meses, 2 meses o más. Por ejemplo, se puede formular un derivado de treprostinil con un material polimérico (por ejemplo, polietilenglicol [PEG], ácido poliláctico [PLA] o ácido poliglicólico [PGA], o un copolímero del mismo [por ejemplo, PLGA]), un material hidrófobo (por ejemplo, como una emulsión en un aceite) y/o una resina de intercambio iónico, o como un derivado escasamente soluble (por ejemplo, una sal escasamente soluble). Como ejemplo ilustrativo, se puede incorporar o incrustar un derivado de treprostinilo en micropartículas de liberación sostenida compuestas de PLGA y formular como depósito mensual.
- 10 También se puede contener o dispersar un derivado de treprostinil en un material de matriz. El material de la matriz puede comprender un polímero (por ejemplo, etileno-acetato de vinilo) y controla la liberación del compuesto controlando la disolución y/o difusión del compuesto desde, por ejemplo, un depósito, y puede mejorar la estabilidad del compuesto mientras está contenido en el depósito. Dicho "sistema de liberación" se puede configurar como un parche transdérmico o transmucoso y puede contener un excipiente que puede acelerar la liberación del compuesto, 15 como un material hinchable con agua (por ejemplo, un hidrogel) que ayuda a expulsar el compuesto del depósito. Las patentes de los Estados Unidos Nos 4,144,317 y 5,797,898 describen ejemplos de tal sistema de liberación.
- 20 El sistema de liberación puede proporcionar un perfil de liberación modulado temporalmente (por ejemplo, liberación pulsátil) cuando se desea una variación en el tiempo de los niveles plasmáticos, o un perfil de liberación más continuo o consistente cuando se desea un nivel plasmático constante. La liberación pulsátil se puede lograr desde un depósito individual o desde una pluralidad de depósitos. Por ejemplo, cuando cada depósito proporciona un pulso único, se logran pulsos múltiples (liberación "pulsátil") escalonando temporalmente la liberación de pulso único de cada uno de los depósitos múltiples. Alternativamente, se pueden lograr múltiples pulsos desde un solo depósito incorporando varias capas de un sistema de liberación y otros materiales en un solo depósito. La liberación continua se puede lograr mediante la incorporación de un sistema de liberación que degrada, disuelve o permite la difusión de un compuesto a través del mismo durante un período de tiempo prolongado. Además, la liberación continua puede aproximarse liberando varios pulsos de un compuesto en rápida sucesión (liberación "digital"). Se puede usar un sistema de liberación activa solo o junto con un sistema de liberación pasiva, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,797,898.
- 25 Las composiciones farmacéuticas pueden fabricarse de cualquier manera adecuada conocida en la técnica, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, suspensión, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.
- 30 Las composiciones se pueden presentar en forma de dosis unitaria como una dosis única en donde todos los ingredientes activos e inactivos se combinan en un sistema adecuado, y no es necesario mezclar los componentes para formar la composición que se va a administrar. La forma de dosificación unitaria puede contener una dosis eficaz, 35 o una fracción apropiada de la misma, de un derivado de treprostinil. Un ejemplo representativo de una forma de dosificación unitaria es una tableta, cápsula o píldora para absorción oral.
- 35 Alternativamente, las composiciones se pueden presentar como un kit, en donde el ingrediente activo, excipientes y vehículos (por ejemplo, disolventes) se proporcionan en dos o más recipientes separados (por ejemplo, ampollas, viales, tubos, botellas o jeringas) y necesarios para ser combinados con el fin de formar la composición que se va a administrar. El kit puede contener instrucciones para almacenar, preparar y administrar la composición (por ejemplo, una solución para inyectar por vía intravenosa).
- 40 En algunas realizaciones, un kit contiene un derivado de treprostinil o una sal, solvato, hidrato, clatrato o polimero farmacéuticamente aceptable del mismo, e instrucciones para administrar el compuesto para tratar una condición que responde al tratamiento con treprostinil (por ejemplo, hipertensión pulmonar, tal como como hipertensión arterial pulmonar). En determinadas realizaciones, el compuesto está contenido o incorporado en, o proporcionado por, un dispositivo o sistema configurado para la administración transdérmica del compuesto (por ejemplo, un parche transdérmico).

VI. Composiciones tópicas, incluidos los sistemas de administración transdérmica

Las formulaciones tópicas para la aplicación a la piel o las mucosas pueden ser útiles para la administración transdérmica o transmucosa de un agente terapéutico en la sangre para distribución sistémica. Las ventajas de la administración tópica pueden incluir la elusión de la absorción gastrointestinal y el metabolismo de primer paso, la administración de un agente terapéutico con una vida media corta y una biodisponibilidad oral baja, una liberación más controlada y sostenida del agente terapéutico, un perfil de administración o dosificación plasmática más uniforme del agente terapéutico, dosificación menos frecuente del agente terapéutico, mínima o nula invasividad, facilidad de autoadministración y mayor cumplimiento por parte del paciente. Para propósitos del contenido de una composición farmacéutica, el término "agente terapéutico" o "fármaco" abarca un profármaco.

En general y además de la divulgación sobre formulaciones tópicas descritas en otra parte de este documento, las 5 composiciones adecuadas para la administración tópica incluyen, sin limitación, preparaciones líquidas o semilíquidas tales como aerosoles, geles, linimentos, lociones, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como como cremas, espumas, ungüentos y pastas, y soluciones o suspensiones como gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, gotas para la nariz y gotas para los oídos).. En algunas realizaciones, una composición tópica comprende un agente 10 terapéutico disuelto, disperso o suspendido en un vehículo. El vehículo puede estar en forma de, por ejemplo, una solución, una suspensión, una emulsión, un ungüento o una base de gel, y puede contener, por ejemplo, vaselina, lanolina, una cera (por ejemplo, cera de abeja), aceite mineral, un alcohol de cadena larga, polietilenglicol o polipropilenglicol, un diluyente (por ejemplo, agua y/o un alcohol [por ejemplo, etanol o propilenglicol]), un emulsionante, un estabilizador o un agente espesante, o cualquier combinación de los mismos. Una composición 15 tópica puede incluir, o una formulación tópica puede administrarse por medio de, por ejemplo, un dispositivo de administración transdérmico o transmucoso, tal como un parche transdérmico, un parche de microagujas o un dispositivo de iontoporesis. Una composición tópica puede administrar un fármaco por vía transdérmica o transmucosa 20 a través de un gradiente de concentración (con o sin el uso de un potenciador de permeación químico) o un mecanismo activo (por ejemplo, iontoporesis o microagujas).

En algunas realizaciones, los derivados de treprostinal descritos en este documento se administran por vía 25 transdérmica. En determinadas realizaciones, la composición tópica (por ejemplo, sistema de administración transdérmica) comprende un potenciador de la permeación química (por ejemplo, un tensioactivo [por ejemplo, lauril sulfato de sodio], opcionalmente en combinación con un compuesto aromático [por ejemplo, fenilpiperazina]) que facilita el transporte de un derivado de treprostinal a través de la piel hacia la circulación sistémica. En realizaciones adicionales, los derivados de treprostinal se administran mediante un parche transdérmico. En determinadas 30 realizaciones, un parche transdérmico comprende una capa o membrana de respaldo impermeable, un depósito de fármaco, una membrana semipermeable que puede servir como barrera de difusión que limita o controla la velocidad y una capa adhesiva que entra en contacto con la piel. La membrana semipermeable puede estar compuesta, por ejemplo, de un material polimérico adecuado (por ejemplo, nitrato o acetato de celulosa, poliisobuteno, polipropileno, acetato de polivinilo o un policarbonato). Los sistemas de administración de fármacos transdérmicos, incluidos los 35 parches, pueden diseñarse para proporcionar una liberación controlada y prolongada de un fármaco hasta, por ejemplo, aproximadamente 1 semana o más. WO 1993/003696 y Patente de los Estados Unidos No. 3,598,122; 4,144,317; 4,201,211; 4,262,003 y 4,379,454 describen varios sistemas de administración de fármacos transdérmicos, incluidos parches, que pueden administrar una cantidad controlada de un fármaco durante un período de tiempo 40 prolongado que varía desde varias horas hasta varios días. Dichos sistemas pueden adaptarse para el suministro transdérmico de derivados de treprostinal.

VII. Usos terapéuticos de los derivados de treprostinal

Los derivados de treprostinal descritos en el presente documento se pueden convertir en treprostinal en vivo y, por tanto, pueden actuar como profármacos de treprostinal. En algunas realizaciones, los derivados de treprostinal se convierten en treprostinal lentamente y en un grado insustancial (por ejemplo, menos de aproximadamente 30%, 20%, 10% o 5% de conversión) en la sangre o la piel (si se administra, por ejemplo, por vía transdérmica), y se convierten 45 en treprostinal rápida y sustancialmente por completo (por ejemplo, al menos aproximadamente 70%, 80%, 90% o 95% de conversión) en el hígado. En otras realizaciones, los derivados de treprostinal se convierten en treprostinal en una extensión sustancial (por ejemplo, al menos aproximadamente 30%, 40%, 50% o 60% de conversión), o sustancialmente completamente (por ejemplo, al menos aproximadamente 70%, 80%, 90% o 95% de conversión), en sangre. En otras realizaciones más, los derivados de treprostinal se administran por vía transdérmica, se convierten en treprostinal hasta cierto punto (por ejemplo, menos de aproximadamente 30%, 20% o 10% de conversión) en la piel y no causan una cantidad significativa de efectos secundarios en el área de administración, como irritación. En realizaciones adicionales, los derivados de treprostinal son al menos aproximadamente 50 veces, 100 veces, 500 veces 50 o 1000 veces (por ejemplo, al menos aproximadamente 100 veces) menos efectivos para agonizar el receptor de prostaciclinas que el treprostinal.

El treprostinal, un análogo de prostaciclinas (prostaglandina I₂), tiene una variedad de efectos similares a prostaciclinas. Por ejemplo, el treprostinal puede promover la vasodilatación, inhibir la activación y agregación plaquetaria, inhibir la formación de trombos, estimular la trombólisis, inhibir la aterogénesis, inhibir la proliferación celular, inhibir la angiogénesis, promover la remodelación de la membrana de las células endoteliales, reducir la inflamación y proporcionar citoprotección. Como profármacos de treprostinal, los derivados de treprostinal descritos en el presente documento se pueden usar para tratar una amplia variedad de condiciones, que incluyen, sin limitación: hipertensión pulmonar, hipertensión portopulmonar, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedades isquémicas

(por ejemplo, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad vascular [incluida la enfermedad arterial periférica], isquemia de una extremidad, fenómeno de Raynaud [incluida la enfermedad de Raynaud y el síndrome de Raynaud], esclerodermia [incluida la esclerosis sistémica] e insuficiencia renal), úlceras isquémicas (por ejemplo, úlceras digitales), enfermedad cardiovascular (por ejemplo, enfermedad de las arterias coronarias), insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva), condiciones que requieren anticoagulación (por ejemplo, postinfarto de miocardio y poscirugía cardíaca), aterogénesis (por ejemplo, atherosclerosis), microangiopatía trombótica, oclusión de venas (por ejemplo, oclusión de la vena central de la retina), hipertensión (por ejemplo, preeclampsia), vasculopatía diabética, circulación extracorpórea, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] y psoriasis), reproducción y parto, condiciones de crecimiento celular no regulado (por ejemplo, tumores y cánceres), preservación de células/tejidos y otras áreas terapéuticas en donde el tratamiento con prostaciclin o treprostínil puede proporcionar beneficio.

En algunas realizaciones, uno o más derivados de treprostínil, o sales, solvatos, hidratos, clatratos o polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, se usan para tratar una condición que responde a prostaciclin o treprostínil seleccionada del grupo que consiste en hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, 15 asma, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente grave, aterogénesis (por ejemplo, atherosclerosis), lesiones isquémicas (por ejemplo, lesiones isquémicas periféricas en la piel, como las causadas por la enfermedad de Buerger, fenómeno de Raynaud, enfermedad de Raynaud enfermedad, esclerodermia y esclerosis sistémica), isquemia crítica de miembros, úlceras neuropáticas del pie (por ejemplo, úlcera neuropática diabética del pie), disfunción e insuficiencia renal, inmunosupresión, trastornos proliferativos (por ejemplo, tumores y 20 cánceres, como los de cabeza y cuello, cerebro, pulmón, hígado, riñón, páncreas, tracto gastrointestinal (por ejemplo, colon], próstata y mama) y dolor asociado atado con cada una de las condiciones anteriores.

Se puede usar un derivado de treprostínil junto con un agente terapéutico adicional para tratar cualquier condición que responda al tratamiento con prostaciclin o treprostínil. Como ejemplo no limitante, para tratar un trastorno vascular (por ejemplo, cardiovascular), se puede usar un derivado de treprostínil en combinación con un terapéutico vascular (por ejemplo, cardiovascular), como un agente antiplaquetario, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un bloqueador de 25 los canales de calcio o un antagonista endotelial, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los derivados de treprostínil descritos en este documento se usan para tratar la hipertensión pulmonar. Un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un agente vasoactivo, un diurético, un anticoagulante o un glucósido cardíaco, o cualquier combinación de los mismos) puede administrarse opcionalmente para tratar la 30 hipertensión pulmonar. En determinadas realizaciones, la hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.

La hipertensión pulmonar es un aumento de la presión sanguínea en la vasculatura pulmonar, que incluye la arteria pulmonar, la vena pulmonar y los capilares pulmonares. Por tanto, la hipertensión pulmonar abarca la hipertensión arterial pulmonar (PAH) y la hipertensión venosa pulmonar (PVH) (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva). En términos más generales, la hipertensión pulmonar abarca:

35 Grupo I de la OMS: hipertensión arterial pulmonar, incluida la HAP idiopática, HAP hereditaria (por ejemplo, BMPR2, ALK1 y endoglinina [con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria]), HAP inducida por fármacos y toxinas, HAP asociada con diversas condiciones (por ejemplo, enfermedad del tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita, esquistosomiasis y anemia hemolítica crónica [por ejemplo, enfermedad de células falciformes]), hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y 40 hemangiomatosis capilar pulmonar (PCH);

Grupo II de la OMS: hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda, incluida disfunción sistólica, disfunción diastólica y valvulopatía cardiaca;

45 Grupo III de la OMS: hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia, incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo, trastornos respiratorios del sueño, trastornos de hipoventilación alveolar, exposición crónica a altitud elevada y anomalías del desarrollo;

Grupo IV de la OMS: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC); y

50 Grupo V de la OMS: hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales poco claros, incluidas enfermedades hematológicas (por ejemplo, enfermedad mieloproliferativa y esplenectomía), enfermedades sistémicas (por ejemplo, sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioliomatosis, neurofibromatosis y vasculitis), enfermedades metabólicas por almacenamiento (por ejemplo, glucógeno), enfermedad de Gaucher y enfermedades de la tiroídes y otras causas (por ejemplo, obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante e insuficiencia renal crónica en diálisis).

55 La cantidad terapéuticamente efectiva y la frecuencia de administración de un derivado de treprostínil para tratar, por ejemplo, la hipertensión pulmonar puede depender de varios factores, incluido el tipo de hipertensión pulmonar, la gravedad de la condición, el modo de administración, la edad, el peso del cuerpo, salud general, sexo y dieta del sujeto, y la respuesta del sujeto al tratamiento, y puede ser determinado por el médico tratante. En determinadas realizaciones, la dosis eficaz de un derivado de treprostínil por día es aproximadamente 0.1-100 mg, 0.1-50 mg, 0.5-

50 mg, 0.5-25 mg, 0.5-10 mg, 1-10 mg o 1-5 mg, o según lo considere apropiado el médico tratante, que puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas. En realizaciones adicionales, la dosis efectiva de un derivado de treprostinal por día es aproximadamente 0.001-2 mg/kg, 0.005-1 mg/kg, 0.01-0.5 mg/kg o 0.01-0.1 mg/kg de peso corporal, o según se considere apropiado por el médico tratante.

- 5 En algunas realizaciones, se administra un derivado de treprostinal, en una sola dosis o en múltiples dosis, diariamente (incluyendo una, dos, tres o más veces al día), cada dos días, cada tres días, semanalmente, cada 2 semanas, cada 3 semanas, mensualmente, cada 6 semanas, cada 2 meses o cada 3 meses, o según lo considere apropiado el médico tratante. En determinadas realizaciones, se administra un derivado de treprostinal durante un período de al menos aproximadamente 1 semana, 2 semanas o 3 semanas. En realizaciones adicionales, se administra un derivado de treprostinal bajo un régimen de dosificación crónica. En determinadas realizaciones, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de treprostinal durante un período de al menos aproximadamente 1 mes, 1.5 meses, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 1 año o más.

10 Se puede administrar un derivado de treprostinal mediante cualquier ruta adecuada. Las posibles vías de administración de un derivado de treprostinal incluyen, sin limitación, oral, parenteral (incluyendo intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravascular, intravenosa, intraarterial, intramedular e intratecal), intracavitaria, intraperitoneal y tópica (incluyendo dérmica/epicutánea, transdérmica, mucosa, transmucosa), intranasal [por ejemplo, mediante spray nasal o gota], intraocular [por ejemplo, mediante gotas para los ojos], pulmonar [por ejemplo, por inhalación], bucal, sublingual, rectal y vaginal). En algunas realizaciones, un derivado de treprostinal se administra por vía tópica (por ejemplo, por vía dérmica, transdérmica, mucosa, transmucosa, intranasal, pulmonar [por ejemplo, por inhalación] o sublingual). En determinadas realizaciones, se administra un derivado de treprostinal por vía transdérmica (por ejemplo, mediante un parche transdérmico). En otras realizaciones, se administra un derivado de treprostinal por inhalación (por ejemplo, inhalación oral). En otras realizaciones, se administra por vía oral un derivado de treprostinal. En realizaciones adicionales, se administra un derivado de treprostinal por vía parenteral (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa, incluso mediante inyección o infusión).

- 15 20 25 30 En algunas realizaciones, se usa un derivado de treprostinal para tratar HAP. En determinadas realizaciones, el derivado de treprostinal se administra por vía transdérmica, por ejemplo, mediante un parche transdérmico. En realizaciones adicionales, se administra un agente terapéutico adicional en combinación con el derivado de treprostinal para tratar la HAP. El agente terapéutico adicional puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente a (antes o después) de la administración del derivado de treprostinal. Si se administra al mismo tiempo que el derivado de treprostinal, el agente terapéutico adicional puede estar contenido en la misma composición que el derivado de treprostinal o en composiciones separadas.

35 En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional para el tratamiento de la HAP se selecciona del grupo que consta de:

40 agentes vasoactivos (por ejemplo, vasodilatadores), que incluyen, entre otros, prostaglandinas y prostanoïdes (por ejemplo, prostaciclina [prostaglandina I₂] y sus análogos, como beraprost, cicaprost e iloprost), otros agonistas del receptor de prostaciclina (por ejemplo, selexipag y ACT-333679 [MRE-269]), bloqueadores de los canales de calcio (CCB) (por ejemplo, CCB de tipo dihidropiridina [por ejemplo, amlodipina y nifedipina] y CCB no dihidropiridínicos [por ejemplo, diltiazem]), antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, ET_A y/o ET_B) (por ejemplo, ambrisentan, bosentan, sitaxentan y Actelion-1), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) (por ejemplo, avanafil, benzamidenafilo, dinafilo, Idenafilo, mirodenafilo, sildenafilo, tadalafilo, udenafilo, vardenafilo, dipiridamol, icariina, papaverina, porpentofilina, zaprinast y T-1032), activadores de guanilato ciclase soluble (por ejemplo, cinaciguat y riociguat) y análogos, derivados y sales de los mismos;

45 diuréticos, incluidos, entre otros, diuréticos tiazídicos (por ejemplo, bendroflumetiazida, clorotiazida, epitizida e hidroclorotiazida), diuréticos similares a tiazidas (por ejemplo, clortalidona, indapamida y metolazona) y análogos, derivados y sales de los mismos;

50 anticoagulantes, incluidos, entre otros, antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, acenocumarol, atromentina, cumarina, fenindiona, fenprocumón y warfarina), inhibidores directos de la trombina (por ejemplo, argatroban, dabigatrán, hirudina, lepirudina y bivalirudina), inhibidores directos del factor Xa (por ejemplo, apixaban, betrixabán, darexabán, edoxabán, eribaxabán, letaxabán y rivaroxabán), heparina y sus derivados (por ejemplo, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux e idraparinux), otros (por ejemplo, antitrombina, batroxobina y hementina), y análogos, derivados y sales de los mismos; y

otros tipos de agentes terapéuticos, incluidos, entre otros, glucósidos cardíacos (por ejemplo, digoxina, acetildigoxina y digoxigenina) y oxigenoterapia.

VIII. Síntesis de derivados de treprostinal

55 Se puede preparar un derivado de treprostinal (Trp) de Fórmula (I) en donde R² es hidrógeno y -OR¹ se deriva haciendo reaccionar un compuesto Trp adecuadamente protegido en el grupo octil hidroxilo y el grupo carboxilo (por ejemplo, el compuesto C en los Ejemplos) con, por ejemplo, un ácido carboxílico en presencia de un agente de activación (por ejemplo, EDC, DCC, DIC, BOP-Cl, reactivo BOP, HATU, HBTU o CDI), o con un compuesto de carbonilo activado

5 preparado previamente (por ejemplo, un cloruro de ácido). La reacción de acoplamiento puede incluir opcionalmente un aditivo (por ejemplo, DMAP, HO₂NH, HOBT o HOAT) que acelera la reacción, y también puede incluir opcionalmente una base nucleófila o no nucleófila (por ejemplo, TEA, DIPEA, N-metilmorfolina, piridina o imidazol). La reacción de acoplamiento puede realizarse en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados (por ejemplo, DCM, DMF, THF, dioxano, acetato de etilo o acetonitrilo, o cualquier combinación de los mismos). Las condiciones de acoplamiento y los reactivos, incluidos los agentes activantes, los aditivos y las bases, se describen en, por ejemplo, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*, A. Pearson and W. Roush, Eds., John Wiley and Sons (1999). El compuesto de Trp bisprotegido derivado en -OR¹ puede desprotegerse para proporcionar un derivado de Trp de Fórmula (I) usando reactivos y condiciones conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Wuts and T. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed., John Wiley and Sons (2006).

10 Se puede preparar un derivado de Trp de Fórmula (I) en donde R¹ es hidrógeno y -OR² está derivado protegiendo adecuadamente el grupo ciclopentil hidroxilo del Compuesto C, desprotegiendo el grupo octil hidroxilo sin desproteger el grupo ciclopentil hidroxilo o el grupo carboxilo, haciendo reaccionar el grupo octil hidroxilo con un compuesto de carbonilo activado (preparado previamente o preparado *in situ*), y desprotegiendo el grupo ciclopentil hidroxilo y el grupo carboxilo. Se puede preparar un derivado de Trp de Fórmula (I) en donde -OR¹ y -OR² se derivan con diferentes grupos derivando -OR¹ del Compuesto C como se describe aquí, desprotegiendo el grupo octil hidroxilo, derivando -OR² y desprotegiendo el grupo carboxilo. Se puede preparar un derivado de Trp de Fórmula (I) en donde -OR¹ y -OR² se derivan con el mismo grupo desprotegiendo el grupo octil hidroxilo del Compuesto C, derivando -OR¹ y -OR² como se describe en el presente documento, y desprotegiendo el grupo carboxilo.

15 20 Se puede preparar un derivado de Trp de Fórmula (II) haciendo reaccionar un compuesto de Trp apropiadamente protegido en el grupo octil hidroxilo (por ejemplo, Compuesto B en los Ejemplos) con un alcohol cuyo grupo carboxilo está adecuadamente protegido en presencia de un activador agente como se describe en el presente documento, y desproteger el grupo octil hidroxilo y el grupo carboxilo.

La síntesis de derivados de treprostínilo representativos se describe en los Ejemplos.

25 X. Ejemplos

Los siguientes ejemplos están destinados únicamente a ilustrar la divulgación. Alternativamente, se pueden utilizar otros procedimientos, metodologías, ensayos, condiciones y reactivos según sea apropiado.

Ensayos biológicos de derivados de treprostínil

Ejemplo 1. Ensayos de estabilidad de derivados de treprostínil

30 Los siguientes tres ensayos de estabilidad se realizaron en derivados de treprostínil, con los resultados mostrados en la Tabla 1.

(Prueba 1) Se llevó a cabo un ensayo de estabilidad microsómica de hígado humano incubando 0.5 µM de compuesto de prueba a 37°C durante hasta 45 minutos en regulador de fosfato de potasio 50 mM (pH 7.4) que contenía 0.5 mg de proteína microsómico y 50 µL de sistema generador de NADPH (7.8 mg de glucosa 6-fosfato, 1.7 mg de NADPH y 35 6 U de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa por ml en 2% p/v de bicarbonato de sodio). A los 0, 5, 15, 30 y 45 min, se tomó una alícuota y se inactivó con una solución de parada que contenía un patrón interno. No se prepararon controles de cofactor a los 45 min. Después de la incubación, las muestras se analizaron mediante LC-MS/MS. Se usaron relaciones de área de pico de analito a patrón interno para calcular el aclaramiento intrínseco. El aclaramiento intrínseco (CL_{int}) se determinó a partir de la constante de eliminación de primer orden mediante regresión no lineal. La formación del fármaco activo treprostínil (Compuesto A) durante el transcurso del tiempo se controló mediante análisis LC-MS/MS.

(Prueba 2) El ensayo de estabilidad del plasma humano se realizó incubando el compuesto de prueba 0.5 µM a 37°C durante hasta 120 min en plasma humano heparinado. A los 0, 5, 15, 30, 60, 120 y 240 min, se tomó una alícuota y se inactivó con una solución de parada que contenía patrón interno. Después de la incubación, las muestras se analizaron mediante LC-MS/MS. Se utilizaron relaciones de área de pico de analito a patrón interno para calcular la vida media. La formación del compuesto A del fármaco activo a lo largo del tiempo se controló mediante análisis LC-MS/MS.

(Prueba 3) El ensayo de estabilidad del homogeneizado de piel humana se llevó a cabo de manera similar al ensayo de estabilidad microsómica del hígado humano, incubando el compuesto de prueba 0.5 µM a 37°C durante hasta 45 min en regulador de fosfato de potasio 50 mM (pH 7.4) que contiene 0.5 mg de proteína homogeneizada de piel humana y 50 µL de sistema generador de NADPH (7.8 mg de glucosa 6-fosfato, 1.7 mg de NADPH y 6 U de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa por ml en 2% p/v de bicarbonato de sodio). A los 0, 5, 15, 30 y 45 min, se tomó una alícuota y se inactivó con una solución de parada que contenía un patrón interno. No se prepararon controles de cofactor a los 45 min. Después de la incubación, las muestras se analizaron mediante LC-MS/MS. Se usaron relaciones de área de pico de analito a patrón interno para calcular el aclaramiento intrínseco. El aclaramiento intrínseco (CL_{int}) se determinó a partir de la constante de eliminación de primer orden mediante regresión no lineal. La formación del compuesto A del fármaco activo a lo largo del tiempo se controló mediante análisis LC-MS/MS.

ES 2 897 721 T3

Los resultados (vida media) de los tres ensayos de estabilidad descritos anteriormente se muestran en la Tabla 1. Para la Tabla 1, el código para la vida media de los compuestos de prueba en los ensayos es: A =

< 15 min

B = 15-30 min

5 C = 31-60 min

D = > 60 min

Tabla 1

Compuesto No.	MW	m/z	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4
	(g/mol)	[M+Na] ⁺	T _{1/2}	T _{1/2}	T _{1/2}	
A	390	413				+++
						+++
Ia-1	446	469	A	D	D	+
						+
						+
Ia-3	474	497	A	D	D	+++
						+++
Ia-7	448	471	A	D	D	++
Ia-8	462	485	A	D	D	+++
						+++
						++
Ia-9	476	499	A	D	D	+
Ia-10	448	471	A	D	D	++
						++
Ia-11	462	485	A	D	D	++
						++
						++
Ia-14	478	501	C	D	D	+++
						+++
						+++
Ib-8	462	485	A	D	D	+
Ib-10	448	471	A	D	D	
II-1	448	471	C	D	D	+++
						++
II-2	462	485	C	D	D	++++
						++++
						++++
II-4	462	485	B	D	D	+++
						+++

Ejemplo 2. Ensayo de permeabilidad cutánea de derivados de treprostinal

(Prueba 4) Se realizó un ensayo de permeabilidad de la piel usando una celda de difusión de Franz vertical que tiene un área de difusión de 0.64 cm^2 y un volumen de 7.5 ml. El ensayo se realizó a 32°C con agitación continua. En el ensayo se utilizó epidermis de cadáver humano separada por calor, almacenándose la epidermis a -20°C después del procedimiento de extracción por calor. La epidermis humana se descongeló antes de montarla en la celda de difusión. Se aplicó un compuesto de prueba sobre la piel y la celda de difusión se cerró con un tapón de rosca. A varios intervalos de tiempo, el medio completo o el medio receptor se reemplazó por medio nuevo. Parte del medio recogido se usó para calcular la permeabilidad cutánea acumulada del compuesto de prueba a las 72 horas. La permeabilidad de la piel de diversos compuestos de prueba se evaluó usando epidermis humana de diferentes donantes. Se realizaron N=4 réplicas para cada compuesto de prueba ensayado en epidermis humana de un donante particular.

Los resultados del ensayo de permeabilidad cutánea se muestran en la Tabla 1 anterior. Para la Tabla 1, el código para la permeabilidad cutánea acumulada a las 72 horas de los compuestos de prueba probados en la epidermis humana de un donante en particular es:

+ = permeabilidad cutánea de baja a moderada

++ = permeabilidad cutánea media

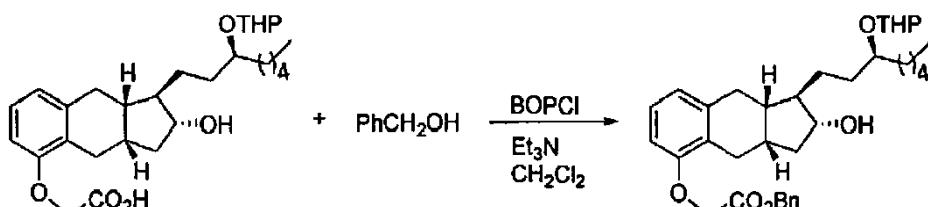
+++ = alta permeabilidad cutánea

++++ = permeabilidad cutánea muy alta

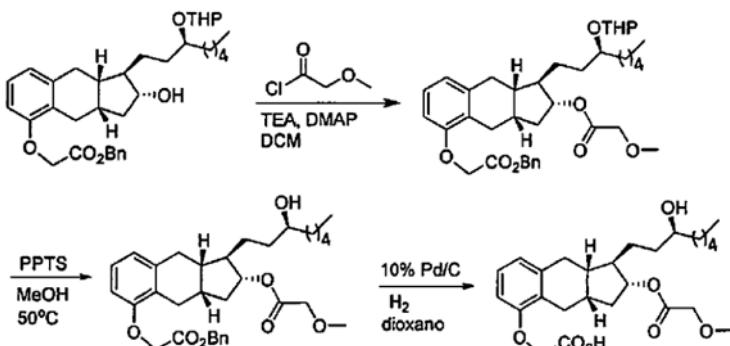
Síntesis de derivados de treprostinal

A continuación, se muestran síntesis representativas de compuestos de fórmulas (I) y (II).

Síntesis de ácido {2-hidroxi-1-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)octil]-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi}acético éster bencílico (compuesto C)



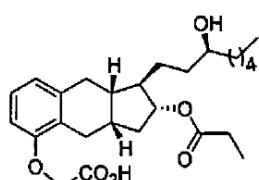
Una solución de ácido {2-hidroxi-1-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)octil]-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi}acético (Compuesto B) (2 g, 4.21 mmol), alcohol bencílico (2.47 g, 22.9 mmol) y trietilamina (7.2 g, 71.3 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) se trató con bis(2-cloruro de oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl) (7.8 g, 30.7 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente (TA) durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con metil-tert-butil éter (MTBE) y se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el Compuesto C. MS: m/z 587 [M+Na]⁺.

Ejemplo 3. Síntesis de ácido [1-(3-hidroxiocitil)-2-(2-metoxiacetoxi)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]acético (Compuesto Ia-8)

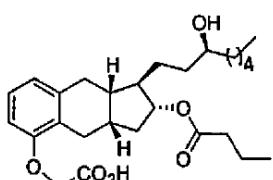
Se trató una solución de Compuesto C (90 mg, 0.15 mmol), NEt₃ (70 μ l, 0.5 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (1 cristal) en DCM (2 ml) con cloruro de metoxiacetilo (21 μ l, 0.22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.

5 El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El metoxiacetato protegido con THP se disolvió en MeOH (4 ml), se trató con para-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (catalítico) y se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MTBE (20 ml) y se lavó con agua y luego con salmuera para producir metoxiacetato crudo desprotegido con THP. El producto crudo se tomó en dioxano (5 ml) junto con Pd/C al 10% (18 mg) y se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno para producir el Compuesto Ia-8 crudo (64 mg) como un aceite. MS: m/z 485 [M+Na]⁺

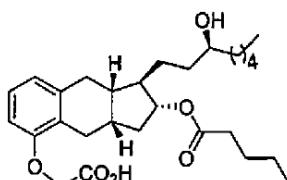
10 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares a los anteriores:



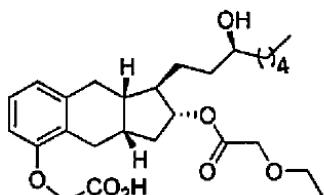
Compuesto Ia-1



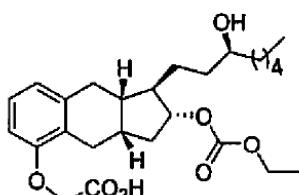
Compuesto Ia-2



Compuesto Ia-3

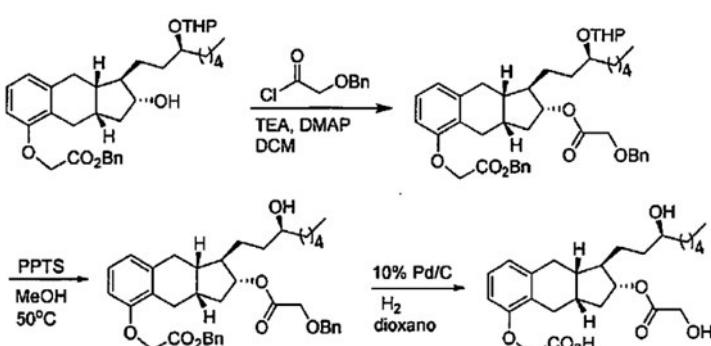


Compuesto Ia-9



Compuesto Ia-11

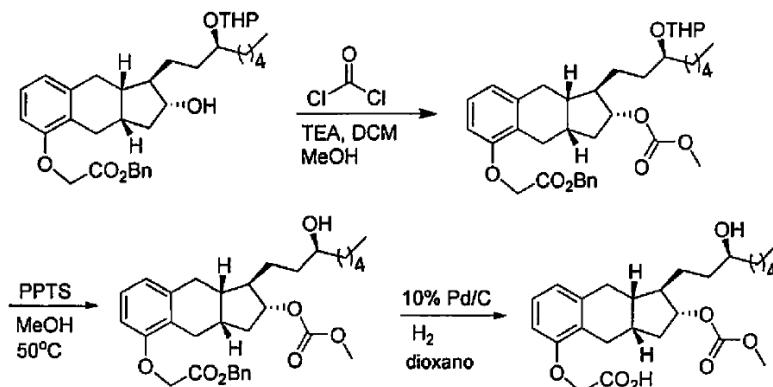
Ejemplo 4. Síntesis de ácido [2-(2-hidroxiacetoxi)-1-(3-hidroxiocítil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]acético (Compuesto Ia-7)



15 Se trató una solución de Compuesto C (100 mg, 0.177 mmol), NEt₃ (77 μ l, 0.55 mmol) y DMAP (1 cristal) en DCM (2 ml) con cloruro de bencilioacetilo (65 mg, 0.22 mmol) y a temperatura ambiente durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.

20 El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El bencilioacetato protegido con THP se disolvió en MeOH (4 ml), se trató con PPTS (catalítico) y se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MTBE (20 ml) y se lavó con agua y luego con salmuera para producir bencilioacetato crudo desprotegido con THP. El producto crudo se tomó en dioxano (5 ml) junto con Pd/C al 10% (24 mg) y se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno para producir el Compuesto Ia-7 crudo (56 mg) como un aceite. MS: m/z 471 [M+Na]⁺

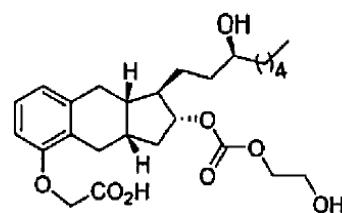
Ejemplo 5. Síntesis de ácido [1-(3-hidroxiocitil)-2-metoxicarboniloxi-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]acético (Compuesto Ia-10)



Se trató una solución de Compuesto C (160 mg, 0.28 mmol) y NEt₃ (798 µl, 2.8 mmol) en DCM (2 ml) con una solución de fosgeno (906 µl, 1.4 mmol, 0.5 M en tolueno) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0.5 h bajo nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se añadió a MeOH (2 ml) a 0°C y se agitó durante 1 hora más. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice. El metilcarbonato protegido con THP se disolvió en MeOH (4 ml), se trató con PPTS (catalítico) y se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MTBE (20 ml) y se lavó con agua y luego con salmuera para producir metilcarbonato crudo desprotegido con THP. El producto crudo se tomó en dioxano (5 ml) junto con Pd/C al 10% (28 mg) y se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno para producir el Compuesto Ia-10 crudo (83 mg) como un aceite.

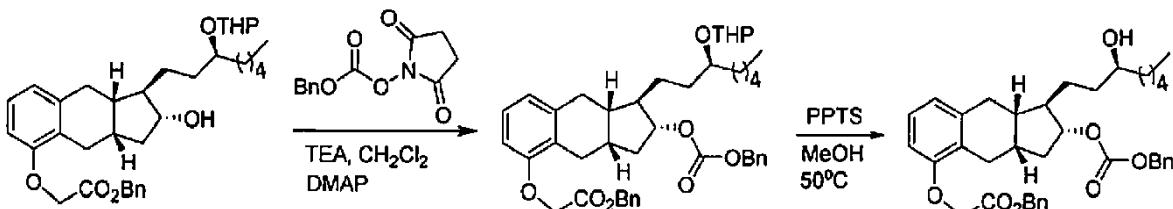
5
10
MS: m/z 471 [M+Na]⁺

El siguiente compuesto se sintetizó usando procedimientos similares a los anteriores:



Compuesto Ia-14

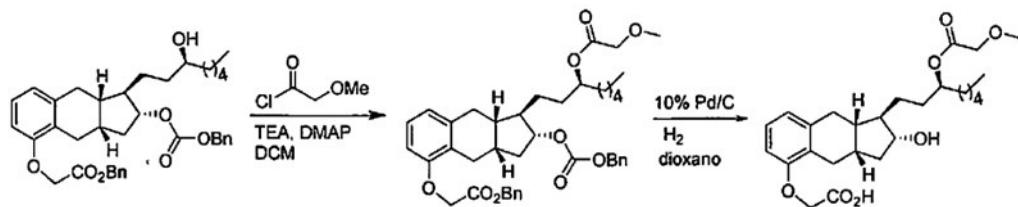
Síntesis de éster bencílico del ácido [2-benciloxicarboniloxi-1-(3-hidroxiocitil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]acético (Compuesto D)



Se trató una solución de Compuesto C (100 mg, 0.177 mmol), NEt₃ (77 µl, 0.55 mmol) y DMAP (1 cristal) en DCM (2 ml) con N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (84 mg, 0.34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El carbonato de bencilo se disolvió en MeOH (4 ml), se trató con PPTS (catalítico) y se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MTBE (20 ml) y se lavó con agua y luego con salmuera para producir el Compuesto D crudo (110 mg) como un aceite.

15
20

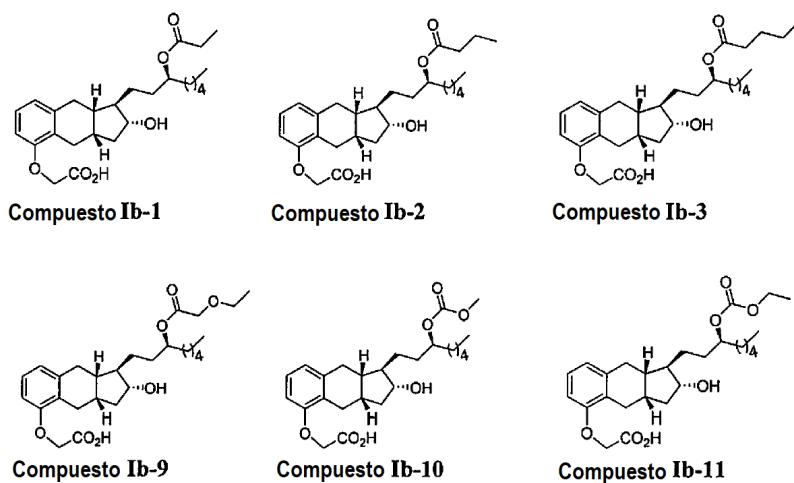
Ejemplo 6. Síntesis de ácido {2-hidroxi-1-[3-(2-metoxiacetoxi)octil]-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi}acético, (Compuesto Ib-8)



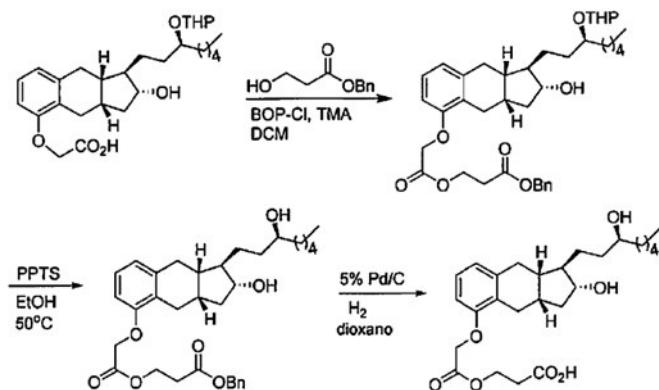
Se trató una solución de Compuesto D (70 mg, 0.11 mmol), NEt₃ (75 µl, 0.52 mmol) y DMAP (1 cristal) en DCM (2 ml) con cloruro de metoxiacetilo (21 µl, 0.22 mmol) y se agitó a 0°C durante 1 hora bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE y se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.

5 El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El metoxiacetato se tomó en dioxano (5 ml) junto con Pd/C al 10% (16 mg) y se hidrógenó en una atmósfera de hidrógeno para producir el Compuesto Ib-8 crudo (43 mg) como un aceite. MS: m/z 485 [M+Na]⁺

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares a los anteriores:



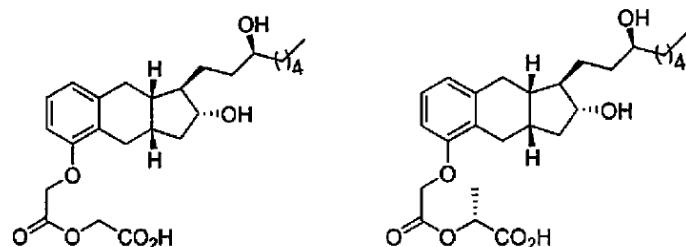
10 **Ejemplo 7. Síntesis de ácido 3-{2-[2-hidroxi-1-(3-hidroxioctil)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-1H-ciclopenta[b]naftalen-5-iloxi]acetoxi}propiónico (Compuesto II-4)**



A una solución del Compuesto B (120 mg, 0.25 mmol), 3-hidroxipropionato de bencilo (54 mg, 0.30 mmol) y trimetilamina (140 µl, 1.0 mmol) en DCM (4 ml) se añadió BOP-Cl (95 mg, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo nitrógeno, se diluyó con MTBE, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se trató una solución del diéster protegido con THP en etanol (4 ml) con PPTS (50 mg), se agitó a 50°C durante 4 horas y se concentró hasta un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se trató una solución del diéster desprotegido con THP en dioxano (5 ml) con Pd/C al 5% húmedo (20 mg) y se agitó durante 24 h bajo un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el Compuesto II-4 crudo. MS: m/z 485 [M+Na]⁺

15 20 A una solución del Compuesto B (120 mg, 0.25 mmol), 3-hidroxipropionato de bencilo (54 mg, 0.30 mmol) y trimetilamina (140 µl, 1.0 mmol) en DCM (4 ml) se añadió BOP-Cl (95 mg, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo nitrógeno, se diluyó con MTBE, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se trató una solución del diéster protegido con THP en etanol (4 ml) con PPTS (50 mg), se agitó a 50°C durante 4 horas y se concentró hasta un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se trató una solución del diéster desprotegido con THP en dioxano (5 ml) con Pd/C al 5% húmedo (20 mg) y se agitó durante 24 h bajo un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el Compuesto II-4 crudo. MS: m/z 485 [M+Na]⁺

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando procedimientos similares a los anteriores:

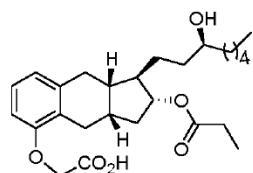
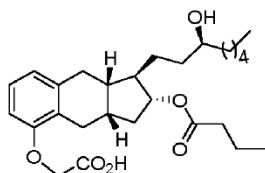
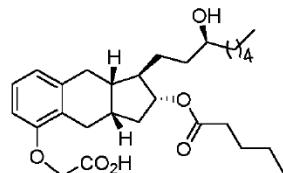
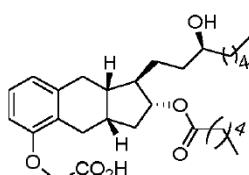
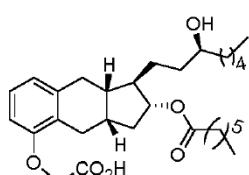
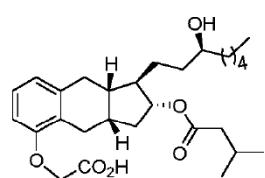
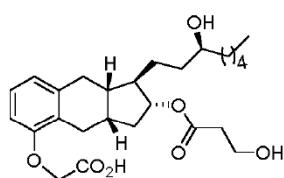
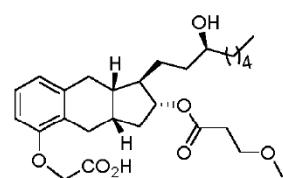
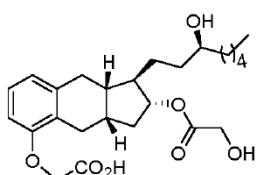
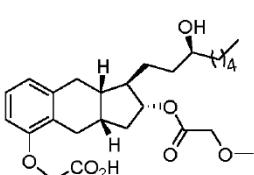
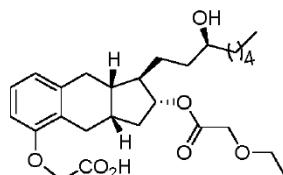
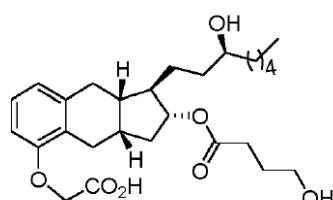
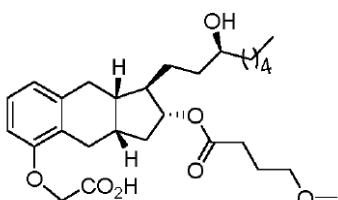


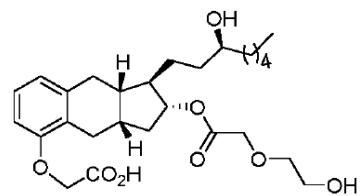
Compuesto II-1

Compuesto II-2

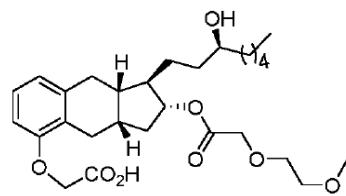
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

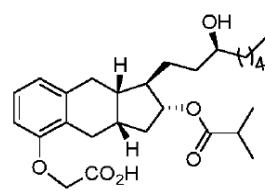
**Compuesto Ia-1****Compuesto Ia-2****Compuesto Ia-3****Compuesto Ia-16****Compuesto Ia-17****Compuesto Ia-4****Compuesto Ia-5****Compuesto Ia-6****Compuesto Ia-7****Compuesto Ia-8****Compuesto Ia-9****Compuesto Ia-18****Compuesto Ia-19**



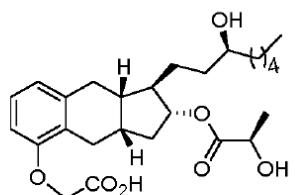
Compuesto Ia-20



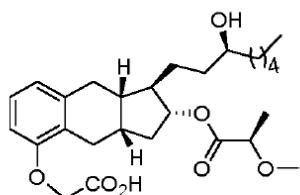
Compuesto Ia-21



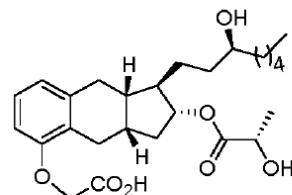
Compuesto Ia-22



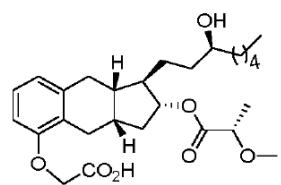
Compuesto Ia-23



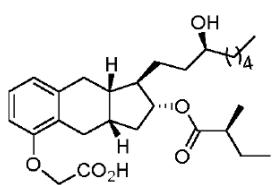
Compuesto Ia-24



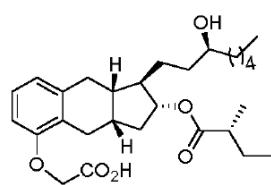
Compuesto Ia-25



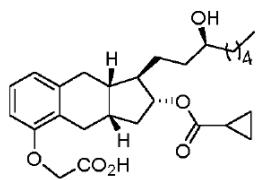
Compuesto Ia-26



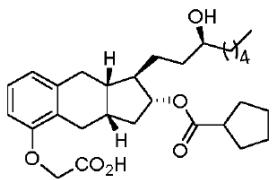
Compuesto Ia-27



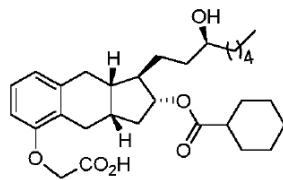
Compuesto Ia-28



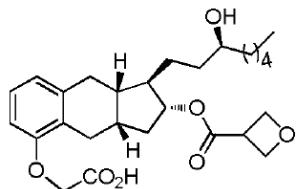
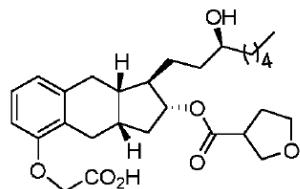
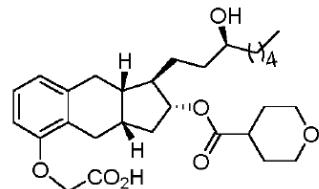
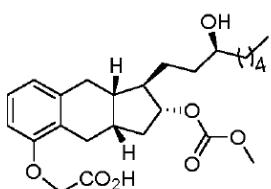
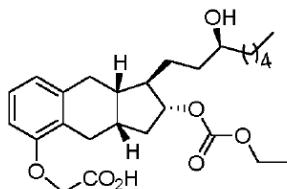
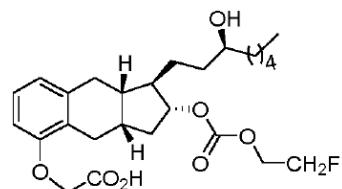
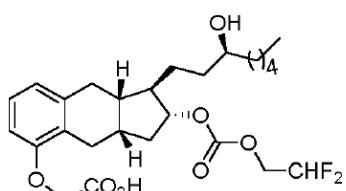
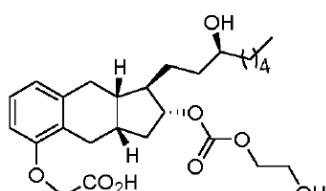
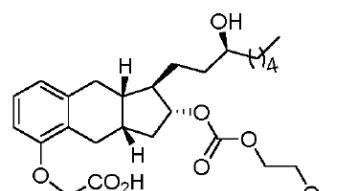
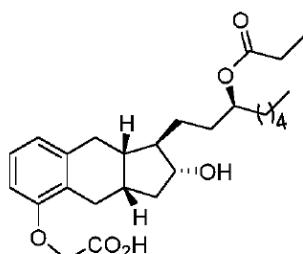
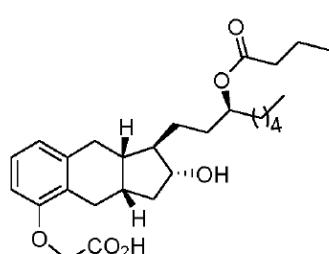
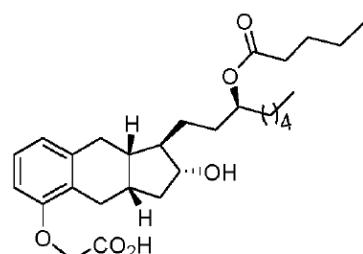
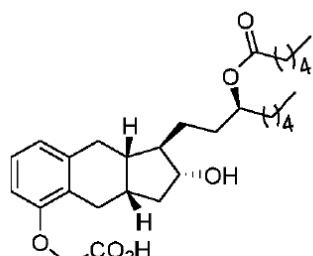
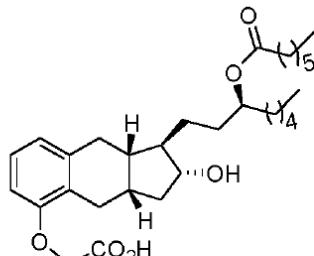
Compuesto Ia-29

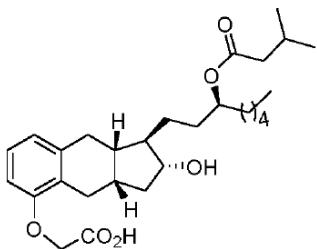
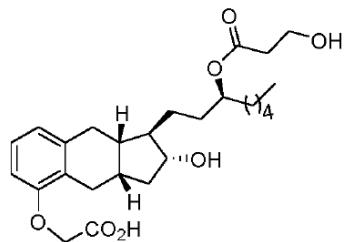
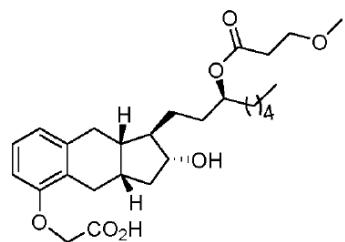
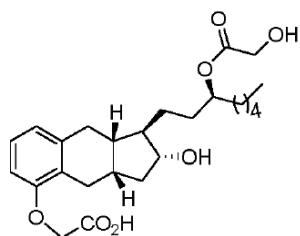
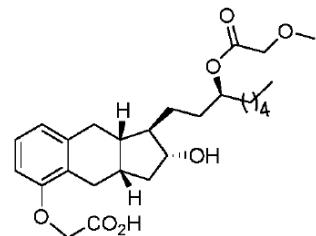
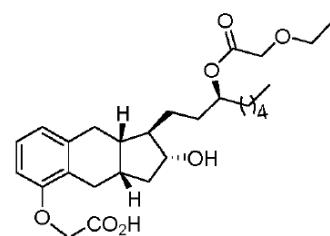
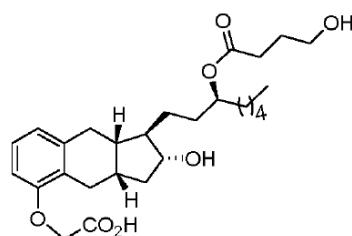
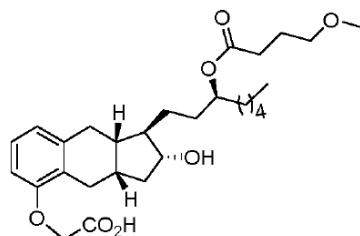
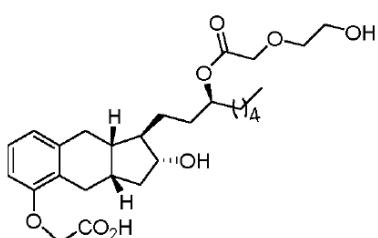
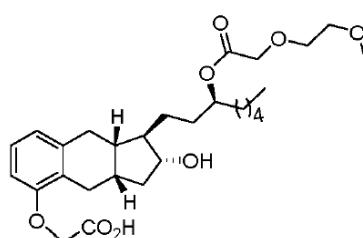
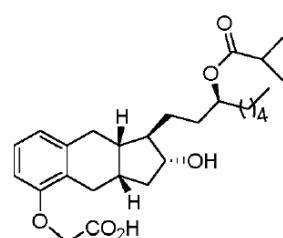
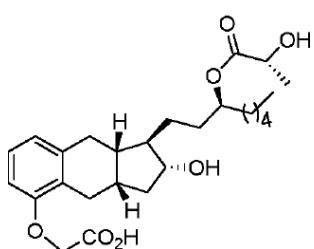
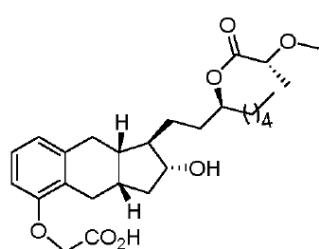
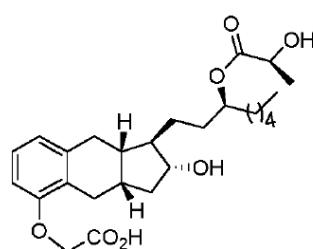


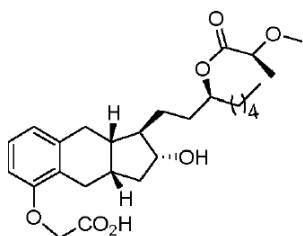
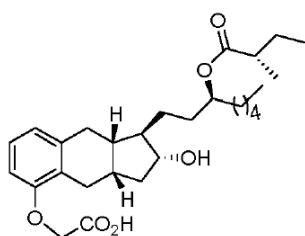
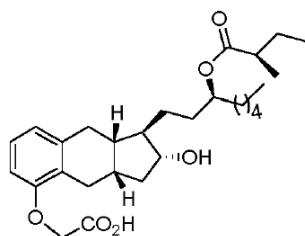
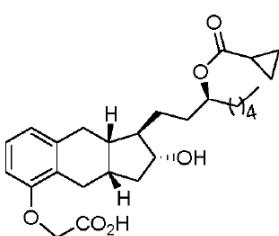
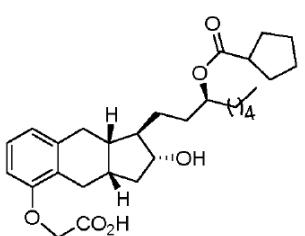
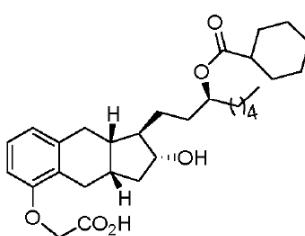
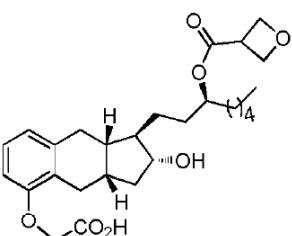
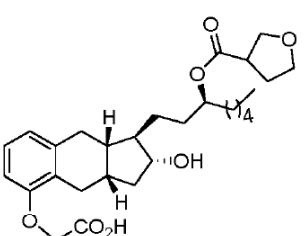
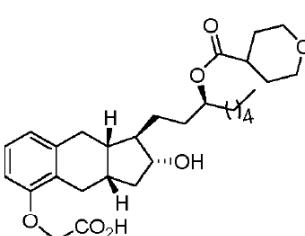
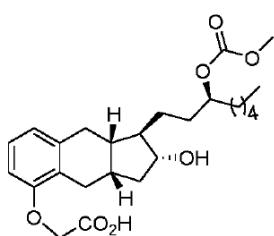
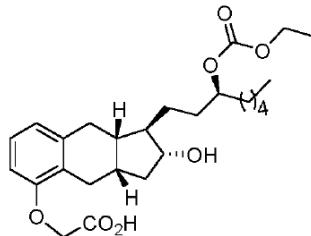
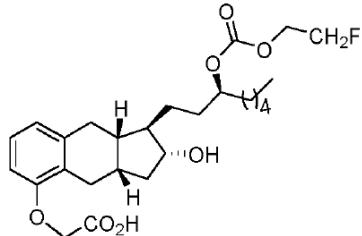
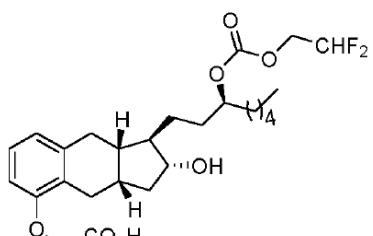
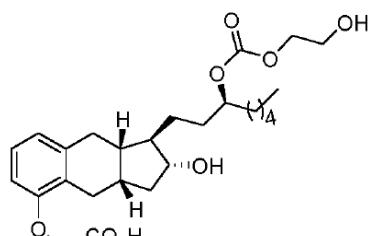
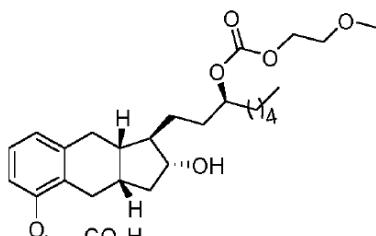
Compuesto Ia-30



Compuesto Ia-31

**Compuesto Ia-32****Compuesto Ia-33****Compuesto Ia-34****Compuesto Ia-10****Compuesto Ia-11****Compuesto Ia-12****Compuesto Ia-13****Compuesto Ia-14****Compuesto Ia-15****Compuesto Ib-1****Compuesto Ib-2****Compuesto Ib-3****Compuesto Ib-16****Compuesto Ib-17**

**Compuesto Ib-4****Compuesto Ib-5****Compuesto Ib-6****Compuesto Ib-7****Compuesto Ib-8****Compuesto Ib-9****Compuesto Ib-18****Compuesto Ib-19****Compuesto Ib-20****Compuesto Ib-21****Compuesto Ib-22****Compuesto Ib-23****Compuesto Ib-24****Compuesto Ib-25**

**Compuesto Ib-26****Compuesto Ib-27****Compuesto Ib-28****Compuesto Ib-29****Compuesto Ib-30****Compuesto Ib-31****Compuesto Ib-32****Compuesto Ib-33****Compuesto Ib-34****Compuesto Ib-10****Compuesto Ib-11****Compuesto Ib-12****Compuesto Ib-13****Compuesto Ib-14****Compuesto Ib-15**

y sales, solvatos, hidratos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables (incluidos enantiómeros y mezclas racémicas) de los mismos.

- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que está configurada o formulada para la administración transdérmica del compuesto, por ejemplo, a través de un parche transdérmico.
- 15 4. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una afección médica que responde al tratamiento con treprostinil.
- 20 5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la afección médica se selecciona del grupo que consiste en hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, asma, insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva), enfermedades isquémicas, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente grave, aterogénesis, lesiones isquémicas, isquemia crítica de miembros, úlceras isquémicas, úlceras neuropáticas del pie, disfunción e insuficiencia renal y trastornos proliferativos.
- 25 6. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la afección médica es hipertensión pulmonar, tal como hipertensión arterial pulmonar.
- 30 7. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el compuesto se administra por vía transdérmica o se formula para la administración transdérmica, por ejemplo, mediante un parche transdérmico.