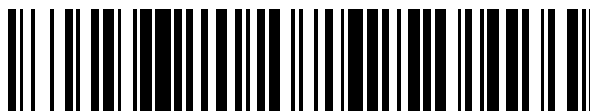


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 852 054**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/30</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 7/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/64</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 265/30</b>	(2006.01)
<b>C07C 65/30</b>	(2006.01)	<b>C07D 207/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/56</b>	(2006.01)	<b>C07D 211/30</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 257/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 211/62</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014 PCT/US2014/022769**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14150268**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014 E 14770695 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2020 EP 2970196**

54 Título: **Compuestos y usos de los mismos para la modulación de hemoglobina**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201313815735**  
**18.11.2013 US 201361905803 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.09.2021**

73 Titular/es:

**GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**181 Oyster Point Blvd.**  
**South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**XU, QING;**  
**LI, ZHE y**  
**GWALTNEY II, STEPHEN L.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones:**

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

ES 2 852 054 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y usos de los mismos para la modulación de hemoglobina

## 5 CAMPO DE LA INVENCÓN

[0001] Esta invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados como moduladores alostéricos de la hemoglobina, métodos y productos intermedios para su preparación, y su uso en métodos para el tratamiento de trastornos mediados por la hemoglobina y los trastornos que se beneficiarían de oxigenación de tejidos y/o células.

## ESTADO DE LA TÉCNICA

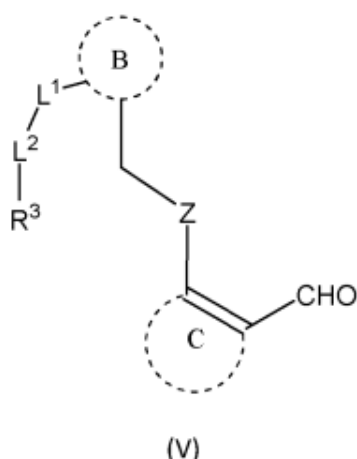
[0002] La anemia de células falciformes es un trastorno de los glóbulos rojos, que se encuentra particularmente entre los de ascendencia africana y mediterránea. La base de la anemia de células falciformes se encuentra en la hemoglobina falciforme (HbS), que contiene una mutación puntual relativa a la secuencia peptídica prevalente de la hemoglobina (Hb).

[0003] La hemoglobina (Hb) transporta moléculas de oxígeno desde los pulmones a varios tejidos y órganos de todo el cuerpo. La hemoglobina se une y libera oxígeno a través de cambios conformacionales. La hemoglobina falciforme (HbS) contiene una mutación puntual en donde el ácido glutámico se reemplaza por valina, lo que permite que la HbS se vuelva susceptible a la polimerización para dar a los glóbulos rojos que contienen HbS su característica forma de hoz. Las células falciformes también son más rígidas que los glóbulos rojos normales y su falta de flexibilidad puede provocar el bloqueo de los vasos sanguíneos. El documento US 7,160,910 describe compuestos que son moduladores alostéricos de la hemoglobina. El documento EP0054924A2 describe compuestos de éter supuestamente valiosos en medicina para la paliación de las hemoglobinopatías, en particular la anemia de células falciformes, y también para la paliación de la disfunción pulmonar, la protección de los efectos de la hipoxia y la radio-sensibilización de tumores. Sin embargo, existe una necesidad de terapias adicionales que puedan tratar trastornos mediados por Hb o por Hb anormal como HbS.

## RESUMEN DE LA INVENCÓN

[0004] Esta invención se refiere en general a compuestos y composiciones farmacéuticas adecuadas como moduladores alostéricos de la hemoglobina. En algunos aspectos, esta invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas adecuadas como moduladores alostéricos de la hemoglobina para su uso en métodos para tratar trastornos mediados por hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de la oxigenación tisular y/o celular.

[0005] La invención es como se define en las reivindicaciones. La invención proporciona un compuesto de Fórmula (V):



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde

R<sup>3</sup> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, en las que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-4 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

L<sup>1</sup> es un enlace;

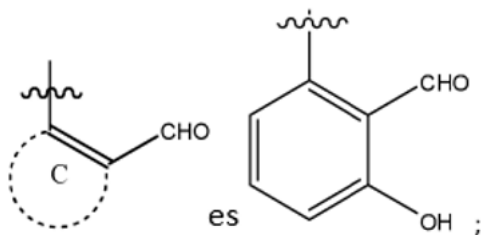
L<sup>2</sup> es C=O o SO<sub>2</sub>;

el anillo B es un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos

en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;

5

10



15

Z es O;

en donde el grupo -CH<sub>2</sub>Z- es α o β sustituido con respecto al -L<sup>1</sup>L<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

en donde, a menos que se indique lo contrario, "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo sustituido o no sustituido, en donde el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halo, -CN, NO<sub>2</sub>, -N<sub>2</sub><sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>100</sup>, -OR<sup>100</sup>, -SR<sup>100</sup>, -SOR<sup>100</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>100</sup>, -NR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>, -CONR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, -CR<sup>100</sup>=C(R<sup>100</sup>)<sub>2</sub>, -CCR<sup>100</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterociclilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arilo y C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> heteroarilo, en donde cada R<sup>100</sup> es independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterociclilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arilo o C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 halo, 1-3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, 1-3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo o 1-3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi; y

20

25

R<sup>101</sup> y R<sup>102</sup> son independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo opcionalmente sustituido con -CO<sub>2</sub>H o un éster del mismo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, oxo, -CR<sup>103</sup>=C(R<sup>103</sup>)<sub>2</sub>, -CCR, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterociclilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arilo o C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> heteroarilo, en donde cada R<sup>103</sup> es independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> heterociclilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> arilo o C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> heteroarilo; donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo o 1-3 grupos halo, o R<sup>101</sup> y R<sup>102</sup> junto con el átomo de nitrógeno están unidos para formar un heterociclo de 5-7 miembros.

30

**[0006]** En aspectos adicionales de la invención, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35

**[0007]** En aspectos adicionales, la invención proporciona un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la invención para uso en un método terapéutico para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite el compuesto de la invención, o el tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la invención.

40

**[0008]** En aspectos adicionales, la invención proporciona un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la invención para uso en un método para tratar la enfermedad de células falciformes, comprendiendo el método la administración a un sujeto que lo necesite del compuesto de la invención, o el tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la invención.

45

**[0009]** En aspectos adicionales, la invención proporciona un compuesto de la invención, o un tautómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la invención para uso en un método para tratar el cáncer, un trastorno pulmonar, accidente cerebrovascular, enfermedad de alta altitud, una úlcera, una úlcera por presión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de enfermedad respiratoria aguda o una herida, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite el compuesto de la invención, o el tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la invención.

50

55

**[0010]** En la descripción, se proporciona un compuesto de Fórmula (A):

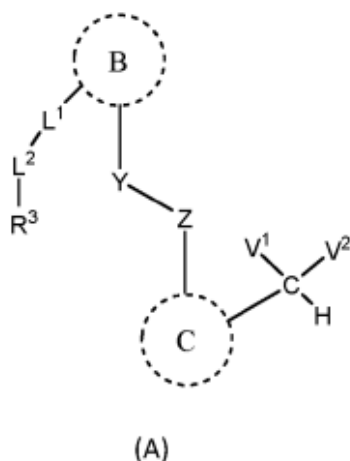
60

65

5

10

15



20

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

25

$L^1$  es un enlace o es  $NR^{70}$ , O, S o  $(CR^{71}R^{72})_d$ ; en donde cada  $R^{70}$ ,  $R^{71}$  y  $R^{72}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$  alquilo;

$d$  es 1, 2 o 3;

$L^2$  es  $C=O$  o  $SO_2$ ;

cada Y y Z es independientemente  $CR^{10}R^{11}$ , O, S, SO,  $SO_2$  o  $NR^{10}$ ; cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_3$  alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, o  $C_1$ - $C_6$  alcoxi, o  $CR^{10}R^{11}$  es  $C=O$ , siempre que si uno de Y y Z es O, S, SO,  $SO_2$ , entonces el otro no es CO, e Y y Z no son heteroátomos ni formas oxidadas de los mismos;

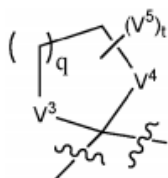
30

en donde Y es  $\alpha$  o  $\beta$  sustituido con respecto a  $-L^1L^2R^3$ ;

en donde Z y  $-CV^1V^2H$  están unidos a átomos adyacentes en el anillo C;

$V^1$  y  $V^2$  son independientemente  $C_1$ - $C_6$  alcoxi; o  $V^1$  y  $V^2$  junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo de fórmula:

35



40

en donde cada  $V^3$  y  $V^4$  son independientemente O, S o NH, siempre que cuando uno de  $V^3$  y  $V^4$  sea S, el otro sea NH, y siempre que  $V^3$  y  $V^4$  no sean ambos NH; q es 1 o 2; cada  $V^5$  es independientemente  $C_1$ - $C_6$  alquilo o  $CO_2R^{60}$ , donde cada  $R^{60}$  es independientemente  $C_1$ - $C_6$  alquilo o hidrógeno; t es 0, 1, 2 o 4; o  $CV^1V^2$  es  $C=V$ , donde V es O,  $NOR^{80}$  o  $NNR^{81}R^{82}$ ;

45

$R^{80}$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido;

$R^{81}$  y  $R^{82}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno;  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido,  $COR^{83}$  y  $CO_2R^{84}$ ;

50

$R^{83}$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido; y

$R^{84}$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido.

y  $R^3$ , B y C se definen como sigue.

55

**[0011]** En un caso,

$R^3$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_3$ - $C_8$  cicloalquilo,  $C_1$ - $C_6$  alcoxi,  $C_3$ - $C_8$  cicloalcoxi, o  $-NR^1R^2$ ;

cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_3$ - $C_8$  cicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo, heterociclo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, conteniendo cada uno hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona de entre el grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno están unidos para formar un heterociclo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

60

el anillo B es un  $C_6$ - $C_{10}$  arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno o formas oxidadas de N, o un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos del anillo, en donde se selecciona el heteroátomo del grupo

65

que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S; y el anillo C es un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-3 átomos de nitrógeno, o una forma oxidada de N, en donde ciertos sustituyentes preferidos incluyen OH, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalcoxi u O-R, donde R es un resto de profármaco, en donde el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-5 halo;

[0012] En otro ejemplo,

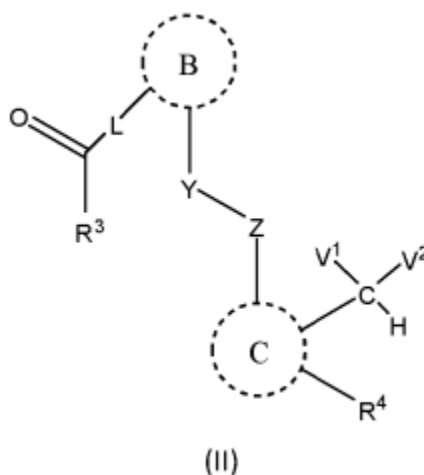
R<sup>3</sup> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S, y las formas de N y S oxida, en donde cada uno del arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-4 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

el anillo B es un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;

el anillo C es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, cada una de las cuales está opcionalmente sustituida con 1-4: halo, oxo, -OR<sup>19</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y/o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, en donde el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y/o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consta de O, N, S y formas oxidadas de N y S, en donde ciertos sustituyentes preferidos incluyen OH, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>3</sub>-cicloalcoxi C<sub>6</sub> u O-R, donde R es un resto de profármaco, en donde el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-5 halógeno; y

R<sup>19</sup> es hidrógeno o un resto de profármaco R.

[0013] En ciertos aspectos de la divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (II):



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde

R<sup>3</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalcoxi o -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heterociclo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, conteniendo cada uno hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona de entre el grupo que consta de O, N, S y formas oxidadas de N y S, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno están unidos para formar un heterociclo de 4-7 miembros;

L es un enlace o es NR<sup>70</sup>, O, S o (CR<sup>71</sup>R<sup>72</sup>)<sub>d</sub>; en donde cada R<sup>70</sup>, R<sup>71</sup> y R<sup>72</sup> son independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; d es 1, 2 o 3;

el anillo B es un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno o formas oxidadas de N, o un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde se selecciona el heteroátomo del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;

cada Y y Z es independientemente CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sup>10</sup>; cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, o CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> es C=O, siempre que si uno de Y y Z es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, entonces el otro no es CO, e Y y Z no son ambos heteroátomos o formas oxidadas de los mismos;

en donde Y es α o β sustituido con respecto a -LCOR<sup>3</sup>;

el anillo C es un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-3 átomos de nitrógeno, o una forma oxidada de N;

donde Z y -CV<sup>1</sup>V<sup>2</sup>H están unidos a átomos adyacentes en el anillo C;  
 V<sup>1</sup> y V<sup>2</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi; o V<sup>1</sup> y V<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo de fórmula:

5



10

15

en donde cada V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> son independientemente O, S o NH, siempre que cuando uno de V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> sea S, el otro sea NH, y siempre que V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> no sean ambos NH; q es 1 o 2; cada V<sup>5</sup> es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o CO<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, donde cada R<sup>60</sup> es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o hidrógeno; t es 0, 1, 2 o 4; o CV<sup>1</sup>V<sup>2</sup> es C = V, donde V es O, NOR<sup>80</sup> o NNR<sup>81</sup>R<sup>82</sup>;

20

R<sup>4</sup> es OH, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> u O-R, donde R es un resto de profármaco, en donde el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-5 halo;

R<sup>80</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido;

R<sup>81</sup> y R<sup>82</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido, COR<sup>83</sup> y CO<sub>2</sub>R<sup>84</sup>;

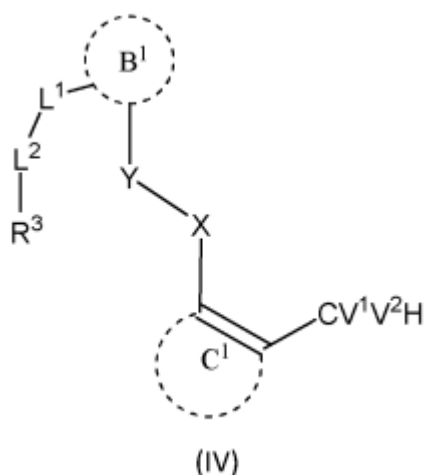
R<sup>83</sup> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido; y

R<sup>84</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido.

25

**[0014]** En ciertos aspectos de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (IV):

30



35

40

45

en donde

50

R<sup>3</sup> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S, y las formas oxidadas de N y S, en donde cada uno de los grupos arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-4: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

L<sup>1</sup> es un enlace o es NR<sup>70</sup>, O, S o (CR<sup>71</sup>R<sup>72</sup>)<sub>d</sub>; en donde cada R<sup>70</sup>, R<sup>71</sup> y R<sup>72</sup> son independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

d es 1, 2 o 3;

L<sup>2</sup> es C=O o SO<sub>2</sub>;

55

el anillo B es un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde la heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S, y formas oxidadas de N y S;

cada Y y Z es independientemente (CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>) e, O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sup>10</sup>; e es de 1 a 4, preferiblemente 1; cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-alquilo-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, o CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> es C = O, siempre que si uno de Y y Z es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, entonces el otro no es CO, e Y y Z no son heteroátomos ni formas oxidadas de los mismos;

60

en donde Y es α o β sustituido con respecto a -L<sup>1</sup>L<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

el anillo C es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, cada una de las cuales está opcionalmente sustituida con 1-4: halo, oxo, -OR<sup>2</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y/o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, en donde el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y/o un heterociclo de 4-10

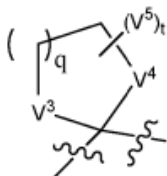
65

miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o un resto de profármaco R; y

donde Z y -CV<sup>1</sup>V<sup>2</sup>H están unidos a átomos adyacentes en el anillo C;

V<sup>1</sup> y V<sup>2</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi; o V<sup>1</sup> y V<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo de fórmula:



donde cada V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> son independientemente O, S o NH, siempre que cuando uno de V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> sea S, el otro sea NH, y siempre que V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> no sean ambos NH; q es 1 o 2; cada V<sup>5</sup> es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o CO<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, donde cada R<sup>60</sup> es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o hidrógeno; t es 0, 1, 2 o 4; o CV<sup>1</sup>V<sup>2</sup> es C = V, donde V es O, NOR<sup>80</sup> o NNR<sup>81</sup>R<sup>82</sup>;

R<sup>80</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido;

R<sup>81</sup> y R<sup>82</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido, COR<sup>83</sup> y CO<sub>2</sub>R<sup>84</sup>;

R<sup>83</sup> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido; y

**[0015]** R<sup>84</sup> está opcionalmente sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

**[0016]** En una realización, el anillo B está unido a L<sup>1</sup> o L<sup>2</sup> a través de un átomo de nitrógeno. En otra realización, R<sup>3</sup> se une a L<sup>2</sup> mediante un átomo de nitrógeno.

**[0017]** En aspectos adicionales de la descripción, se proporciona una composición que comprende cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

**[0018]** En otros aspectos adicionales de la descripción, se proporciona un método para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones descritas en el presente documento.

**[0019]** En aspectos adicionales de la descripción, se proporciona un método para tratar la deficiencia de oxígeno asociado con la hoz anemia de células, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones descritas en el presente documento.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### Definiciones

**[0020]** Debe observarse que como se usa aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Así, p. ej., la referencia a "un disolvente" incluye una pluralidad de tales disolventes.

**[0021]** Tal como se utiliza aquí, el término "que comprende" o "comprende" pretende significar que las composiciones y métodos incluyen los elementos mencionados, pero sin excluir otros. "Consistente esencialmente en" cuando se usa para definir composiciones y métodos, significará excluir otros elementos de cualquier significado esencial para la combinación para el propósito indicado. Por tanto, una composición o proceso que consiste esencialmente en los elementos tal como se definen en el presente documento no excluiría otros materiales o etapas que no afecten materialmente a las características básicas y novedosas de la invención reivindicada. "Compuesto por" significará excluir más que oligoelementos de otros ingredientes y pasos sustanciales del método. Las realizaciones definidas por el documento cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta invención.

**[0022]** A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, y así sucesivamente usados en la memoria y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones. Cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos notificados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias. El término "aproximadamente" cuando se usa antes de una designación numérica, p. ej., temperatura, tiempo, cantidad y concentración, incluido el rango, indica aproximaciones

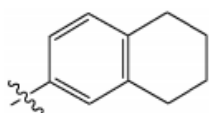
que pueden variar en (+) o (-) 10%, 5% o 1%.

**[0023]** Como se usa en este documento,  $C_m-C_n$ , como  $C_1-C_{12}$ ,  $C_1-C_8$ , o  $C_1-C_6$  cuando se utiliza antes de un grupo, se refiere a dicho grupo que contiene m a n átomos de carbono.

**[0024]** El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo. Cicloalcoxi se refiere a -O-cicloalquilo.

**[0025]** El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarbilo alifáticos monovalentes que tienen de 1 a 30 átomos de carbono saturado (es decir,  $C_1-C_{30}$  alquilo) o de 1 a 22 átomos de carbono (es decir,  $C_1-C_{22}$  alquilo), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir,  $C_1-C_8$  alquilo) o de 1 a 4 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados como metilo ( $CH_3-$ ), etilo ( $CH_3CH_2-$ ), *n*-propilo ( $CH_3CH_2CH_2-$ ), isopropilo ( $(CH_3)_2CH-$ ), *n*-butilo ( $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ ), isobutil ( $(CH_3)_2CHCH_2-$ ), *sec*-butilo ( $(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$ ), *t*-butilo ( $(CH_3)_3C-$ ), *n*-pentilo ( $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) y neopentilo ( $(CH_3)_3CCH_2-$ ).

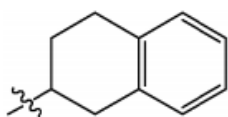
**[0026]** El término "arilo" se refiere a un radical monovalente, aromático mono o bicíclico que tiene 6-10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo. El anillo condensado puede ser aromático o no siempre que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático. Por ejemplo, y sin limitación, lo siguiente es un grupo arilo:



**[0027]** El término "éster -  $CO_2H$ " se refiere a un éster formado entre el grupo  $-CO_2H$  y un alcohol, preferiblemente un alcohol alifático. Un ejemplo preferido incluyó  $-CO_2R^E$ , en donde  $R^E$  es un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido con un grupo amino.

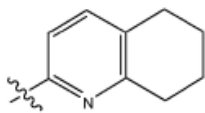
**[0028]** El término "resto quiral" se refiere a un resto que es quiral. Tal resto puede poseer uno o más centros asimétricos. Preferiblemente, el resto quiral está enriquecido enantioméricamente, y más preferiblemente es un enantiómero único. Los ejemplos no limitantes de restos quirales incluyen ácidos carboxílicos quirales, aminas quirales, aminoácidos quirales, tales como los aminoácidos de origen natural, alcoholes quirales que incluyen esteroides quirales y similares.

**[0029]** El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monovalente, preferiblemente saturado, hidrocarbilo mono-, bi-, o tricíclico que tiene de 3-12 átomos de carbono en el anillo. Aunque cicloalquilo, se refiere preferiblemente a anillos hidrocarbilo saturados, como se usa en este documento, también incluye anillos que contienen 1-2 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y similares. Los anillos condensados pueden ser o no anillos de hidrocarbilo no aromáticos siempre que el punto de unión sea un átomo de carbono cicloalquilo. Por ejemplo, y sin limitación, lo siguiente es un grupo cicloalquilo:



**[0030]** El término "halo" se refiere a F, Cl, Br, y/o I.

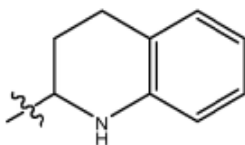
**[0031]** El término "heteroarilo" se refiere a un radical monovalente, anillo mono, bi o tricíclico aromático que tiene 2-16 átomos de carbono en el anillo y 1-8 heteroátomos en el anillo seleccionados preferiblemente entre N, O, S y P y formas oxidadas de N, S y P, siempre que el anillo contenga al menos 5 átomos de anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo incluyen furano, imidazol, oxadiazol, oxazol, piridina, quinolina y similares. Los anillos condensados pueden ser o no un heteroátomo que contiene un anillo aromático siempre que el punto de unión sea un átomo de heteroarilo. Por ejemplo, y sin limitación, el siguiente es un grupo heteroarilo:



**[0032]** El término "heterociclilo" o heterociclo se refiere a un anillo mono-, bi-, o tricíclico no aromático que contiene 2-12 átomos de carbono en el anillo y 1-8 heteroátomos en el anillo seleccionados preferiblemente entre N, O, S y P y



formas oxidadas de N, S y P, siempre que el anillo contenga al menos 3 átomos en el anillo. Aunque heterociclilo se refiere preferiblemente a sistemas de anillos saturados, también incluye sistemas de anillos que contienen 1-3 dobles enlaces, siempre que el anillo no sea aromático. Los ejemplos no limitantes de heterociclilo incluyen azalactonas, oxazolona, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo. Los anillos condensados pueden contener o no un anillo que contiene un heteroátomo no aromático, siempre que el punto de unión sea un grupo heterociclilo. Por ejemplo, y sin limitación, lo siguiente es un grupo heterociclilo:



**[0033]** El término "hidrólisis" se refiere a romper un  $R^H-O-CO-$ ,  $R^H-O-CS-$ , o un resto  $R^H-O-SO_2$  a un  $R^H-OH$ , preferiblemente agregando agua a través del enlace roto. Se lleva a cabo una hidrolización usando varios métodos bien conocidos por el experto en la materia, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen hidrólisis ácida y básica.

**[0034]** El término "oxo" se refiere a un grupo  $C=O$ , y a una sustitución de 2 átomos de hidrógeno geminales con un grupo  $C=O$ .

**[0035]** El término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo sustituido o no sustituido. El grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, tales como, p. ej., 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes. Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en oxo, halo,  $-CN$ ,  $NO_2$ ,  $-N_2^+$ ,  $-CO_2R^{100}$ ,  $-OR^{100}$ ,  $-SR^{100}$ ,  $-SOR^{100}$ ,  $-SO_2R^{100}$ ,  $-NR^{101}R^{102}$ ,  $-CONR^{101}R^{102}$ ,  $-SO_2NR^{101}R^{102}$ ,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_1-C_6$  alcoxi,  $-CR^{100}=C(R^{10})_2$ ,  $-CCR^{100}$ ,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{10}$  heterociclilo,  $C_6-C_{12}$  arilo y  $C_2-C_{12}$  heteroarilo, en donde cada  $R^{100}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_8$  alquilo;  $C_3-C_{12}$  cicloalquilo;  $C_3-C_{10}$  heterociclilo;  $C_6-C_{12}$  arilo; o  $C_2-C_{12}$  heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, 1-3  $C_1-C_6$  alquilo, 1-3  $C_1-C_6$  haloalquilo o 1-3  $C_1-C_6$  alcoxi. Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en cloro, fluoro,  $-OCH_3$ , metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, vinilo, etinilo,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$  y  $-OCHF_2$ .

**[0036]**  $R^{101}$  y  $R^{102}$  es independientemente hidrógeno;  $C_1-C_8$  alquilo, opcionalmente sustituido con  $-CO_2H$  o un éster del mismo,  $C_1-C_6$  alcoxi, oxo,  $-CR^{103}=C(R^{103})_2$ ,  $-CCR$ ,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{10}$  heterociclilo,  $C_6-C_{12}$  arilo, o  $C_2-C_{12}$  heteroarilo, en donde cada  $R^{103}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_8$  alquilo;  $C_3-C_{12}$  cicloalquilo;  $C_3-C_{10}$  heterociclilo;  $C_6-C_{12}$  arilo; o  $C_2-C_{12}$  heteroarilo; en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo o 1-3 grupos halo, o  $R^{101}$  y  $R^{102}$  junto con el átomo de nitrógeno están unidos para formar un heterociclo de 5-7 miembros.

**[0037]** El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a seguro y no tóxico para administración *in vivo*, preferiblemente, humana.

**[0038]** El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable.

**[0039]** El término "sal" se refiere a un compuesto iónico formado entre un ácido y una base. Cuando el compuesto proporcionado en este documento contiene una funcionalidad ácida, tales sales incluyen, sin limitación, sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y amonio. Como se usa en este documento, las sales de amonio incluyen sales que contienen bases nitrogenadas protonadas y bases nitrogenadas alquiladas. Los cationes ejemplares y no limitantes útiles en las sales farmacéuticamente aceptables incluyen Na, K, Rb, Cs,  $NH_4$ , Ca, Ba, imidazolio y cationes de amonio basados en aminoácidos naturales. Cuando los compuestos utilizados en la presente contienen funcionalidad básica, tales sales incluyen, sin limitación, sales de ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, y ácidos minerales, tales como haluros de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los aniones ejemplares y no limitantes útiles en las sales farmacéuticamente aceptables incluyen oxalato, maleato, acetato, propionato, succinato, tartrato, cloruro, sulfato, bisulfato, fosfato mono, di y tribásico, mesilato, tosilato y similares.

**[0040]** Los términos "tratar", "tratado" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar una enfermedad o condición o uno o más de sus síntomas, prevención de los síntomas adicionales, mejorar o prevenir las subyacentes causas metabólicas de síntomas, inhibir la enfermedad o condición, p. ej., detener o suprimir el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviar la enfermedad o condición, causar regresión de la enfermedad o condición, aliviar una condición causada por la enfermedad o condición, o suprimir los síntomas de la enfermedad o afección, y se pretende que incluyan profilaxis. Los términos también incluyen el alivio de la enfermedad o afecciones, por ejemplo, provocando la regresión de los síntomas clínicos. Los términos incluyen además lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se refiere a la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejora en el individuo, a pesar de que el individuo todavía padece el trastorno subyacente. Para obtener un beneficio

profiláctico, las composiciones se administran a un individuo con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un individuo que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

5 **[0041]** Los términos "prevenir" o "prevención" se refieren a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, haciendo que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, pero aún no experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad). Los términos incluyen además hacer que los síntomas clínicos no se desarrollen, p. ej., en un sujeto con riesgo de padecer tal enfermedad o trastorno, evitando así sustancialmente la aparición de la enfermedad o trastorno.

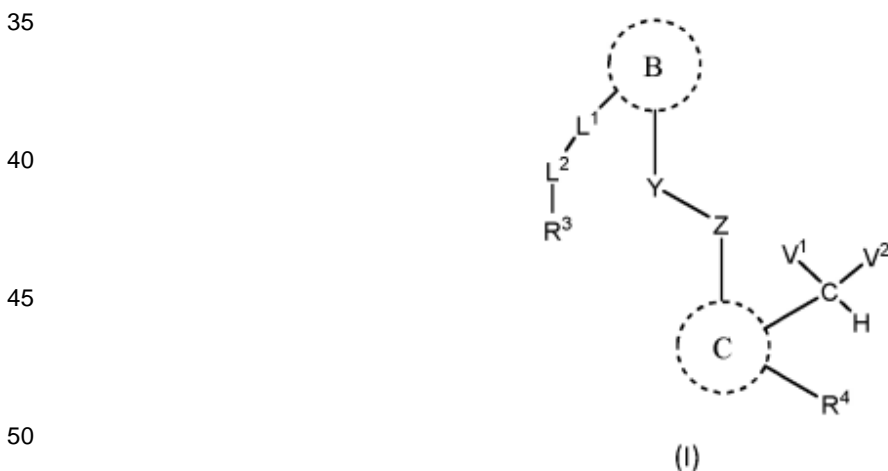
10 **[0042]** El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para el tratamiento de una afección o trastorno por una administración intranasal de un compuesto o composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones o formas de dosificación descritas en este documento es la cantidad utilizada para tratar un trastorno mediado por hemoglobina o un trastorno que se beneficiaría de la oxigenación tisular y/o celular de cualquiera de las composiciones o formas de dosificación descritas en este documento a un sujeto que lo necesite.

15 **[0043]** El término "vehículo", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos relativamente no tóxicos químicos o agentes que facilitan la incorporación de un compuesto en las células, p. ej., células rojas de la sangre o tejidos.

20 **[0044]** Como se usa en este documento, un "profármaco" es un compuesto que, después de la administración, se metaboliza o se convierte de otra forma a una forma activa o más activa con respecto a al menos una propiedad. Para producir un profármaco, un compuesto farmacéuticamente activo se puede modificar químicamente para hacerlo menos activo o inactivo, pero la modificación química es tal que una forma activa del compuesto se genera mediante procesos metabólicos u otros procesos biológicos. Un profármaco puede tener, en relación con el fármaco, estabilidad metabólica alterada o características de transporte, menos efectos secundarios o menor toxicidad. Por ejemplo, véase la referencia Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392. Los profármacos también se pueden preparar utilizando compuestos que no son fármacos.

25 **Compuestos**

30 **[0045]** En la descripción, un compuesto de Fórmula (I) se proporciona:



55 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

$L^1$  es un enlace o es  $NR^{70}$ , O, S o  $(CR^{71}R^{72})_d$ ; en donde cada  $R^{70}$ ,  $R^{71}$  y  $R^{72}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$  alquilo;

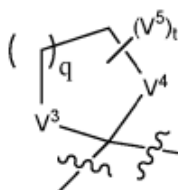
$d$  es 1, 2 o 3;

$L^2$  es  $C=O$  o  $SO_2$ ;

60 cada Y y Z es independientemente  $CR^{10}R^{11}$ , O, S, SO,  $SO_2$  o  $NR^{10}$ ; cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_3$  alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, o  $C_1$ - $C_6$  alcoxi, o  $CR^{10}R^{11}$  es  $C=O$ , siempre que si uno de Y y Z es O, S, SO,  $SO_2$ , entonces el otro no es CO, e Y y Z no son heteroátomos ni formas oxidadas de los mismos; en donde Y es  $\alpha$  o  $\beta$  sustituido con respecto a  $-L^1L^2R^3$ ;

en donde Z y  $-CV^1V^2H$  están unidos a átomos adyacentes en el anillo C;

65  $V^1$  y  $V^2$  son independientemente  $C_1$ - $C_6$  alcoxi; o  $V^1$  y  $V^2$  junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo de fórmula:



en donde cada  $V^3$  y  $V^4$  son independientemente O, S o NH, siempre que cuando uno de  $V^3$  y  $V^4$  sea S, el otro sea NH, y siempre que  $V^3$  y  $V^4$  no sean ambos NH; q es 1 o 2; cada  $V^5$  es independientemente  $C_1$ - $C_6$  alquilo o  $CO_2R^{60}$ , donde cada  $R^{60}$  es independientemente  $C_1$ - $C_6$  alquilo o hidrógeno; t es 0, 1, 2 o 4; o  $CV^1V^2$  es C = V, donde V es O,  $NOR^{80}$  o  $NNR^{81}R^{82}$ ;

$R^4$  es OH, halo,  $C_1$ - $C_6$  alcoxi,  $C_3$ - $C_6$  cicloalcoxi u O-R, donde R es un resto de profármaco, en donde el  $C_1$ - $C_6$  alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-5 halo;

$R^{80}$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido;

$R^{81}$  y  $R^{82}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno;  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido,  $COR^{83}$  y  $CO_2R^{84}$ ;

$R^{83}$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido; y

$R^{84}$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido.

y  $R^3$ , B y C se definen como sigue.

**[0046]** En un caso,

$R^3$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_3$ - $C_8$  cicloalquilo,  $C_1$ - $C_6$  alcoxi,  $C_3$ - $C_8$  cicloalcoxi, o  $-NR^1R^2$ ;

cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_3$ - $C_8$  cicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo, heterociclo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, conteniendo cada uno hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona de entre el grupo que consta de O, N, S y formas oxidadas de N y S, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno están unidos para formar un heterociclo de 4-7 miembros;

el anillo B es un  $C_6$ - $C_{10}$  arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno o formas oxidadas de N, o un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde se selecciona el heteroátomo del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S; y el anillo C es un  $C_6$ - $C_{10}$  arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-3 átomos de nitrógeno, o una forma oxidadada de N;

**[0047]** En otro ejemplo,

$R^3$  es  $C_6$ - $C_{10}$  arilo, o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S, y formas oxidadas de N y S, en donde cada uno de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-4  $C_1$ - $C_6$  alquilo;

el anillo B es un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;

el anillo C es  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, cada una de las cuales está opcionalmente sustituida con 1-4: halo, oxo,  $-OR^{19}$ ,  $C_1$ - $C_6$  alquilo y/o  $C_1$ - $C_6$  alcoxi, en donde el  $C_1$ - $C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 halo,  $C_1$ - $C_6$  alcoxi y/o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S; y

$R^{19}$  es hidrógeno o un resto de profármaco R.

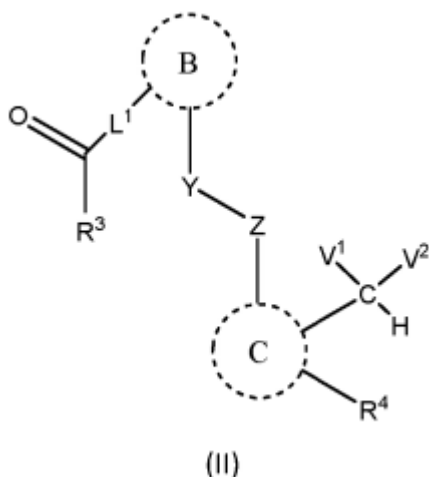
**[0048]** En ciertas realizaciones,  $L^1$  es un enlace.

**[0049]** En determinadas formas de realización,  $L^2$  es C=O. En determinadas formas de realización,  $L^2$  es  $SO_2$ .

**[0050]** En un aspecto de la divulgación, el anillo C es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-4: halo, oxo,  $-OR^2$ ,  $C_1$ - $C_6$  alquilo y/o  $C_1$ - $C_6$  alcoxi,

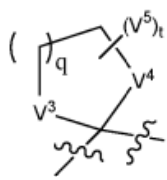
**[0051]** En ciertos aspectos de la descripción, se proporciona un compuesto de Fórmula (II):

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

$R^3$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_3$ - $C_8$  cicloalquilo,  $C_1$ - $C_6$  alcoxi,  $C_3$ - $C_8$  cicloalcoxi o  $-NR^{1R^2}$ ;  
 cada  $R^1$  y  $R^2$  es independientemente hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_3$ - $C_8$  cicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo, heterociclo de 4-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, conteniendo cada uno hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona de entre el grupo que consta de O, N, S y formas oxidadas de N y S, en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno están unidos para formar un heterociclo de 4-7 miembros;  
 $L^1$  es un enlace o es  $NR^{70}$ , O, S o  $(CR^{71}R^{72})_d$ ; en donde cada  $R^{70}$ ,  $R^{71}$  y  $R^{72}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$  alquilo;  
 $d$  es 1, 2 o 3;  
 el anillo B es un  $C_6$ - $C_{10}$  arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno o formas oxidadas de N, o un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde se selecciona el heteroátomo del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;  
 cada Y y Z es independientemente  $CR^{10}R^{11}$ , O, S, SO,  $SO_2$  o  $NR^{10}$ ; cada  $R^{10}$  y  $R^{11}$  es independientemente hidrógeno o  $C_1$ - $C_3$  alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH o  $C_1$ - $C_6$  alcoxi, o  $CR^{10}R^{11}$  es  $C=O$ , siempre que si uno de Y y Z es O, S, SO,  $SO_2$ , entonces el otro no es CO, e Y y Z no son heteroátomos ni formas oxidadas de los mismos; en donde Y es  $\alpha$  o  $\beta$  sustituido con respecto a  $-LCOR^3$ ;  
 el anillo C es un  $C_6$ - $C_{10}$  arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-3 átomos de nitrógeno, o una forma oxidadada de N;  
 donde Z y  $-CV^1V^2H$  están unidos a átomos adyacentes en el anillo C;  
 $V^1$  y  $V^2$  son independientemente  $C_1$ - $C_6$  alcoxi; o  $V^1$  y  $V^2$  junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo de fórmula:



en donde cada  $V^3$  y  $V^4$  son independientemente O, S o NH, siempre que cuando uno de  $V^3$  y  $V^4$  sea S, el otro sea NH, y siempre que  $V^3$  y  $V^4$  no sean ambos NH; q es 1 o 2; cada  $V^5$  es independientemente  $C_1$ - $C_6$  alquilo o  $CO_2R^{60}$ , donde cada  $R^{60}$  es independientemente  $C_1$ - $C_6$  alquilo o hidrógeno; t es 0, 1, 2 o 4; o  $CV^1V^2$  es  $C = V$ , donde V es O,  $NOR^{80}$  o  $NNR^{81}R^{82}$ ;  
 $R^4$  es OH, halo,  $C_1$ - $C_6$  alcoxi,  $C_3$ - $C_6$  cicloalcoxi u O-R, donde R es un resto de profármaco, en donde el  $C_1$ - $C_6$  alcoxi está opcionalmente sustituido con 1-5 halo;  
 $R^{80}$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido;  
 $R^{81}$  y  $R^{82}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno;  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido,  $COR^{83}$  y  $CO_2R^{84}$ ;  
 $R^{83}$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido; y  
 $R^{84}$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo opcionalmente sustituido.

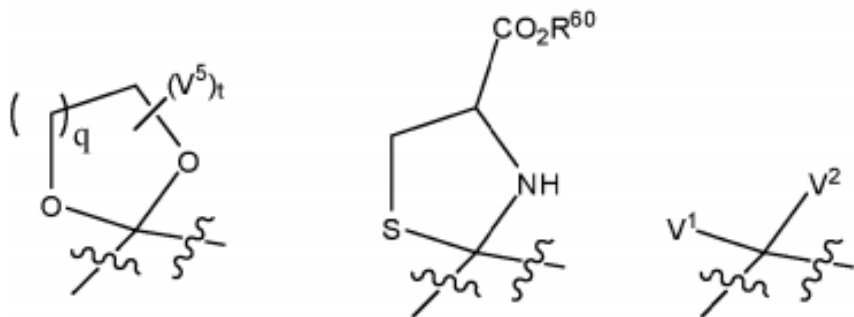
**[0052]** En ciertos aspectos de la divulgación, t es 0. En ciertos aspectos de la divulgación, t es 1. En ciertos aspectos

de la divulgación, t es 2. En ciertos aspectos de la divulgación, t es 3.

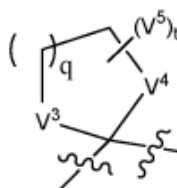
**[0053]** Como se usa en este documento,  $R^{60}$  puede ser hidrógeno, siempre que el  $CO_2R^{60}$  no esté unido a un átomo de nitrógeno.

**[0054]** Preferiblemente, en ciertos aspectos de la divulgación, Y y Z son ambos no un heteroátomo o un heteroátomo que contiene resto. Preferiblemente, uno de Y y Z es metileno o metileno sustituido y el otro es un heteroátomo o un grupo que contiene heteroátomo. Más preferiblemente, Y es un alquileo y Z es un heteroátomo o un resto que contiene heteroátomo, que, aún más preferiblemente, es oxígeno.

**[0055]** Preferiblemente,  $V^1$  y  $V^2$  juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de fórmula:

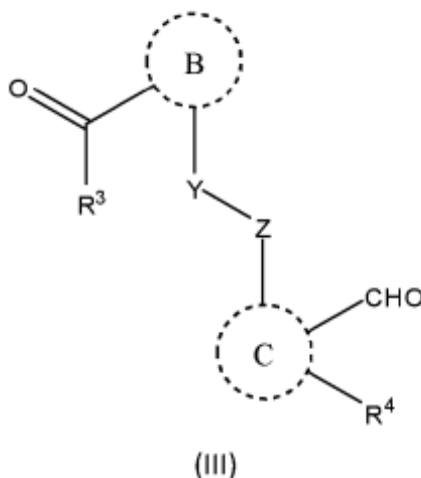


**[0056]** En algunos aspectos de la divulgación,  $V^1$  y  $V^2$  son independientemente  $C_1$ - $C_6$  alcoxi; o  $V^1$  y  $V^2$  junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo de fórmula:



donde cada  $V^3$  y  $V^4$  son independientemente O, S o NH, siempre que cuando uno o  $V^3$  y  $V^4$  sea S el otro sea NH, y siempre que  $V^3$  y  $V^4$  no son NH; q es 1 o 2; cada  $V^5$  es independientemente  $C_1$ - $C_6$  alquilo o  $CO_2R^{60}$ , donde cada  $R^{60}$  es independientemente  $C_1$ - $C_6$  alquilo o hidrógeno; t es 0, 1, 2 o 4; o  $CV^1V^2$  es  $C = V$ , en donde V es O.

**[0057]** En ciertos aspectos de la divulgación, el compuesto de Fórmula (II) es de Fórmula (III):

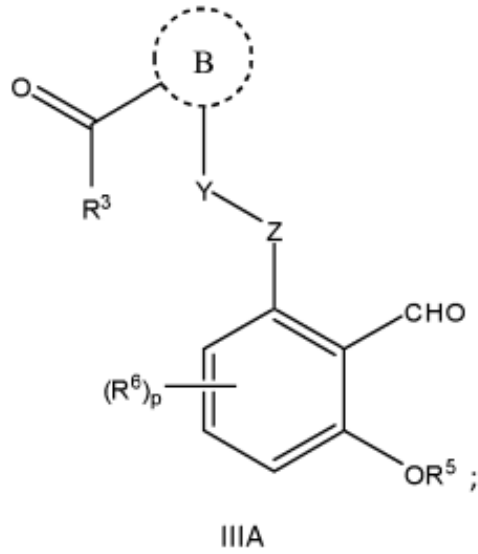


en donde Y-Z es  $-CH_2O-$  o  $-CH_2CH_2-$  y los sustituyentes restantes son como se definen aquí.

**[0058]** En algunos aspectos de la divulgación,  $R^4$  y  $-CHO$  están unidos a átomos adyacentes en el anillo C.

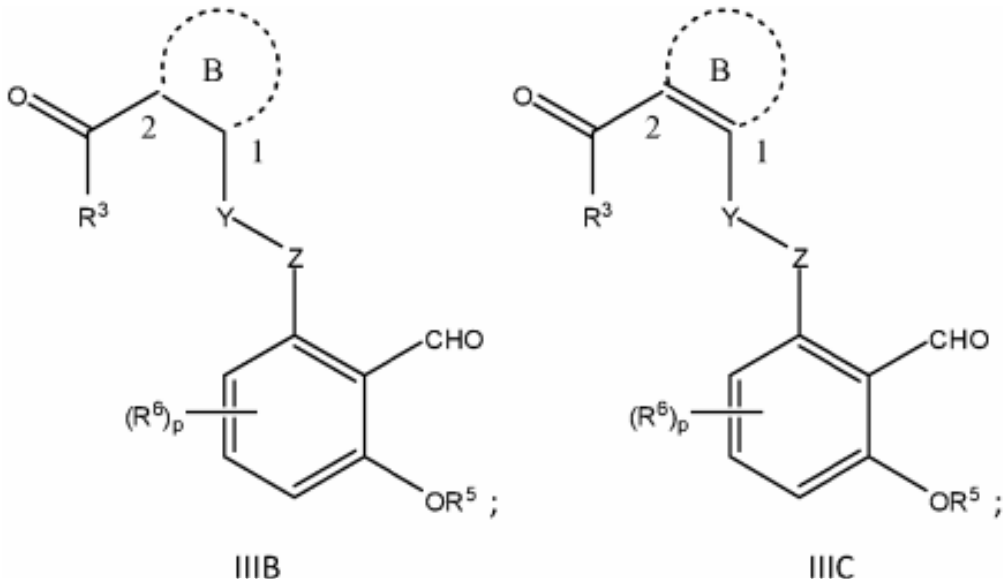
**[0059]** En ciertos aspectos de la divulgación, el compuesto de Fórmula (II) es de Fórmula (IIIA):

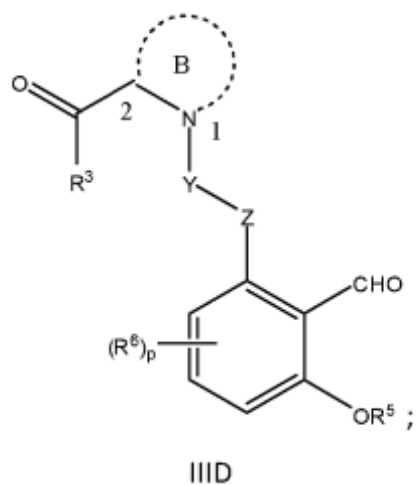
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



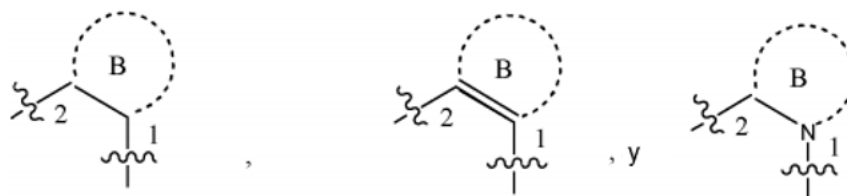
en donde el anillo B es un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno o formas oxidadas de N;  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o un resto de profármaco R;  
R<sup>6</sup> es halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalcoxi, en donde el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 halo; y  
p es 0, 1, 2 ó 3.

**[0060]** En algunos aspectos de la divulgación, el compuesto es de la Fórmula IIIB, IIIC, o IIID:





20 en donde



son heterociclo opcionalmente sustituido de 4-10 miembros como se ha definido aquí;

35  $R^5$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo o un resto de profármaco;

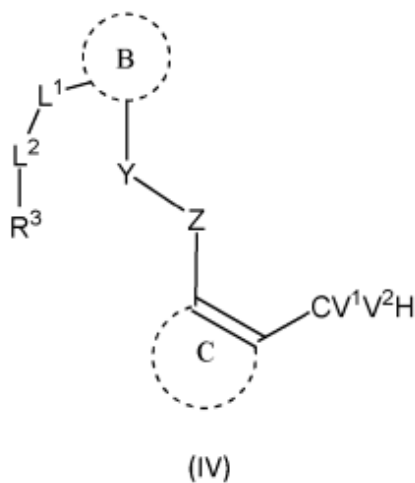
$R^6$  es halo,  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_1$ - $C_6$  alcoxi, en donde el  $C_1$ - $C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 halo;

y

$p$  es 0, 1, 2 ó 3.

40 **[0061]** En algunas realizaciones, el anillo B está sustituido con 1-3: halo,  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $COR^{15}$  o  $COOR^{15}$ ; y  $R^{15}$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_3$ - $C_6$  cicloalquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5-10 miembros o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S, y formas oxidadas de N y S, en las que el alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido.

45 **[0062]** En ciertos aspectos de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (IV):



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

65  $R^3$  es  $C_6$ - $C_{10}$  arilo, o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que

consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-4 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

L<sup>1</sup> es un enlace o es NR<sup>70</sup>, O, S o (CR<sup>71</sup>R<sup>72</sup>)<sub>d</sub>; en donde cada R<sup>70</sup>, R<sup>71</sup> y R<sup>72</sup> son independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

d es 1, 2 o 3;

L<sup>2</sup> es C=O o SO<sub>2</sub>;

el anillo B es un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;

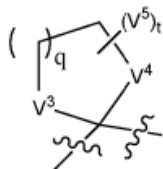
cada Y y Z es independientemente CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NR<sup>10</sup>; cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halo, OH, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, o CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> es C=O, siempre que si uno de Y y Z es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, entonces el otro no es CO, e Y y Z no son heteroátomos ni formas oxidadas de los mismos; en donde Y es α o β sustituido con respecto a -L<sup>1</sup>L<sup>2</sup>R<sup>1</sup>;

el anillo C es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, cada una de las cuales está opcionalmente sustituida con 1-4: halo, oxo, -OR<sup>19</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y/o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, en donde el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 halo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y/o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;

R<sup>19</sup> es hidrógeno o un resto de profármaco R; y

donde Z y -CV<sup>1</sup>V<sup>2</sup>H están unidos a átomos adyacentes en el anillo C;

V<sup>1</sup> y V<sup>2</sup> son independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi; o V<sup>1</sup> y V<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo de fórmula:



en donde cada V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> son independientemente O, S o NH, siempre que cuando uno de V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> sea S, el otro sea NH, y siempre que V<sup>3</sup> y V<sup>4</sup> no sean ambos NH; q es 1 o 2; cada V<sup>5</sup> es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o CO<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, donde cada R<sup>60</sup> es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o hidrógeno; t es 0, 1, 2 o 4; o CV<sup>1</sup>V<sup>2</sup> es C = V, donde V es O, NOR<sup>80</sup> o NNR<sup>81</sup>R<sup>82</sup>;

R<sup>80</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido;

R<sup>81</sup> y R<sup>82</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido, COR<sup>83</sup> y CO<sub>2</sub>R<sup>84</sup>;

R<sup>83</sup> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido; y

R<sup>84</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido.

**[0063]** En ciertos aspectos de la divulgación, Z es CH<sub>2</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub> o NH. En ciertos aspectos de la divulgación, Z es O, S, SO o SO<sub>2</sub>. Preferiblemente, Z es O, y en donde las variables restantes se definen aquí.

**[0064]** En ciertos aspectos de la divulgación, Y es CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, o NR<sup>10</sup>; en donde cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo. En ciertos aspectos de la divulgación, Y es CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> en donde cada R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo. Preferiblemente, Y es CH<sub>2</sub>, y en donde las variables restantes se definen en el presente documento.

**[0065]** En ciertos aspectos de la divulgación, t es 0. En ciertos aspectos de la divulgación, t es 1. En ciertos aspectos de la divulgación, t es 2. En ciertos aspectos de la divulgación, t es 3.

**[0066]** En ciertos aspectos de la divulgación, preferiblemente, CV<sup>1</sup>V<sup>2</sup> es C = V, donde V es O, y donde las variables restantes se definen aquí.

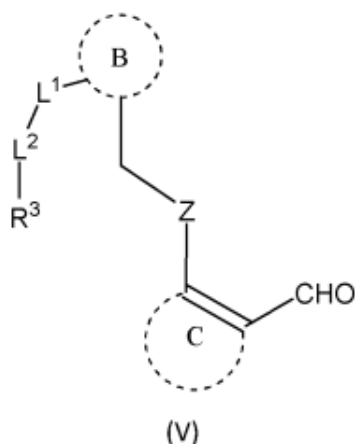
**[0067]** En ciertos aspectos de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (V):



5

10

15



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada de los mismos, en donde

20

$R^3$  es  $C_6-C_{10}$  arilo, o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-4  $C_1-C_6$  alquilo;

25

$L^1$  es un enlace o es  $NR^{70}$ , O, S o  $(CR^{71}R^{72})_d$ ; en donde cada  $R^{70}$ ,  $R^{71}$  y  $R^{72}$  son independientemente hidrógeno o  $C_1-C_6$  alquilo;

$d$  es 1, 2 o 3;

$L^2$  es  $C=O$  o  $SO_2$ ;

30

el anillo B es un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;

Z es O, S, SO o  $SO_2$ ;

35

el anillo C es  $C_6-C_{10}$  arilo o un heteroarilo de 5-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, cada una de las cuales está opcionalmente sustituida con 1-4: halo, oxo,  $-OR^{19}$ ,  $C_1-C_6$  alquilo y/o  $C_1-C_6$  alcoxi, en donde el  $C_1-C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 halo,  $C_1-C_6$  alcoxi y/o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S; y

$R^{19}$  es hidrógeno o un resto de profármaco R.

[0068] En ciertos aspectos de la divulgación, un compuesto de fórmula (VI) se proporciona:

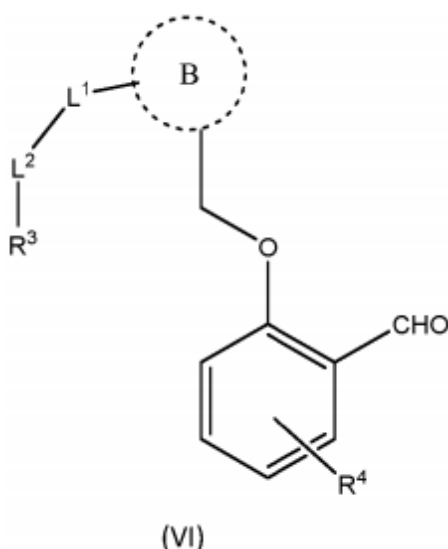
40

45

50

55

60



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

65

$R^3$  es  $C_6-C_{10}$  arilo, o un heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, donde cada uno de los arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-4  $C_1-C_6$  alquilo;

L<sup>1</sup> es un enlace o es NR<sup>70</sup>, O, S o (CR<sup>71</sup>R<sup>72</sup>)<sub>d</sub>; en donde cada R<sup>70</sup>, R<sup>71</sup> y R<sup>72</sup> son independientemente hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

d es 1, 2 o 3;

L<sup>2</sup> es C=O o SO<sub>2</sub>;

el anillo B es un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;

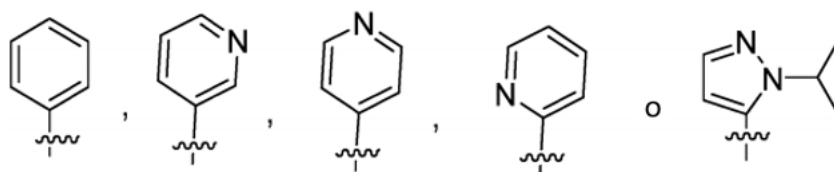
R<sup>4</sup> es -OR<sup>19</sup> o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi; y

R<sup>19</sup> es hidrógeno o un resto de profármaco R.

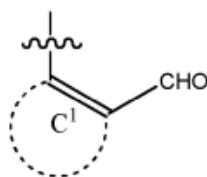
[0069] En un aspecto de la divulgación, R<sup>4</sup> es -OH.

[0070] En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> fenilo está sustituido opcionalmente. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> es piridina opcionalmente sustituida. En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> es pirazol opcionalmente sustituido.

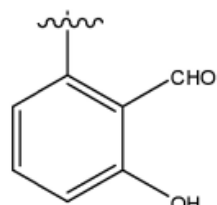
[0071] En ciertas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:



[0072] En ciertos aspectos de la divulgación, se proporcionan compuestos de fórmulas (IV) y (V), en donde

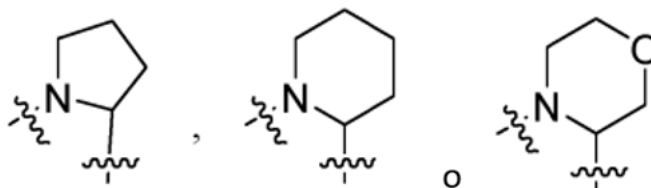


es



[0073] En un aspecto de la divulgación, el anillo B es un heterociclo de 5-6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, S u O. En un aspecto de la divulgación, el anillo B es un heterociclo de 5-6 miembros que contiene un N como heteroátomo.

[0074] En ciertas realizaciones, el anillo B se selecciona del grupo que consiste en:

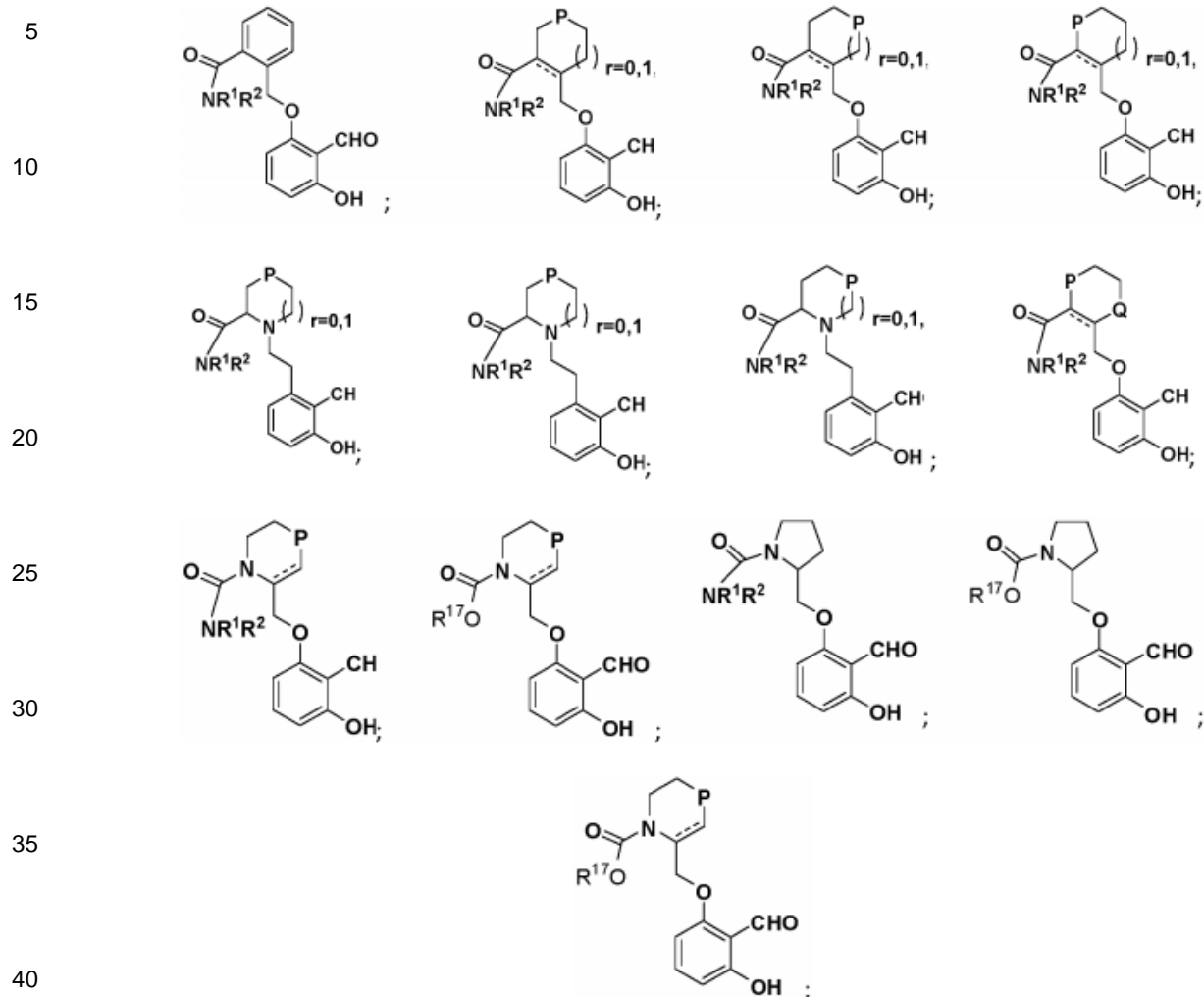


[0075] En ciertos aspectos de la divulgación, L<sup>1</sup> es un enlace.


[0076] En determinadas formas de realización, L<sup>2</sup> es C=O. En determinadas formas de realización, L<sup>2</sup> es SO<sub>2</sub>.

[0077] En un aspecto de la divulgación, el anillo C es fenilo que está opcionalmente sustituido con 1-4: halo, oxo, -OR<sup>2</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y/o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi,

[0078] En algunos aspectos de la divulgación, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



o un N óxido del mismo, en donde

45  es un enlace simple o doble;

cada P y Q se selecciona independientemente de CHR<sup>17</sup>, NCOR<sup>15</sup>, NCO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>; NO, O, S, SO y SO<sub>2</sub>;

50 cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5-10 miembros o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, en las que el alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos pueden formar un anillo de 3-7 miembros, preferiblemente un anillo de 4-7 miembros con 1-2 heteroátomos;

55 R<sup>15</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5-10 miembros o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consta de O, N, S y formas oxidadas de N y S, en las que el alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido;

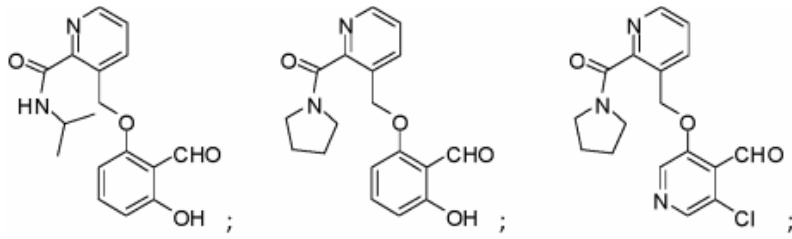
60 R<sup>17</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5-10 miembros o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, en donde el alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido;

y r es 0,1, o 2.

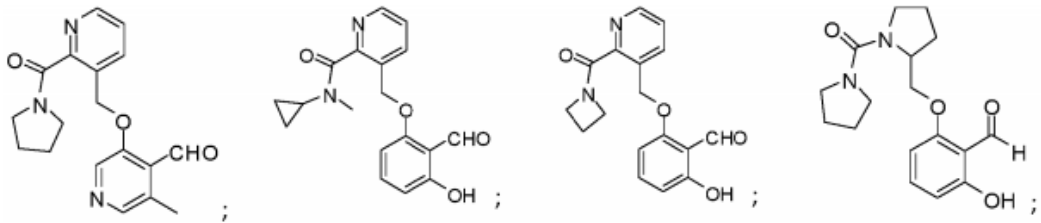
[0079] En ciertas aspectos de la divulgación, un compuesto se proporciona de fórmula:

65

5

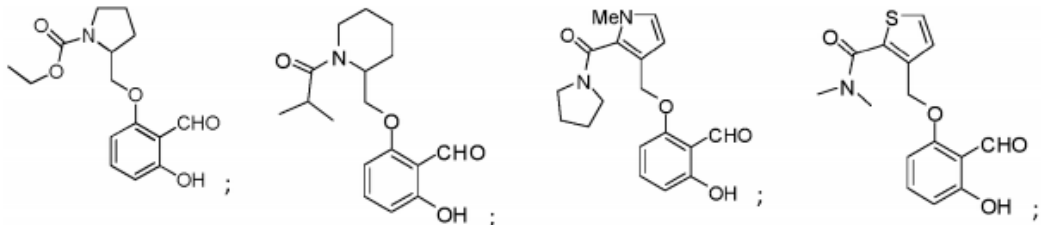


10



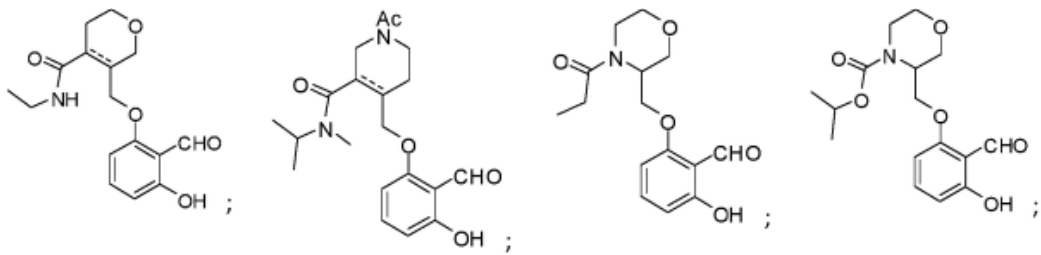
15

20



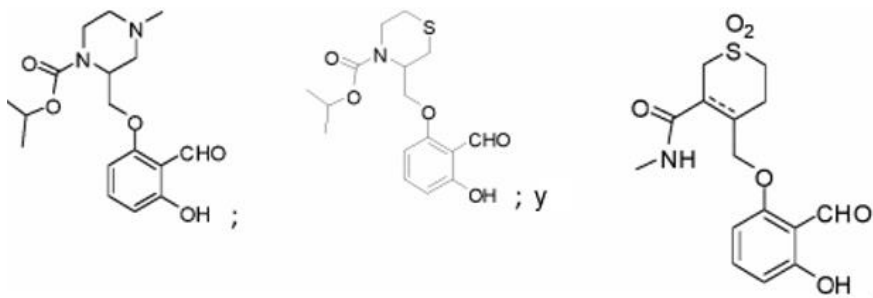
25

30



35

40



45

50

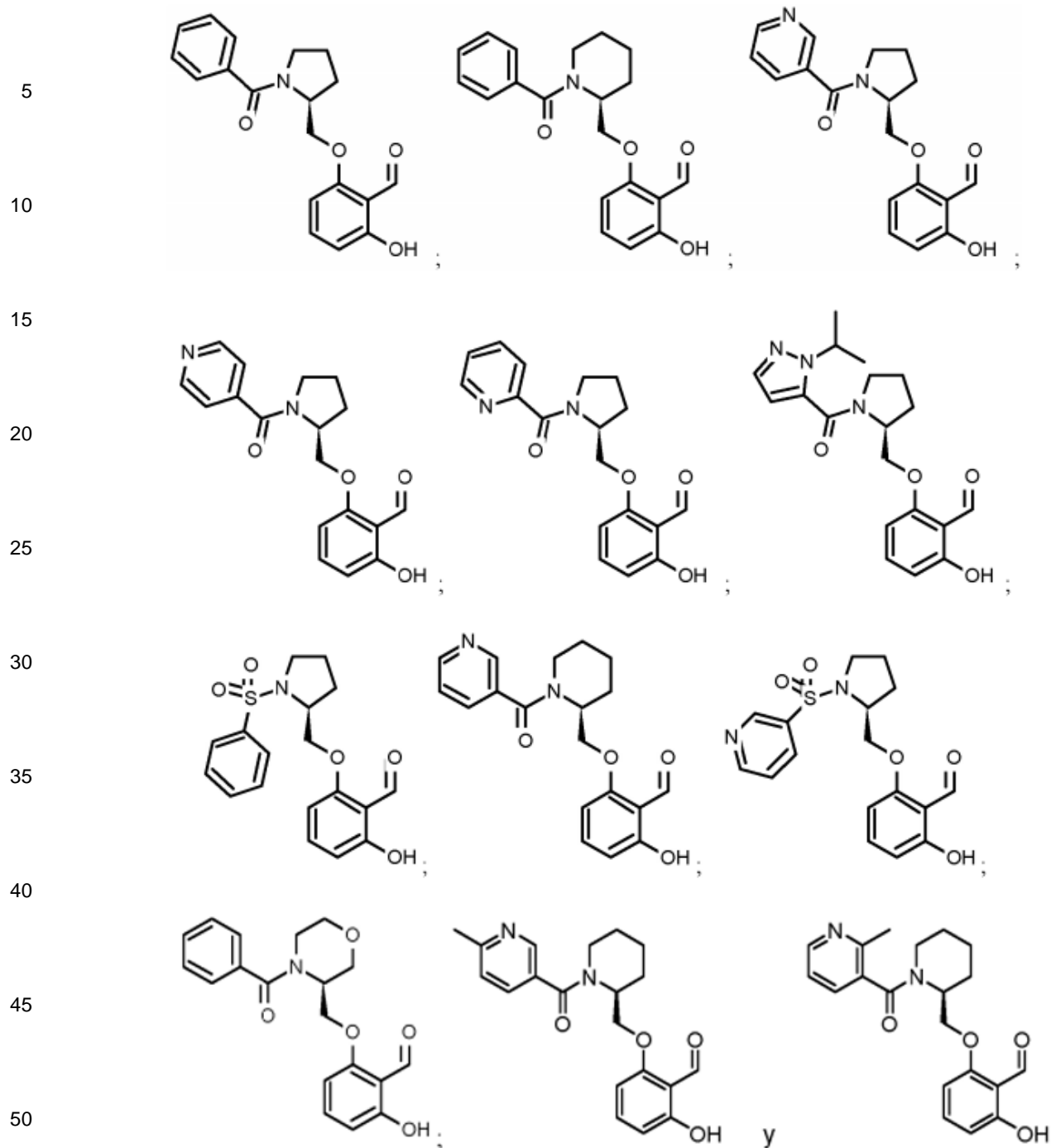
o un N óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada de los mismos.

55

**[0080]** En ciertas realizaciones de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula:

60

65



55

[0081] Los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen aquellos en la sección de Ejemplos.

**Composiciones farmacéuticas**

60 [0082] En aspectos adicionales de la invención, se proporciona una composición que comprende cualquiera de los compuestos de la invención, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0083] En otro aspecto, esta invención proporciona una composición que comprende cualquiera de los compuestos de la invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 [0084] Tales composiciones se pueden formular para diferentes vías de administración. Aunque las composiciones

adecuadas para la administración oral probablemente se usarán con mayor frecuencia, otras rutas que pueden usarse incluyen las rutas transdérmica, intravenosa, intraarterial, pulmonar, rectal, nasal, vaginal, lingual, intramuscular, intraperitoneal, intracutánea, intracraneal y subcutánea. Las formas de dosificación adecuadas para administrar cualquiera de los compuestos descritos en este documento incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, aerosoles, supositorios, parenterales y líquidos orales, incluidas suspensiones, soluciones y emulsiones. También se pueden usar formas de dosificación de liberación sostenida, p. ej., en forma de parche transdérmico. Todas las formas de dosificación pueden prepararse usando métodos que son estándar en la técnica (véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª ed., A. Oslo editor, Easton Pa. 1980).

**[0085]** Los excipientes farmacéuticamente aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración y no afectan negativamente al beneficio terapéutico del compuesto de esta invención. Dichos excipientes pueden ser cualquier excipiente sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, gaseoso que esté generalmente disponible para un experto en la técnica. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se preparan por medios convencionales usando métodos conocidos en la técnica.

**[0086]** Las composiciones descritas en este documento pueden ser usadas en conjunción con cualquiera de los vehículos y excipientes comúnmente empleados en preparaciones farmacéuticas, p. ej., talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, disolventes acuosos o no acuosos, aceites, derivados de parafina, glicoles, etc. También pueden añadirse agentes colorantes y aromatizantes a las preparaciones, particularmente a las de administración oral. Las soluciones se pueden preparar usando agua o disolventes orgánicos fisiológicamente compatibles tales como etanol, 1,2-propilenglicol, poliglicoles, dimetilsulfóxido, alcoholes grasos, triglicéridos, ésteres parciales de glicerina y similares.

**[0087]** Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, hidroxipropil celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, p. ej., aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. En las realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden uno o más entre  $\alpha$ -tocoferol, goma arábiga y/o hidroxipropil celulosa.

**[0088]** En una realización, esta invención proporciona formulaciones de liberación sostenida, tales como depósitos de fármacos o parches que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En otra realización, el parche comprende además goma arábiga o hidroxipropil celulosa por separado o en combinación, en presencia de alfa-tocoferol. Preferiblemente, la hidroxipropil celulosa tiene un PM medio de 10.000 a 100.000. En una realización más preferida, la hidroxipropil celulosa tiene un PM medio de 5.000 a 50.000.

**[0089]** Los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser usados solo o en combinación con otros compuestos. Cuando se administra con otro agente, la coadministración puede ser de cualquier manera en donde los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente al mismo tiempo. Por lo tanto, la coadministración no requiere que se use una única composición farmacéutica, la misma forma de dosificación o incluso la misma vía de administración para la administración tanto del compuesto de esta invención como del otro agente o que los dos agentes se administren exactamente a al mismo tiempo. Sin embargo, la coadministración se logrará más convenientemente con la misma forma de dosificación y la misma vía de administración, sustancialmente al mismo tiempo. Obviamente, tal administración procede de la manera más ventajosa mediante la administración de ambos ingredientes activos simultáneamente en una nueva composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

#### **Compuestos para uso en métodos de tratamiento**

**[0090]** En aspectos de la divulgación, se proporciona un compuesto o composición descritos en el presente documento para uso en un método para aumentar la oxigenación tisular y/o celular, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento.

**[0091]** En aspectos de la divulgación, que se describe en el presente documento se proporciona un compuesto o composición para uso en un método para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones descritos en este documento.

**[0092]** En aspectos de la divulgación, se proporcionan un compuesto o composición descritos en este documento para uso en un método para tratar un estado asociado con la deficiencia de oxígeno, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones descritos en este documento.

**[0093]** En aspectos adicionales de la divulgación, se proporcionan un compuesto o composición descritos en este documento para uso en un método para el tratamiento de la deficiencia de oxígeno asociada con la anemia de células

falciformes, comprendiendo el método la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones descritos en este documento.

5 **[0094]** En aspectos adicionales de la invención, se proporciona un compuesto o composición de la invención para su uso en un método para tratar la enfermedad de células falciformes, comprendiendo el método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de los compuestos o composiciones de la invención. En otros aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o composición de la invención para su uso en un método para tratar el cáncer, un trastorno pulmonar, accidente cerebrovascular, mal de altura, una úlcera, una úlcera por presión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de enfermedad respiratoria aguda y  
10 una herida, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de los compuestos o composiciones de la invención.

### **Métodos sintéticos**

15 **[0095]** Ciertos métodos para elaborar los compuestos descritos en este documento también se proporcionan. Las reacciones se llevan a cabo preferiblemente en un disolvente inerte adecuado que resultará evidente para el experto en la materia al leer esta descripción, durante un período de tiempo suficiente para asegurar la finalización sustancial de la reacción como se observa mediante cromatografía en capa fina, <sup>1</sup>H-RMN, etc. Si es necesario para acelerar la reacción, la mezcla de reacción se puede calentar, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Los  
20 compuestos final e intermedio se purifican, si es necesario, mediante varios métodos conocidos en la técnica tales como cristalización, precipitación, cromatografía en columna y similares, como resultará evidente para el experto en la técnica al leer esta descripción.

25 **[0096]** A continuación se muestra esquemáticamente un método ilustrativo y no limitante para sintetizar un compuesto de fórmula (I).

**[0097]** En los siguientes esquemas,

30 

y

35 

40 se refieren a anillos B y C como se describe en este documento;

L, R<sup>3</sup> y R<sup>70</sup> son como se describen en el presente documento;

45 A<sup>5</sup> y B<sup>5</sup> son independientemente NR<sup>14</sup>, O, S, S(O)<sub>x</sub>, NBoC, CH<sub>2</sub>, CHR<sup>14</sup>, C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> siempre que cuando A<sup>5</sup> y B<sup>5</sup> estén presentes en un anillo, ambos no sean CH<sub>2</sub>, CHR<sup>14</sup>, C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>, y con la condición de que si solo un único A<sup>5</sup> o B<sup>5</sup> está presente en un anillo, ese A<sup>5</sup> o B<sup>5</sup> no es CH<sub>2</sub>, CHR<sup>14</sup>, C(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>;

50 R<sup>14</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, COR<sup>15</sup> o COOR<sup>15</sup>; en donde R<sup>15</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo opcionalmente sustituido, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido de 5-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, o heterociclo opcionalmente sustituido de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo es seleccionado del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;

55 X y X<sup>5</sup> representan cada uno un grupo saliente y se seleccionan independientemente de Cl, Br e I.

X<sup>6</sup> representa CR, N, O, S(O)<sub>x</sub>; en donde x es 0, 1 o 2;

Y<sup>5</sup> representa un grupo saliente seleccionado de Cl, F, Br, I, OSO<sub>2</sub>R<sup>71</sup> y OSO<sub>2</sub>Ar;

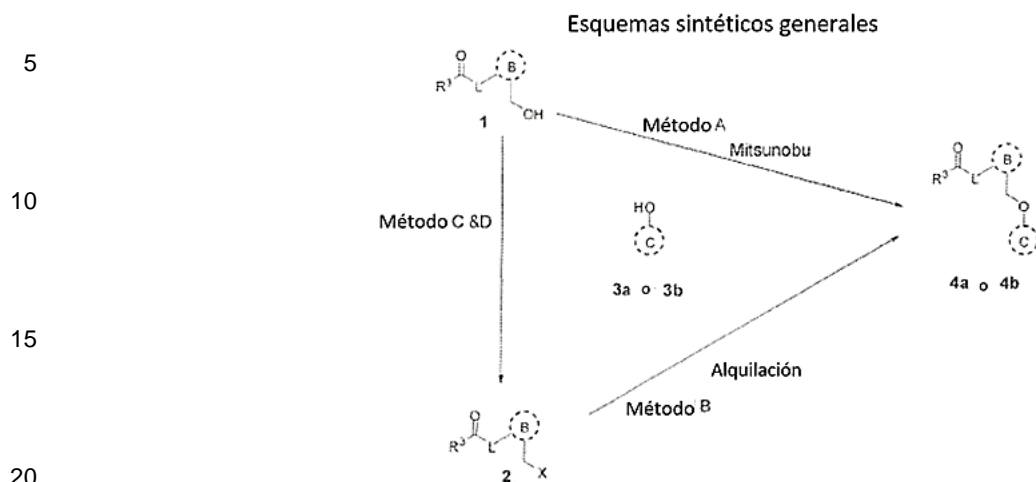
60 R<sup>71</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo y/o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

n es 0, 1, o 2.

65 **[0098]** Cuando las variables ya utilizadas en las estructuras anteriormente se utilizan en los esquemas, el contexto

hace que sea inequívoco en cuanto al objeto de la variable.



25

30

**[0099] Método general A para preparar análogos de ariloxi/heteroariléter (4a/4b) a partir de alcohol metileno sustituido (1) y derivados de hidroxil (hetero)aril aldehído (3a/3b).** Se agitó una mezcla de derivados de hidroxil (hetero)arilaldehído (**3a/3b**) (0,1-2 mmol) con alcohol metileno sustituido (**1**) (0,8 a 1,2 eq) y PPh<sub>3</sub> (1-1,5 eq) en THF anhidro (1-10 ml) bajo nitrógeno hasta su completa disolución. La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota DIAD o DEAD (1,1 eq) en THF o tolueno durante un período de 1 a 20 min. Se dejó expirar el baño de enfriamiento con hielo durante 90 min y la mezcla se agitó a TA durante 2-48 horas. La mezcla se agitó durante 10 min y luego se filtró a través de un lecho de sílice. La sílice se lavó con 2-20 ml de acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía flash en gel de sílice.

35

40

**[0100] Método general B para preparar análogos de ariloxi/heteroariléter (4a/4b) a partir de haluro de metileno sustituido (2) y derivados de hidroxil (hetero)aril aldehído (3a/3b).** Una mezcla de derivados de hidroxil (hetero)arilaldehído (**3a/3b**) (0,1-2 mmol, 1-4 eq.), Cloruro o bromuro de metileno sustituido (**2**) (1 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2-5 eq.) (también puede añadirse una cantidad catalítica de NaI o BU<sub>4</sub>Ni) en DMF o acetonitrilo (1 a 10 ml) se agitó a TA o se calentó hasta 120°C durante 0,5-8 h en atmósfera de nitrógeno. En el tratamiento A, se añadió agua a la mezcla de reacción, se recogió el producto precipitado, se lavó con agua y luego se sometió a HPLC preparativa o purificación por cromatografía flash en gel de sílice. En el tratamiento B (para productos que no precipitaron), se añadió HCl diluido o NH<sub>4</sub>Cl acuoso a 0°C para ajustar el pH a ~ 7, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo o diclorometano y cloruro de sodio acuoso y la capa orgánica se separó., se secó y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice automatizada usando una mezcla de disolventes apropiada (p. ej., acetato de etilo/hexanos).

45

50

**[0101] Método general C para preparar cloruro de metileno sustituido (2a).** A una solución de alcohol metileno sustituido (**1**) (0,1 a 2 mmol) en DCM (1 a 10 ml) se le añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (2 eq a 5 eq) a 0°C o TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min a 6 h, o hasta que la reacción se consideró completa (LC/EM). La mezcla de reacción se concentra a sequedad en un rotavapor. El residuo de cloruro crudo se suspendió en tolueno, se sonicó y se concentró hasta sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar el cloruro de metileno sustituido (**2**), normalmente como un sólido blanquecino, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Alternativamente, se agrega luego una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1N para producir una solución de pH ~ 8. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10-50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta el cloruro de metileno sustituido en bruto (**2a**), que luego se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos al 0-100%).

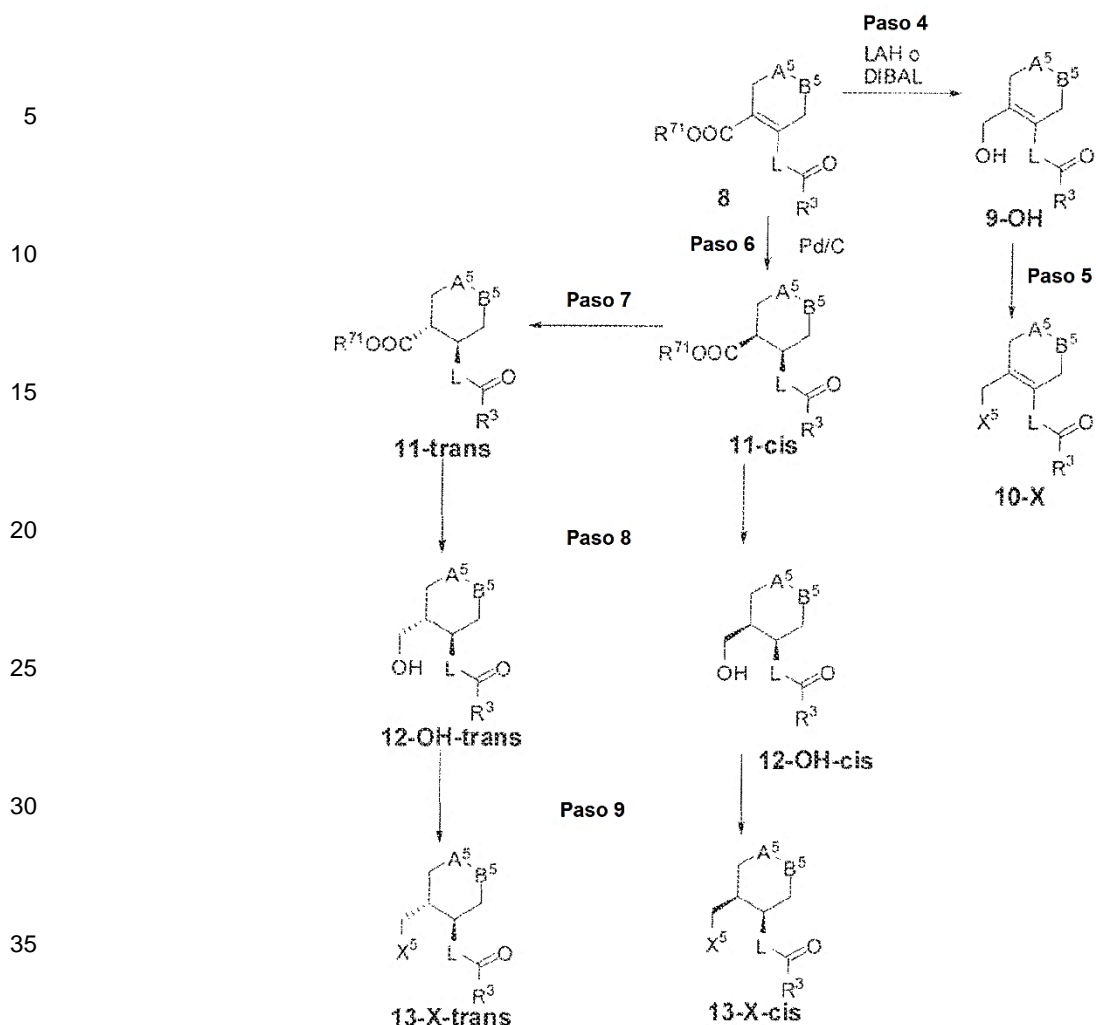
55

60

**[0102] Método general D para preparar bromuro de metileno sustituido (2b).** A una solución de alcohol de metileno sustituido (**1**) (0,1 a 2 mmol) en DCM (1 a 10 ml) se le añadió gota a gota PH<sub>3</sub>P Br<sub>2</sub> (2eq a 5eq) a 0°C o TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min a 2 h, o hasta que la reacción se consideró completa (LC/EM). La mezcla de reacción se concentra a sequedad en un rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-hexanos al 0-100%) para producir el bromuro **2b** puro.

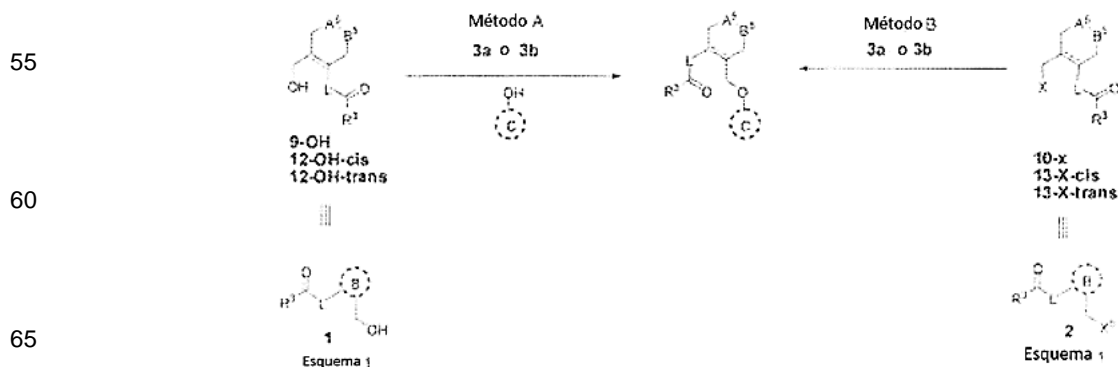
65



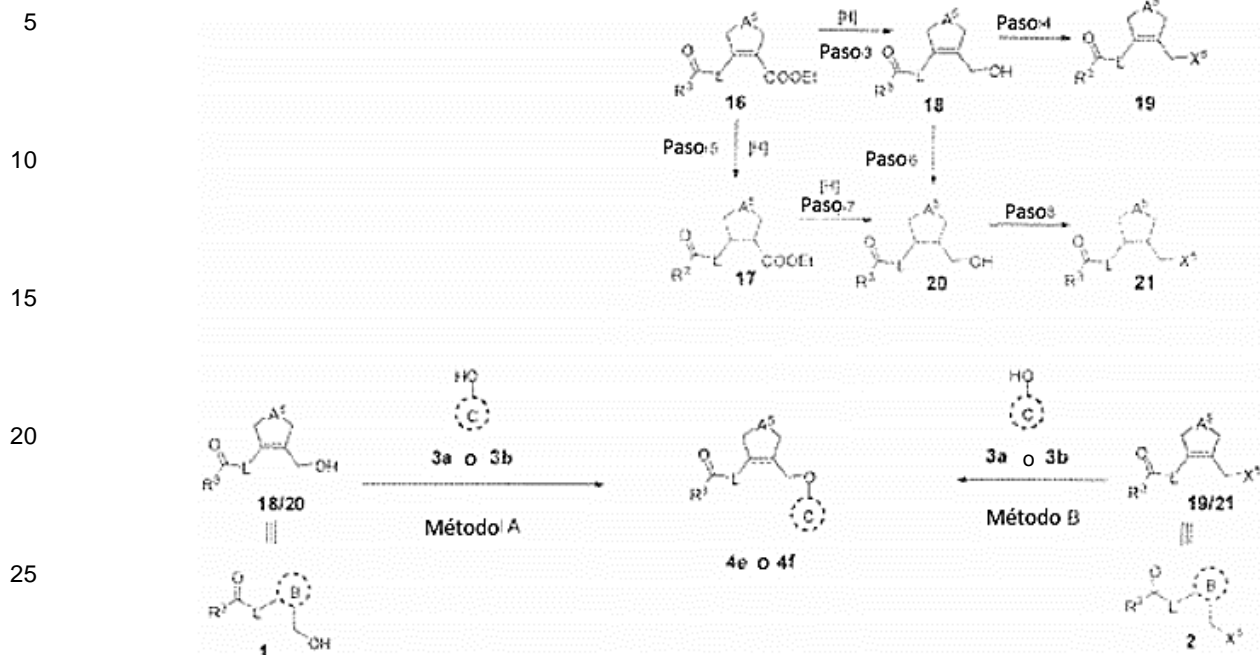


[0103] Método general E para preparar derivados de metileno heterocíclicos 9, 10, 12 y 13. La reducción del grupo éster del carboxilato de heterociclohexeno 8 por LAH o DIBAL da el correspondiente alcohol 9-OH (Paso 4). La reacción adicional del alcohol 9-OH con cloruro de tionilo,  $\text{PH}_3\text{PBr}_2$  (o  $\text{CBr}_4\text{-PH}_3\text{P}$  o  $\text{PBr}_3$ ) o cloruro de alquil/aril sulfonilo produce el correspondiente cloruro, bromuro o sulfonato 10-X (Paso 5).

[0104] Alternativamente, el doble enlace de heterociclohexeno carboxilato 8 se reduce para dar el *cis*-heterociclohexano 11-*cis* carboxilato bajo condiciones de hidrogenación catalizada con paladio (Paso 6). La reducción del grupo éster de 11-*cis* por LAH o DIBAL produce *cis*-alcohol 12-OH-*cis* (Paso 8). La conversión del alcohol 12-OH-*cis* en su cloruro, bromuro o sulfonato (como mesilato, tosilato) 13-X-*cis* se puede lograr haciendo reaccionar con cloruro de tionilo, o  $\text{PH}_3\text{PBr}_2$ , o cloruro de sulfonilo (como cloruro de mesilo o cloruro de tosilato) (Paso 9). El carboxilato de *cis*-ciclohexano 11-*ds* también se puede isomerizar al isómero *trans* 11-*trans* termodinámicamente más estable mediante el tratamiento con una solución de alcóxido alcohólico (p. ej., etóxido). Análogamente, la transformación de éster 11-*trans* de alcohol 12-*trans* y haluro 13-X-*trans* se lleva a cabo aplicando condiciones del Paso 8 y Paso 9 similar a éstos para los correspondientes isómeros *cis*.



[0105] El acoplamiento de los derivados de metileno (hetero)cíclicos **9**, **10**, **12** y **13** con derivados de (hetero)arilaldehído de hidroxilo (**3a/3b**) por el método general A o B proporciona los correspondientes análogos de ariloxi/heteroariléter (**4c** y **4d**).

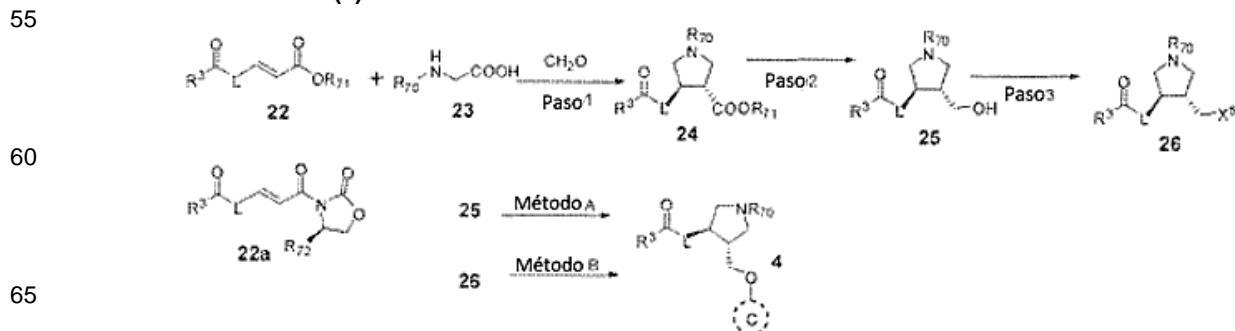


30 [0106] Método general F para preparar derivados de metileno heterocíclicos **18**, **19**, **20** y **21**. El éster de cetona **14** se convierte en el intermedio triflato **15** por tratamiento con un agente triflante (p. ej., anhídrido triflico) en presencia de una base orgánica tal como base de Hunig (Paso 1). El acoplamiento de Suzuki del triflato **15** con un ácido o éster borónico proporciona heterociclo carboxilato **16** (paso 2). La posterior reducción del grupo éster por LAH o DIBAL da el correspondiente alcohol **18** (Paso 3). Además la reacción del alcohol **18** con cloruro de tionilo,  $\text{PH}_3\text{PBr}_2$  (o  $\text{CBr}_4\text{-PH}_3\text{P}$  o  $\text{PBr}_3$ ), o alquilo/arilo cloruro de sulfonilo produce el correspondiente **19** cloruro, bromuro o sulfonato (Paso 4).

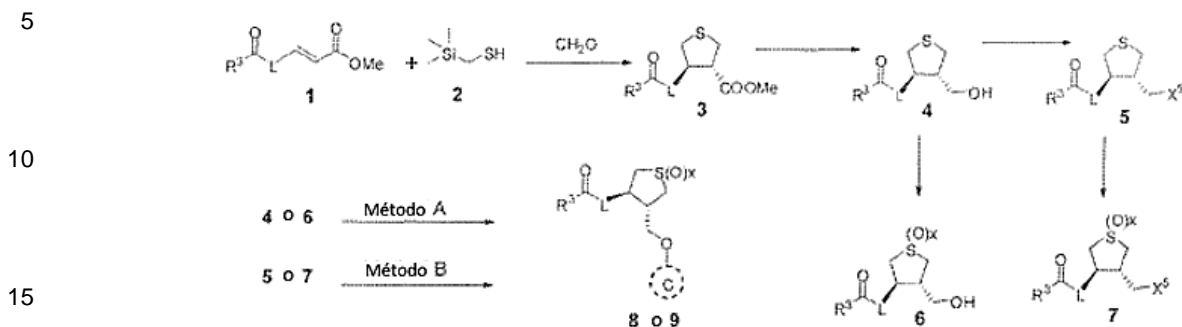
35 [0107] Alternativamente, el doble enlace de **16** se reduce para dar el análogo saturado heterocíclico **17** bajo condiciones de hidrogenación catalizada por paladio (paso 5). La reducción del grupo éster de **17** por LAH o DIBAL produce alcohol **20** (Paso 7). La conversión del alcohol **20** en su cloruro, bromuro o sulfonato (tal como mesilato, tosilato) **21** se puede lograr haciendo reaccionar con cloruro de tionilo, o  $\text{PH}_3\text{PBr}_2$ , o cloruro de sulfonilo (tal como cloruro de mesilo o cloruro de tosilato) (Paso 8).

45 [0108] El acoplamiento de los derivados de metileno (hetero)cíclicos **18**, **19**, **20** y **21** con derivados de (hetero)arilaldehído de hidroxilo (**3a/3b**) por el método general A o B proporciona los correspondientes análogos de ariloxi/heteroariloxiéter (**4e** y **4f**).

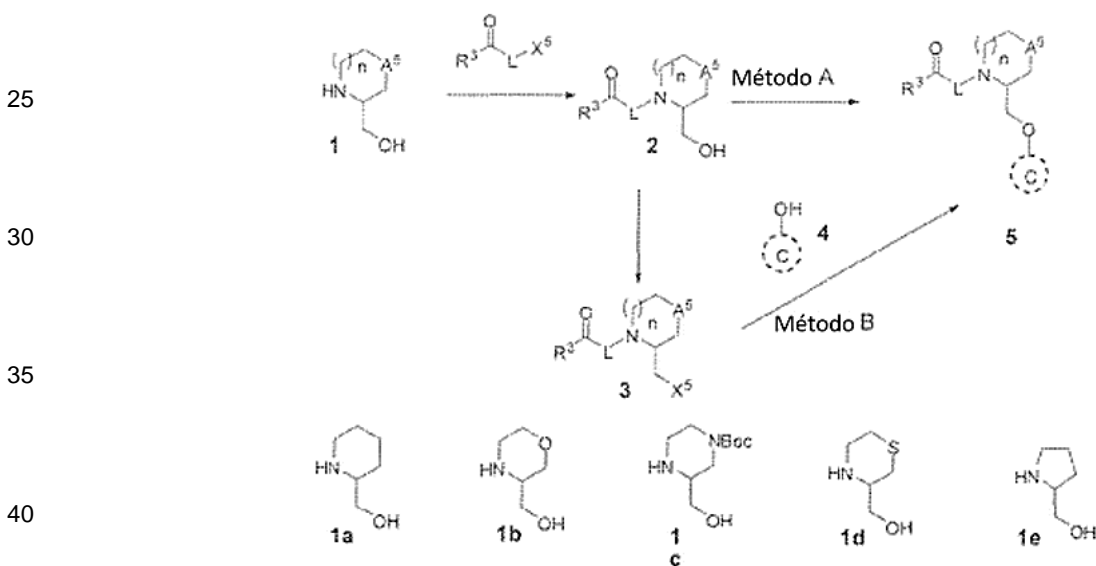
50 [0109] Derivados de metileno quiral de pirrolidina **25** y **26** se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de reacción representada en el presente documento. El éster de pirrolidina **24** se produce mediante una cicloadición 1,3-dipolar de alqueno **22** con azometino-iluro generado in situ a partir de formaldehído y aminoácido **23** alqueno (Paso I). La reducción posterior del éster a alcohol **24** y la conversión adicional **25** se realizan mediante métodos análogos descritos en este documento. Si se usa un grupo auxiliar quiral tal como el derivado de oxazolidinona quiral **22a**, también se pueden obtener los derivados de pirrolidina ópticamente activos **25** y **26**. El acoplamiento de **25** y **26** con derivados de hidroxil (hetero)arilaldehído (**3a/3b**) mediante el método general A o B proporciona los correspondientes análogos de ariloxi/heteroariloxiéter (**4**).



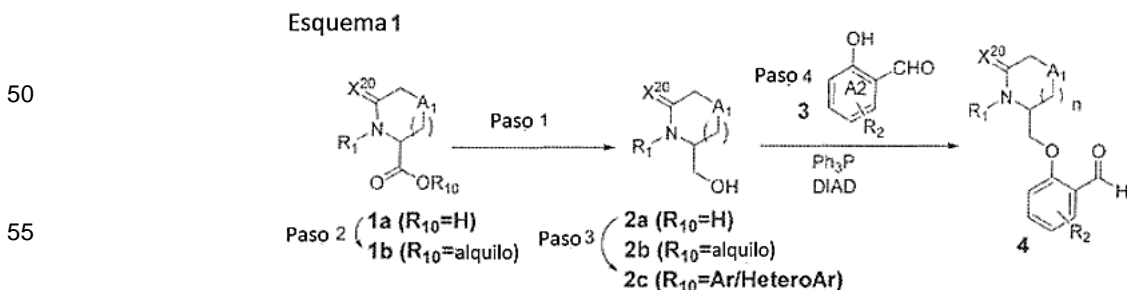
[0110] Separar de la síntesis general de los tetrahidrotiofenos (es decir, 20 y 21, A = S) descritos en este documento. También se describe un enfoque sintético diferente para esta clase de análogos.



[0111] Otros análogos heterocíclicos (compuesto 5) con enlace C-N se sintetizan mediante la aplicación de condiciones de aminación Buchwald/Hartwig. Muchas de las aminas cíclicas (1) están disponibles comercialmente (p. ej., 1a, 1b, 1c, 1d y 1e).



[0112] Amidas protegidas de fórmula -CONHR<sup>95</sup> y -CONHOR<sup>95</sup> pueden ser convertidas, por ejemplo, hidrolizadas en las amidas correspondientes de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.



[0113] Los compuestos de estructura 4 se pueden sintetizar a través del esquema sintético general 1. La reducción del derivado de ácido carboxílico 1 da análogo de hidroximetilo 2, que puede ser N-derivatizado a través de la reacción de N-arilación mediada por cobre (CuI, Ar-I, base como N,N-dimetiletilendiamina y fosfato de potasio, calor) para dar el intermedio hidroximetilo clave 3. El acoplamiento de 3 con fenol aldehído 4 produce el análogo de aldehído 5 deseado mediante condiciones típicas de Mitsunobu usando trifenilfosfina o trifenilfosfina soportada en polímero. A<sub>1</sub> es un heteroátomo o un resto hidrocarbilo como se define en este documento.

[0114] Paso 1 del método general - reducción del derivado de ácido carboxílico 1 a alcohol metílico 2: A una

suspensión de ácido carboxílico **1** (1-10 mmol) en MeOH o EtOH (2-10 ml) a 0°C se añadió SOCl<sub>2</sub> (1,5 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1-12 h, se concentró para eliminar todos los disolventes, se secó a alto vacío para dar el éster metílico o etílico correspondiente. El éster se disolvió en MeOH o EtOH (5-30 ml), a esta solución se le añadió NaBH<sub>4</sub> (1-4 eq) a 0°C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1-24 h más. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat., se filtró la materia insoluble y el filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash de gel de sílice para dar el compuesto del hidroximetileno **2** correspondiente.

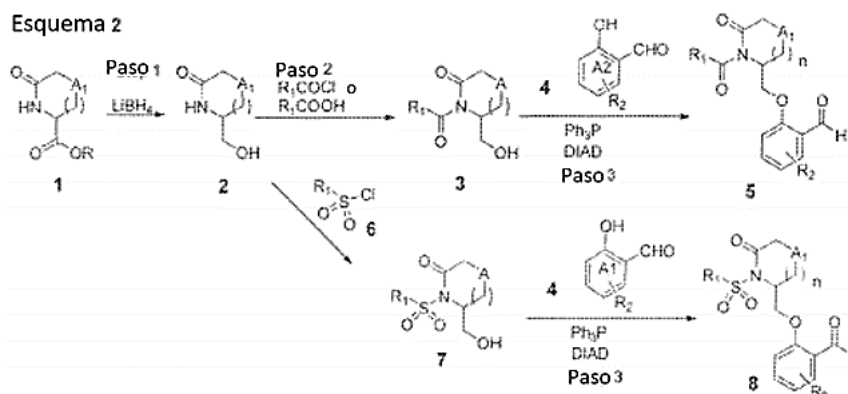
**[0115] Método general paso 2 - N-alkilación (1a a 1b):** el carboxilato **1a** (R<sub>1</sub> = H) puede alquilarse primero y luego reducirse para dar análogo de N-alkil hidroximetileno **1b** (R<sub>1</sub> = alquilo). En un procedimiento típico, el carboxilato **1a** (1-10 mmol) se disuelve primero en DMF (2-20 ml); a esto se le añadió luego una base tal como NaH o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1-1,2 eq), seguido de la adición de haluro de alquilo (p. ej., BnBr) (0,9-1,5 eq). Se dejó que la reacción prosiguiera a temperatura ambiente de 40 a 115°C durante 0,5 a 24 h. En el tratamiento A, se añadió agua a la mezcla de reacción, se recogió el producto precipitado, se lavó con agua y luego se sometió a HPLC preparativa o purificación por cromatografía flash en gel de sílice. En tratamiento final B (para productos que no fueron precipitados), se diluyó se añadió HCl o NH<sub>4</sub>Cl acuoso a 0°C para ajustar el pH a ~ 7, la reacción mezcla se repartió entre acetato de etilo o diclorometano y cloruro de sodio acuoso y se separó, se secó y se eliminó la capa orgánica al vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice automatizada, mezcla de disolventes apropiados para la reacción (p. ej., acetato de etilo/hexanos).

**[0116] Paso 3 del método general - N-arilación mediada por cobre de 2a a 2c:** para aminas cíclicas (X=H, H), a una solución de compuesto de hidroximetileno **2a** (1-10 mmol) y arilo/heteroyoduro (1-1,5 eq) en IPrOH (0,5-10 ml) se añadió etilendiol (1,3 eq) y CuI (6,7% en moles), seguido de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,3 eq), luego se desgasificó y calentó a 88°C durante 6-24 h.

**[0117]** Alternativamente, para las lactamas (X=O), a una solución de compuesto de hidroximetileno **2a** (1-10mmol) y arilo/hetero Cul se añadió yoduro (1-1,5eq) en dioxano (2-20 ml) (0,17eq), N,N-dimetiletildiamina (0,17 eq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,7 eq), luego se desgasificó y calentó a 100°C durante 6-48 h.

**[0118]** Tratamiento para ambos procedimientos: la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar el compuesto de N-arilo/heteroarilo **2c**.

**[0119] Método general C - condiciones de Mitsunobu** Una mezcla de derivados de hidroxil (hetero)arilaldehído (**4**) (0,1-2 mmol) con alcohol metileno sustituido (**3**) (0,8 a 1,2 eq) y PPh<sub>3</sub> (soportado por polímero) (1-1,5eq) en THF anhídrido (1-10 ml) se agitó bajo nitrógeno hasta su completa disolución. La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota DIAD o DEAD (1,1 eq) en THF o tolueno durante un período de 1 a 20 min. Se dejó expirar el baño de enfriamiento con hielo durante 90 min y la mezcla se agitó a TA durante 2-48 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de sílice. La sílice se lavó con 2-20 ml de acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía flash en gel de sílice.



**[0120]** Los compuestos de estructura **5** se pueden sintetizar a través del esquema sintético general 1. Reducción de derivado de ácido carboxílico **1** produce análogo de hidroximetileno **2**, que puede ser N-alkilado por haluro de alquilo sencillo (base, R<sup>1</sup>X, calor) o arilo haluro (ArX) a través de una reacción de N-arilación mediada por cobre (CuI, Ar-I, base como N,N-dimetiletildiamina y fosfato de potasio, calor) para dar el intermedio hidroximetileno clave **3**. El acoplamiento de **3** con el fenol aldehído **4** produce el análogo de aldehído deseado **5** vía condiciones típicas de Mitsunobu usando trifenilfosfina o trifenilfosfina soportada en polímero. A<sub>1</sub> es un heteroátomo o un resto hidrocarbilo como se define en este documento.

**[0121] Paso 1 del método general: reducción del derivado de ácido carboxílico 1 a alcohol metílico 2:** A una suspensión de ácido carboxílico 1 (1-10 mmol) en MeOH o EtOH (2-10 ml) a 0°C se añadió SOCl<sub>2</sub> (1,5 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1-12 h, se concentró para eliminar todos los disolventes, se secó a alto vacío para dar el éster metílico o etílico correspondiente. El éster se disolvió en MeOH o EtOH (5-30 ml), a esta solución se le añadió NaBH<sub>4</sub> (1-4 eq) a 0°C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1-24 h más. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat., los insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar el correspondiente compuesto de hidroximetileno 2.

**[0122] Paso 2 del método general - N-arilación mediada por cobre:** para aminas cíclicas (X = H, H), a una solución de compuesto de hidroximetileno 2 (1-10 mmol) y arilo/heteroyoduro (1-1,5 eq) en iPrOH (0,5-10 ml) se añadió etilendiol (1,3 eq) y CuI (6,7% en moles), seguido de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,3 eq), luego se desgasificó y se calentó a 88°C durante 6-24 h. Alternativamente, para las lactamas (X = O), a una solución de compuesto de hidroximetileno 2 (1-10 mmol) y aril/heteroyoduro (1-1,5 eq) en dioxano (2-20 ml) se añadió CuI (0,17 eq), N,N-dimetiletildiamina (0,17 eq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,7 eq), luego se desgasificó y calentó a 100°C durante 6-48 h.

**[0123]** El tratamiento para ambos procedimientos: la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con EtOAc y agua, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar el compuesto N-arilo/heteroarilo 3.

**[0124] Paso 2b del método general - N-alquilación:** El carboxilato 1 puede alquilarse primero y luego se reduce para dar el análogo 3 de N-alquil hidroximetileno. En un procedimiento típico, el carboxilato 1 (1-10 mmol) se disuelve primero en DMF (2-20 ml); a esto se le añadió luego una base tal como NaH o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1-1,2 eq), seguido de la adición de haluro de alquilo (p. ej., BnBr) (0,9-1,5 eq). Se dejó que la reacción prosiguiera a temperatura ambiente de 40 a 115°C durante 0,5 a 24 h. En el tratamiento A, se añadió agua a la mezcla de reacción, se recogió el producto precipitado, se lavó con agua y luego se sometió a HPLC preparativa o purificación por cromatografía flash en gel de sílice. En el tratamiento B (para productos que no precipitaron), se añadió HCl diluido o NH<sub>4</sub>Cl acuoso a 0°C para ajustar el pH a ~ 7, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo o diclorometano y cloruro de sodio acuoso y la capa orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice automatizada, mezcla de disolventes apropiados para la reacción (p. ej., acetato de etilo/hexanos).

**[0125] Método general C - condiciones de Mitsunobu** Una mezcla de derivados de (hetero)arilaldehído de hidroxilo (4) (0,1-2 mmol) con alcohol metileno sustituido (3) (0,8 a 1,2 eq) y PPh<sub>3</sub> (soportado por polímero) (1-1,5 eq) en THF anhídrido (1-10 ml) se agitó bajo nitrógeno hasta su completa disolución. La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota DIAD o DEAD (1,1 eq) en THF o tolueno durante un período de 1 a 20 min. Se dejó expirar el baño de enfriamiento con hielo durante 90 min y la mezcla se agitó a TA durante 2-48 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de sílice. La sílice se lavó con 2-20 ml de acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía flash en gel de sílice.

### **Síntesis de profármaco**

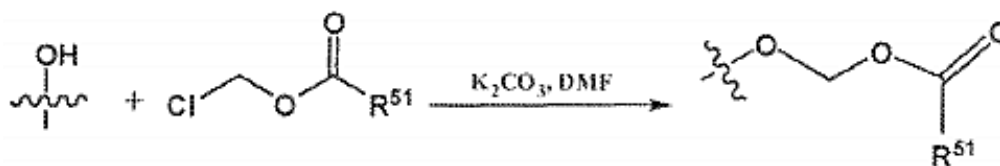
**[0126]** La síntesis de los profármacos de éster comienzan con el ácido carboxílico libre que lleva la amina terciaria. El ácido libre se activa para la formación de ésteres en un disolvente aprótico y luego se hace reaccionar con un grupo de alcohol libre en presencia de una base inerte, tal como trietilamina, para proporcionar el profármaco éster. Las condiciones de activación para el ácido carboxílico incluyen formar el cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en un disolvente aprótico, opcionalmente con una cantidad catalítica de dimetilformamida, seguido de evaporación. Los ejemplos de disolventes apróticos incluyen, pero no se limitan a cloruro de metileno, tetrahidrofurano y similares. Alternativamente, las activaciones se pueden realizar in situ usando reactivos tales como BOP (benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato, y similares (ver Nagy et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 90: 6373 - 6376) seguido de reacción con el alcohol libre. El aislamiento de los productos de éster puede verse afectado por la extracción con un disolvente orgánico, como acetato de etilo o cloruro de metileno, frente a una solución acuosa ligeramente ácida; seguido de un tratamiento básico de la fase acuosa ácida para hacerlo básico; seguido de extracción con un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o cloruro de metileno; evaporación de la capa de disolvente orgánico; y reconstitución en un disolvente, como etanol. Opcionalmente, el disolvente puede acidificarse con un ácido, como HCl o ácido acético para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Alternativamente, la reacción bruta se puede pasar sobre una columna de intercambio iónico que lleva grupos de ácido sulfónico en la forma protonada, lavada con agua desionizada y eluida con amoníaco acuoso; seguido de evaporación.

**[0127]** Los ácidos libres adecuados que llevan la amina terciaria están disponibles comercialmente, tales como 2-(N-morfolino)propiónico ácido, N,N-dimetilo-beta-alanina, y similares. Los ácidos no comerciales se pueden sintetizar de manera sencilla mediante los procedimientos estándar de la literatura.

[0128] Profármacos de carbonato y carbamato se pueden preparar de una manera análoga. Por ejemplo, los aminoalcoholes y diaminas pueden activarse usando agentes activantes tales como fosgeno o carbonildiimidazol, para proporcionar carbonatos activados, que a su vez pueden reaccionar con el alcohol y/o el grupo hidroxilo fenólico de los compuestos utilizados en la presente para proporcionar profármacos de carbonato y carbamato.

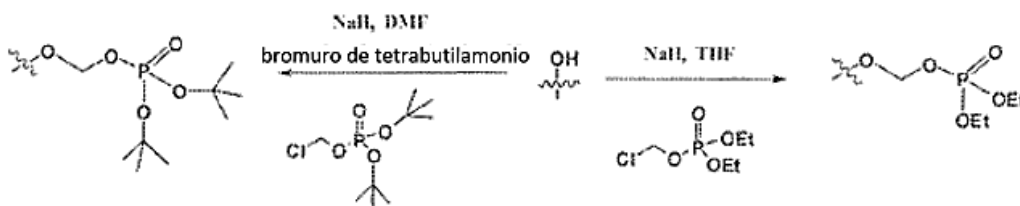
[0129] Varios grupos protectores y métodos sintéticos relacionados con los mismos que se pueden utilizar o adaptar para hacer compuestos de la invención se pueden adaptar a partir de las referencias Testa et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, junio de 2003, Wiley-VCH, Zurich, 419-534 y Beaumont et al., Curr. Drug Metab. 2003, 4: 461-85.

[0130] En el presente documento se describe un método para sintetizar una versión de aciloximetilo de un profármaco adaptando un método de la referencia Sobolev et al., 2002, J. Org. Chem. 67: 401-410.

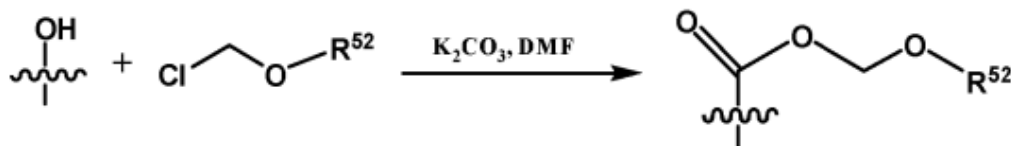


R<sup>51</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

[0131] En el presente documento se describe un método para sintetizar una versión de fosfonooximetilo de un profármaco adaptando un método de Mantyla et al., 2004, J. Med. Chem. 47: 188-195.



[0132] En el presente documento se describe un método para sintetizar una versión alquinoximetilo de un profármaco.



R<sup>52</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> heterociclilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> heteroarilo.

## Ejemplos

[0133] Los siguientes ejemplos se dan con el propósito de ilustrar diversas realizaciones de la invención y no se destinan a limitar la presente invención de ninguna manera. Los presentes ejemplos, junto con los métodos descritos en el presente documento, son actualmente representativos de realizaciones preferidas, son ejemplares y no pretenden ser limitaciones del alcance de la invención. A los expertos en la técnica se les ocurrirán cambios en los mismos y otros usos que están abarcados dentro de la invención tal como se define en el alcance de las reivindicaciones.

[0134] En los ejemplos a continuación, así como en toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

°C = grados Celsius

TA = temperatura ambiente

min = minuto(s)

h = hora(s)

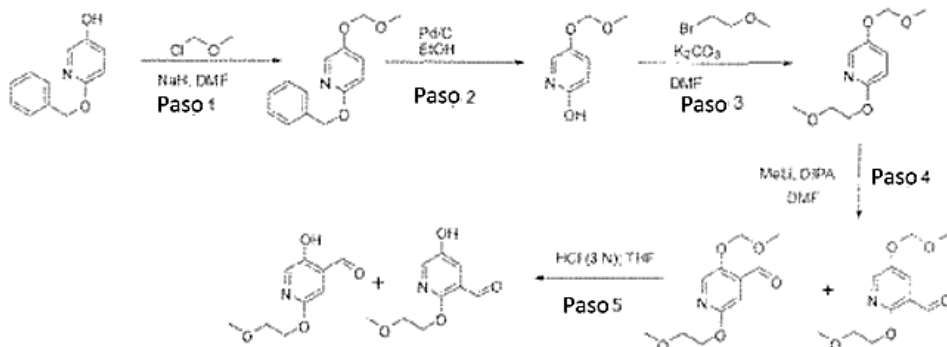
μL = Microlitro

- mL = Mililitro
- mmol = Milimol
- 5 eq = Equivalente
- mg = Miligramo
- 10 ppm = Partes por millón
- atm = Presión atmosférica
- EM = Espectrometría de masas
- 15 CL-EM = Cromatografía líquida-espectrometría de masas
- HPLC = Cromatografía líquida de alta resolución
- RMN = Resonancia magnética nuclear
- 20 Sat./sat. = Saturada
- MeOH = Metanol
- 25 EtOH = Etanol
- EtOAc = Acetato de etilo
- 30 Et<sub>3</sub>N = Trietilamina
- Ac<sub>2</sub>O = Anhídrido acético
- Na(OAc)<sub>3</sub>BH = Triacetoxi borohidruro sódico
- 35 PBr<sub>3</sub> = Tribromuro de fósforo
- Ph<sub>3</sub>P = Trifenilfosfina
- 40 PH<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub> CBr<sub>4</sub> = Tetrabromometano de dibromuro de trifenilfosfina
- DMF = N, N-dimetilformamida
- DCM = Diclorometano
- 45 LAH/LiAlH<sub>4</sub> = Hidruro de litio y aluminio
- THF = Tetrahidrofurano
- DIBAL = Hidruro de diisobutilaluminio
- 50 DIAD = Azodicarboxilato de diisopropilo
- DEAD = Azodicarboxilato de dietilo
- 55 DIPEA = N,N-Diisopropiletilamina
- Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo
- 60 **[0135]** Los siguientes intermedios de anillo B y anillo C representativos pueden incorporarse en los compuestos de la invención por métodos que son comúnmente conocidos por el experto en la materia.

*Preparación de 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído).*

65 **[0136]**

5

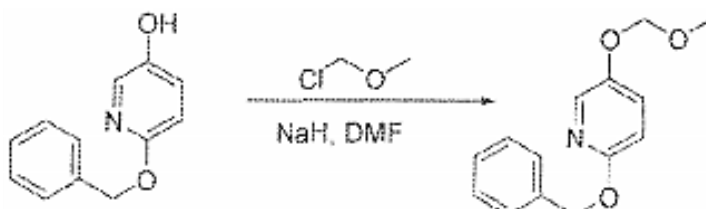


10

15 Paso 1

[0137]

20



25

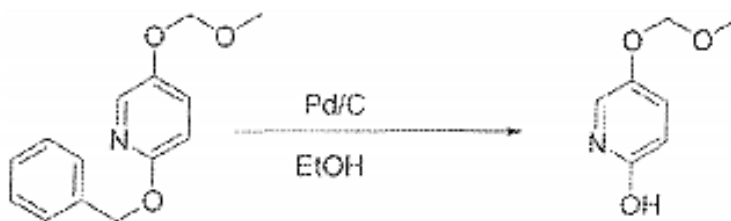
[0138] A una solución de 6-(benziloxy)piridina-3-ol (2,0 g, 10 mmol, 1 eq.) en DMF (20 ml) se añadió NaH (60% en aceite mineral; 0,6 g, 15 mmol, 1,5 eq.) a 0-5°C en porciones. Una vez completada la adición, la mezcla se continuó agitando a 0-5°C durante 15 min, se añadió clorometilo metilo éter (0,88 g, 11 mmol, 1,1 eq.), se agitó a 0-5°C durante otros 20 min. y se inactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl (sat.). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos al 25% como eluyente para dar 2-(benziloxy)-5-(metoximetoxi)piridina (2,1 g, 87%) como un aceite incoloro. EM (ESI) m/z 246,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35

Paso 2

[0139]

40



45

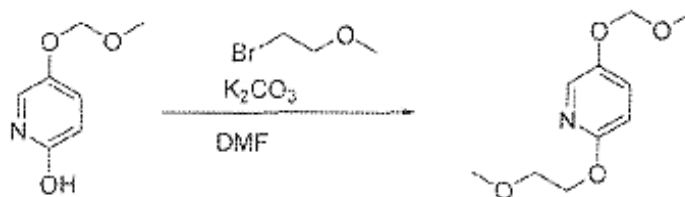
[0140] A 2-(benziloxy)-5-(metoximetoxi)piridina (1,8 g, 8,71 mol) en EtOH se añadió Pd/C (1,0 g). La mezcla se cargó con H<sub>2</sub> (15 psi), se agitó a TA durante 45 min, se filtró y se concentró para dar 5-(metoximetoxi)piridina-2-ol (1,35 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo pálido. EM (ESI) m/z 156,1 [M+H]<sup>+</sup>.

50

Paso 3

[0141]

55



60

[0142] A una mezcla de 5-(metoximetoxi)piridina-2-ol (1,35 g, 8,71 mmol, 1 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,01 g, 43,6 mmol, 5,0 eq.) en DMF (30,0 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (3,61 g, 26,1 mmol, 3 eq.). La mezcla se calentó a 60°C durante

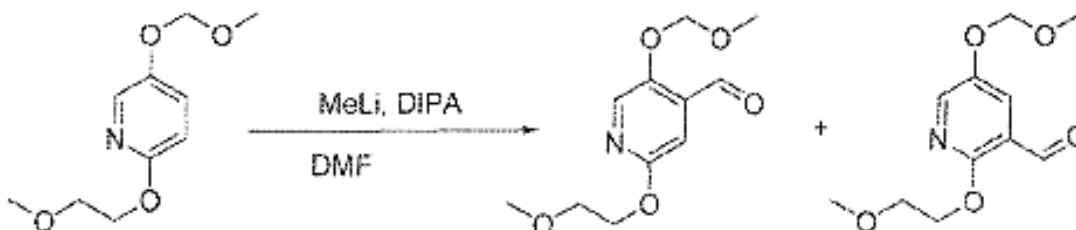
65



2 h, se enfrió, filtró, concentró y purificó en gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)piridina (500 mg, 27%) como un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,35 (ddd,  $J = 8,9, 3,0, 1,0$  Hz, 1H), 6,76 (dd,  $J = 8,9, 1,0$  Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,48 - 4,40 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). EM (ESI)  $m/z$  214,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso 4

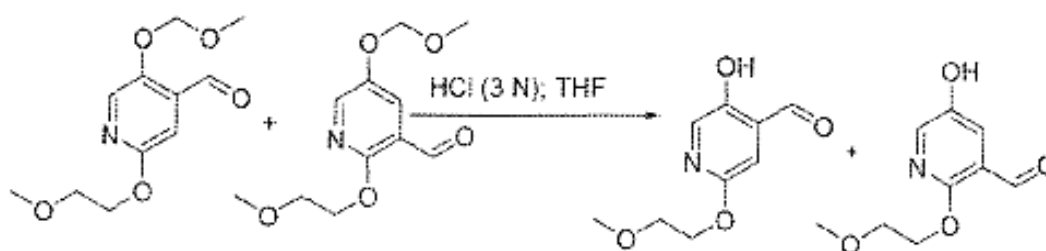
[0143]



[0144] A una mezcla de 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)piridina (1,34 g, 6,3 mol, 1 eq.) y diisopropilamina (17,5  $\mu\text{L}$ , 0,13 mmol, 0,02 eq.) en THF (50 ml) se añadió metilo litio (1,6 M/THF, 7 ml, 11,3 mol, 1,8 eq.) a  $-40^\circ\text{C}$ . Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a  $0^\circ\text{C}$ , se continuó agitando a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 h, se enfrió de nuevo a  $-40^\circ\text{C}$  y se añadió DMF (0,83 ml, 11,3 mol, 1,8 eq.) lentamente. Después, la mezcla se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 1 h, se inactivó con una mezcla de HCl (12 N, 12 ml) y THF (28 ml), se calentó a TA y se añadió agua (20 ml). El pH de la mezcla se ajustó a pH 8-9 con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar una mezcla de 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído y 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)nicotinaldehído (5/1, 1,27 g, 83,6%) como un aceite amarillo pálido.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,46 (dd,  $J = 5,4, 3,9$  Hz, 2H), 4,14 (q,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (s, 3H) y  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,64 - 4,57 (m, 2H), 3,85 - 3,79 (m,  $J = 5,4, 4,0$  Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,46 (s, 3H); EM (ESI)  $m/z$  242,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso 5

[0145]



[0146] A una solución de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído (1,27 g, 5,29 mol) en THF (5 ml) se añadió HCl (3 N, 4 ml). La reacción se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 1 h, se enfrió a TA y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla se neutralizó a pH 7-8 con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos para dar 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído (630 mg, 60%) y 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)nicotinaldehído (120 mg, 11%). Datos para 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,98 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). EMBR ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $m/z$  198,1. Datos para y 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)nicotinaldehído:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,3 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (ancho, 1H), 4,54 (dd,  $J = 5,4, 3,7$  Hz, 2H), 3,84 (dd,  $J = 5,4, 3,7$  Hz, 2H), 3,49 (s, 3H); EM (ESI)  $m/z$  198,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Preparación de 2,6-dihidroxibenzaldehído.

[0147]

5



10

15

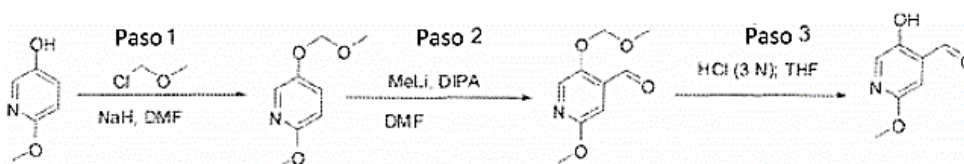
**[0148]** En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3000 ml, se colocó una solución de  $\text{AlCl}_3$  (240 g, 1,80 mol, 3,00 equiv) en diclorometano (1200 ml). Se añadió gota a gota una solución de 2,6-dimetoxibenzaldehído (100 g, 601,78 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (800 ml) a la mezcla de reacción a  $0^\circ\text{C}$ . La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se inactivó con 200 ml de HCl diluido (2 M). La solución resultante se extrajo con 2 x 200 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:200-1:50) como eluyente para proporcionar 40 g (48%) de 2,6-dihidroxi-benzaldehído como un sólido amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 6,11,25 (s, 2H), 10,25 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,36 (d,  $J = 8,4$  Hz 2 H); EM (ESI)  $m/z$  139  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Preparación de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído.*

20

**[0149]**

25



30

35

**[0150]** Paso 1: A una solución de 6-metoxipiridin-3-ol (20 g, 0,16 mol) en DMF (200 ml) se añadió NaH (60% en aceite mineral; 9,6 g, 0,24 mol) a  $0-5^\circ\text{C}$  en porciones. Una vez completada la adición, se continuó agitando la mezcla a  $0-5^\circ\text{C}$  durante 15 min seguido de más clorometilmetiléter. La mezcla se agitó a  $0-5^\circ\text{C}$  durante otros 20 min y se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso (sat.). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos al 25% como eluyente para dar 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (24,1 g, 89,3%) como un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 7,97 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,51 (s, 3H); EM (ESI)  $m/z$  170,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

45

**[0151]** Paso 2: A una mezcla de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (30 g, 0,178 mol) y diisopropilamina (507  $\mu\text{L}$ , 3,6 mmol) en THF (500 ml) se le añadió metilo litio (1,6 M/THF), 200 ml, 0,32 mol) a  $-40^\circ\text{C}$ . Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a  $0^\circ\text{C}$  y se continuó agitando a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se volvió a enfriar a  $-40^\circ\text{C}$  seguido de la adición de DMF (24,7 ml, 0,32 mol) lentamente. Después, la mezcla se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 1 h y se inactivó con una mezcla de HCl (12 N, 120 ml) y THF (280 ml). Se añadió agua (200 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a pH 8-9 con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (300 mL) dos veces. La capa orgánica se combinó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído (33,5 g, 95,7%) como un sólido marrón, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7,90 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (s, 3H); EM (ESI)  $m/z$  198,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

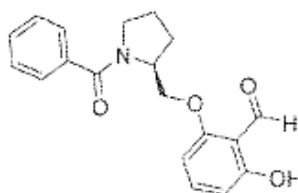
50

**[0152]** Paso 3: A una solución de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído (33,5 g, 0,17 mol) en THF (150 ml) se añadió HCl (3 N, 250 ml). La reacción se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 1 h, se enfrió a TA y se diluyó con agua (500 ml). La mezcla se neutralizó a pH 7-8 con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido. El sólido de color amarillo pálido se recogió, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío ( $40^\circ\text{C}$ ) durante la noche para dar 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (1,7,9 g, 74,6%).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz;  $\text{DMSO}$ ) = 10,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,80 (s, 3H); EM (ESI)  $m/z$  154,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55

**GBT915**

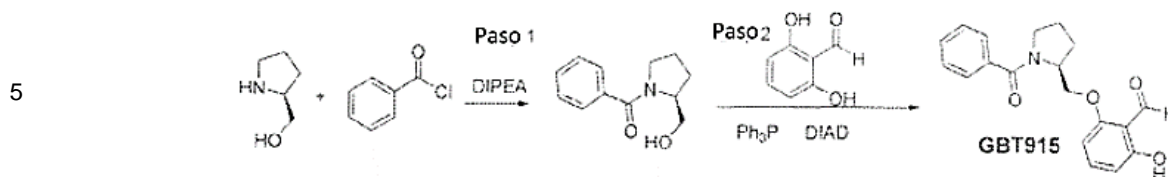
60



(S)-2-((1-benzoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído

65

**GBT915-** (S)-2-((1-benzoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído.

**[0153]**

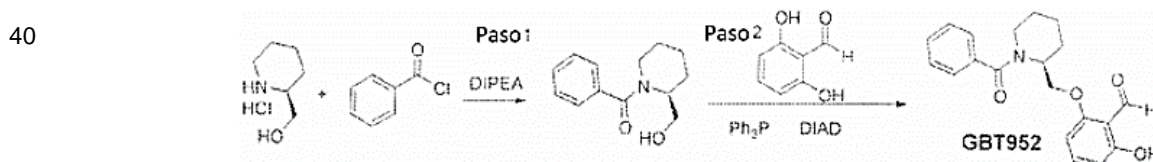
10 **[0154]** Paso 1: A una solución de (S)-2-ilmetanol-pirrolidina (700 mg, 6,92 mmol) y DIPEA (1,20 ml, 6,92 mmol) en DCM (12 ml) a 0°C se añadió cloruro de benzoilo (0,80 ml, 6,92 mmol), 30 min después se diluyó con más DCM y se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (EtOAc 0-100%) para dar (S)-2-((1-benzoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído (1,2 g).

15 **[0155]** Paso 2: A una solución de (S)-2-((1-benzoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído (100 mg, 0,49 mmol) y 2,6-dihidroxi-benzaldehído (90 mg, 0,64 mmol) en THF (1 mL) se añadió PPh<sub>3</sub> (190 mg, 0,73 mmol) y DIAD (0,15 mL, 0,73 mmol) a temperatura ambiente, 30 min después, se concentró y el residuo se purificó por columna (Hexanos/EtOAc = 100:0 a 1:1) para dar (S)-2-((1-benzoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído (65 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,90 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 6H), 6,53 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,38 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,29 - 1,90 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 36,4 Hz, 1H), 1,31 - 1,18 (m, 1H). EM encontrada para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: 326,5.



35 (S)-2-((1-benzoilpiperidina-2-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído

GBT952-(S)-2-((1-benzoilpiperidina-2-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído

**[0156]**

50 **[0157]** Paso 1: A una suspensión de hidrocloreto de (S)-piperidina-2-ilmetanol (0,11 g, 0,70 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIPEA (0,27 ml, 1,54 mmol) y cloruro de benzoilo (0,08 mL, 0,70 mmol) a temperatura ambiente, después de agitar durante 30 min, se diluyó con DCM y se lavó con solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (Hexanos/EtOAc = 0:100) para dar (S)-2-((1-benzoilpiperidina-2-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído (84 mg).

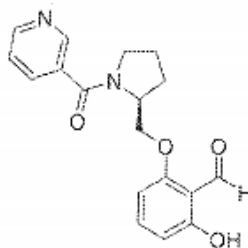
55 **[0158]** Paso 2: A una solución de 2,6-dihidroxi-benzaldehído (110 mg, 0,80 mmol) y (S)-2-((1-benzoilpiperidina-2-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído (0,23 g, 1,04 mmol) en THF (1,5 ml) se añadió PPh<sub>3</sub> (310 mg, 1,20 mmol) y DIAD (0,23 ml, 1,20 mmol) a 0°C, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó por columna (hexanos/EtOAc = 60:40) para dar (S)-2-((1-benzoilpiperidina-2-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído 62 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,98 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 6,58-6,50 (m, 2H), 6,40 (dt, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,04 (s, 1H), 1,94 - 1,76 (m, 3H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 1,26 (dt, *J* = 7,0, 3,1 Hz, 2H). EM encontrada para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 340,2.

60

65

## GBT961

5



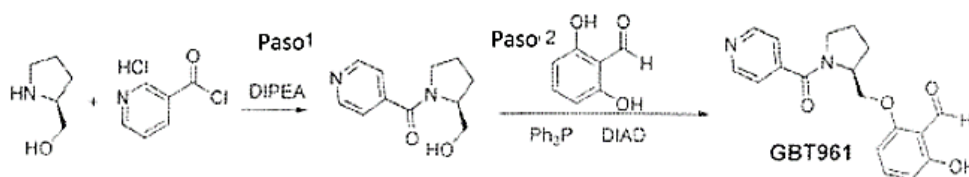
10

(S)-2-hidroxi-6-((1-nicotinoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)benzaldehído

15 GBT961-(S)-2-hidroxi-6-((1-nicotinoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)benzaldehído

## [0159]

20



25

[0160] Paso 1: A una solución de (S)-pirrolidina-2-ilmetanol (500 mg, 4,94 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (1,89 ml, 10,87 mmol), seguido de cloruro de nicotinoil (0,92 g, 5,19 mmol) a 0°C, después de agitar durante 30 min, se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (DCM/MeOH = 100:0 a 80:20) para dar (S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-ilo)(piridina-3-ilo)metanona (900 mg).

30

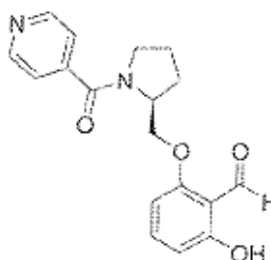
[0161] Paso 2: A una solución de (S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-ilo)(piridina-3-ilo)metanona (150 mg, 0,73 mmol) y 2,6-dihidroxi-benzaldehído (0,13 g, 0,91 mmol) en THF (1,5 mL) se le añadió PPh<sub>3</sub> (0,29 g, 1,1 mmol) y DIAD (0,21 mL, 1,1 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, posteriormente se concentró, el residuo resultante se purificó por columna (hexanos/EtOAc = 100:0 a 40:60 a DCM/MeOH = 100:0 a 90:10) para dar una mezcla de productos, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-hidroxi-6-((1-nicotinoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)benzaldehído (68 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,90 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,78 - 8,72 (m, 1H), 8,68 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (dt, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 7,9, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,5, 4,9 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,26 (dtd, *J* = 12,8, 7,6, 5,3 Hz, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,88 (dt, *J* = 12,5, 7,8 Hz, 1H). EM encontrada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 327,4.

35

40

## GBT962

45



50

55

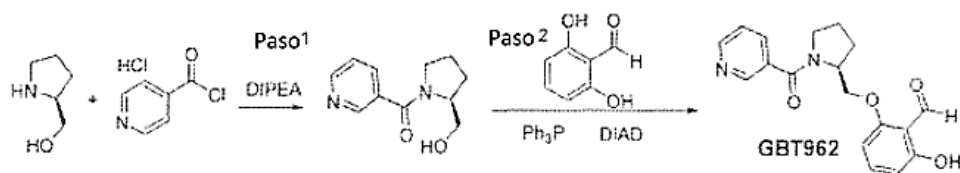
(S)-2-hidroxi-6-((1-isonicotinoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)benzaldehído

GBT962-(S)-2-hidroxi-6-((1-isonicotinoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)benzaldehído

60 [0162]

65

5



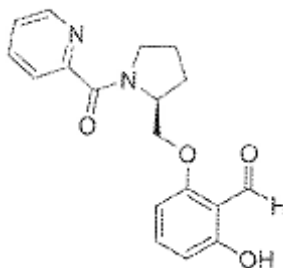
10 **[0163]** Paso 1: A una solución de (S)-pirrolidina-2-ilmetanol (500 mg, 4,94 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (1,89 ml, 10,87 mmol), seguido de cloruro de nicotínico (0,88 g, 4,94 mmol) a 0°C, después de agitar durante 30 min, se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (DCM/MeOH = 100:0 a 80:20) para dar (S)-2-(2-(hidroximetil)pirrolidina-1-ilo)(piridina-4-ilo)metanona (900 mg).

15 **[0164]** Paso 2: A una solución de (S)-2-(2-(hidroximetil)pirrolidina-1-ilo)(piridina-3-ilo)metanona (150 mg, 0,73 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,13 g, 0,91 mmol) en THF (1,5 mL) se le añadió PPh<sub>3</sub> (0,29 g, 1,1 mmol) y DIAD (0,21 mL, 1,1 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, posteriormente se concentró, el residuo resultante se purificó por columna (hexanos/EtOAc = 100:0 a 40:60 a DCM/MeOH = 100:0 a 90:10) para dar una mezcla de productos, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-hidroxi-6-((1-isonicotinoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)benzaldehído (36 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,88 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,72 - 8,63 (m, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 6,52 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,63 (dq, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 2H), 3,46 (hept, *J* = 6,3, 5,4 Hz, 2H), 2,24 (dtd, *J* = 13,3, 7,7, 5,5 Hz, 1H), 2,13 (dq, *J* = 13,0, 6,8 Hz, 1H), 2,03 (dt, *J* = 12,4, 6,3 Hz, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 1H). EM encontrada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 327,4.

25

GBT979

30



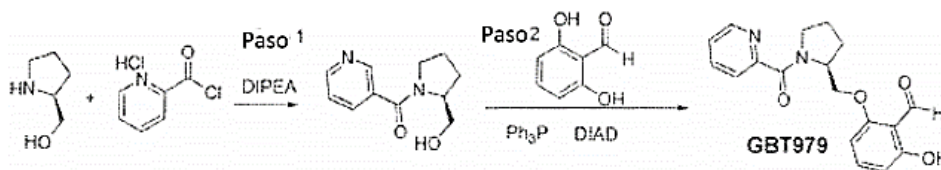
35

(S)-2-hidroxi-6-((1-picolinoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)benzaldehído

40 GBT979- (S)-2-hidroxi-6-((1-picolinoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)benzaldehído

**[0165]**

45



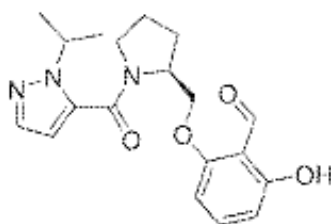
50

55 **[0166]** Paso 1: a una solución de (S)-pirrolidina-2-ilmetanol (500 mg, 4,94 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (1,89 ml, 10,87 mmol), seguido de cloruro de isonicotínico (0,88 g, 4,94 mmol) a 0°C, después de agitar durante 30 min, se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (DCM/MeOH = 100:0 a 80:20) para dar (S)-2-(2-(hidroximetil)pirrolidina-1-ilo)(piridina-2-ilo)metanona (900 mg).

60 **[0167]** Paso 2: A una solución de (S)-2-(2-(hidroximetil)pirrolidina-1-ilo)(piridina-2-ilo)metanona (100 mg, 0,48 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,08 g, 0,6 mmol) en THF (5 ml) se añadió PPh<sub>3</sub> (soportado en polímero, 600 mg, 0,72 mmol) y DIAD (0,15 ml, 0,72 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se diluyó con AcCN, el material insoluble se retiró por filtración, el filtrado se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-hidroxi-6-((1-picolinoilpirrolidin-2-ilo)metoxi)benzaldehído (15 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,92 (s, 1H), 10,39 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,55 (ddt, *J* = 40,7, 4,9, 1,1 Hz, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 1H), 6,60 - 6,46 (m, 2H), 4,76 - 4,65 (m, 1H), 4,48 (dd, *J* = 9,5, 3,3 Hz, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 1H), 3,99 - 3,81 (m, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 1H), 2,25 - 1,83 (m, 4H). EM encontrada para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 327,3.

65

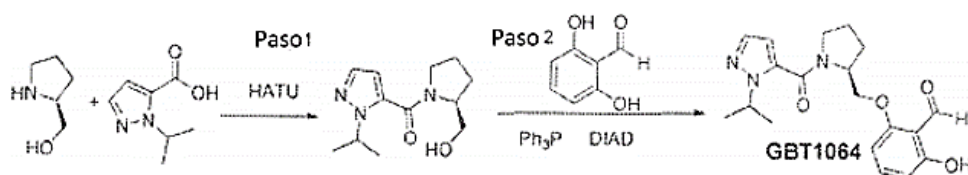
## GBT1064



(S)-2-hidroxi-6-((1-(1-isopropilo-1H-pirazol-5-carbonilo)pirrolidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído

**GBT1064-(S)-2-hidroxi-6-((1-(1-isopropilo-1H-pirazol-5-carbonilo)pirrolidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído**

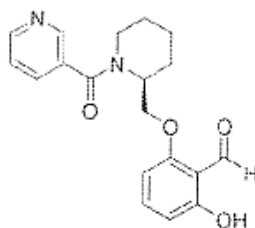
[0168]



[0169] Paso 1: A una solución de (S)-pirrolidina-2-ilmelanol (100 mg, 1 mmol) y ácido 1-isopropilo-1H-pirazol-5-carboxílico (0,15 g, 1 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (0,38 g, 1 mmol) y luego la mezcla se agitó hasta terminar, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (EtOAc al 100%) para dar (S)-2-(hidroximetilo)pirrolidina-1-ilo(1-isopropilo-1H-pirazol-5-ilo)metanona (120 mg).

[0170] Paso 2: A una solución de (S)-2-(hidroximetilo)pirrolidina-1-ilo(1-isopropilo-1H-pirazol-5-ilo)metanona (120 mg, 0,51 mmol) y 2,6-dihidroxi-benzaldehído (0,09 g, 0,66 mmol) en THF (4 ml) se añadió PPh<sub>3</sub> (soportado con polímero, 640 mg, 0,77 mmol) y DIAD (0,16 ml, 0,77 mmol) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con AcCN, el material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar (S)-2-hidroxi-6-((1-(1-isopropilo-1H-pirazol-5-carbonilo)pirrolidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído (46 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,90 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,37 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 1H), 2,25 (dd, *J* = 13,1, 6,1 Hz, 1H), 2,11 (ddt, *J* = 30,4, 12,0, 6,4 Hz, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,53 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). EM (M+H) encontrado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 358,3.

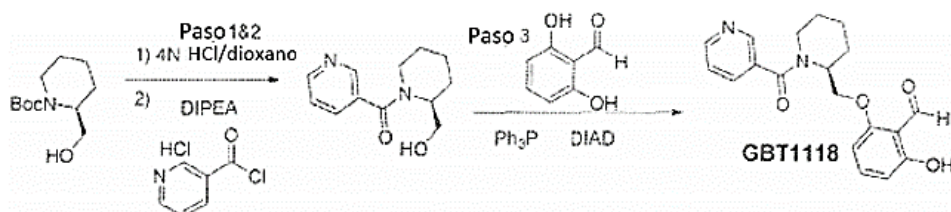
## GBT1118



(S)-2-hidroxi-6-((1-nicotinoilpiperidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído

**GBT1118-(S)-2-hidroxi-6-((1-nicotinoilpiperidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído**

[0171]

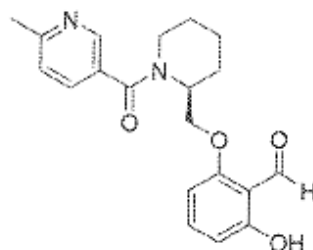




**[0172]** Paso 1 y 2: A una muestra sólida de 2-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (215 mg, 1,02 mmol) se añadió 4N HCl en dioxano (1 ml). Después de agitar durante 30 min, se concentró para dar la sal HCl de (S)-piperidina-2-ilmolanol. A una suspensión de sal HCl de (S)-piperidina-2-ilmolanol en DCM (3 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (0,39 ml, 2,24 mmol) y cloruro de nicotinoil (0,2 g, 1,12 mmol). Después de agitar durante 30 min, se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (DCM/MeOH = 90:10) para dar (S)-(2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)(piridina-3-ilo)metanona (130 mg).

**[0173]** Paso 2: A una solución de (S)-(2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)(piridina-3-ilo)metanona (130 mg, 0,59 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,11 g, 0,77 mmol) en THF (4 mL) se añadió PPh<sub>3</sub> (polímero soportado, 0,74 g, 0,89 mmol) y DIAD (0,17 mL, 0,89 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente por 2 h, posteriormente se concentró, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-hidroxi-6-((1-(6-metilnicotinoil)piperidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído (30 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,95 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,66 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,65 - 8,62 (m, 1H), 7,73 (dt, *J* = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 7,8, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 6,59 - 6,54 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 1,97 - 1,78 (m, 4H), 1,72 - 1,56 (m, 2H). EM encontrada para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 341,3.

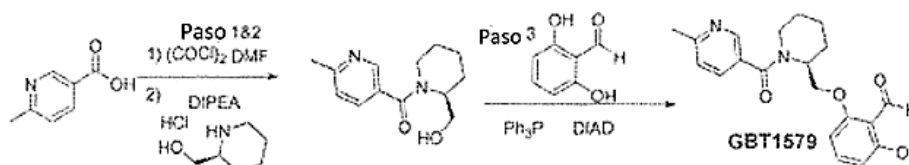
GBT001579



(S)-2-hidroxi-6-((1-(6-metilnicotinoil)piperidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído

**GBT1579-(S)-2-hidroxi-6-((1-(6-metilnicotinoilo)piperidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído**

**[0174]**



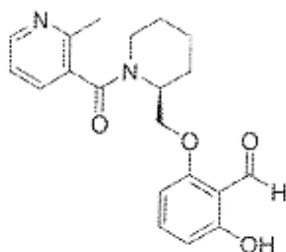
**[0175]** Pasos 1 y 2: a una suspensión de ácido 6-metilnicotínico (270 mg, 2 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,34 mL, 4 mmol) a 0°C seguido de una gota de DMF, después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la solución se concentró para dar cloruro de ácido crudo. Al cloruro de ácido crudo anterior en DCM (4 ml) se le añadió clorhidrato de (S)-piperidina-2-ilmolanol (300 mg, 1,98 mmol) y DIPEA (1,04 ml, 5,94 mmol) a 0°C, después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió más DIPEA para completar la reacción. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (DCM/MeOH = 90:10) para dar (S)-(2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo) (6-metilpiridin-3-ilo)metanona deseada (100 mg).

**[0176]** Paso 3: A una solución de (S)-(2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)(6-metilpiridin-3-ilo)metanona (100 mg, 0,43 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (80 mg, 0,56 mmol) en THF (2,5 mL) a 0°C se añadió trifenilfosfina soportada en polímero (435 mg, 0,52 mmol) y DIAD (0,11 mL, 0,52 mmol), después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la solución se filtró, el filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-hidroxi-6-((1-(6-metilnicotinoil)piperidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído (29 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,95 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,33 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,73 (m, 6H). EM (M+H) encontrado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 355,3.

## GBT001580

5

10



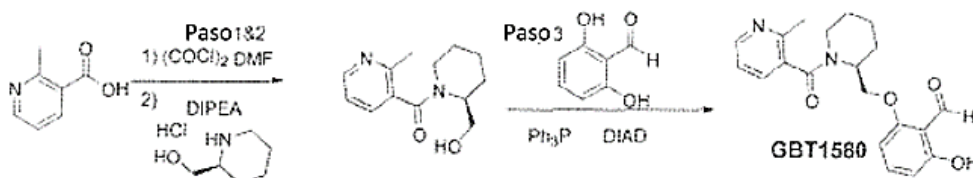
15 (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-metilnicotinoil)piperidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído

## GBT1580- (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-metilnicotinoil)piperidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído

## [0177]

20

25



[0178] Paso 1 y 2: A una suspensión de ácido 2-metilnicotínico (300 mg, 2,19 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,28 ml, 3,3 mmol) a 0°C y se agitó adicionalmente durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se concentró la solución para dar cloruro de ácido crudo.

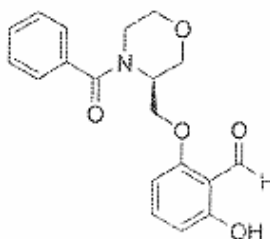
[0179] Para el cloruro de ácido en DCM (5 ml) se añadió hidrocloreto de (S)-piperidina-2-ilmétanol (250 mg, 1,65 mmol) y trietilamina (0,69 ml, 4,95 mmol) a 0°C y se agitó adicionalmente durante 30 min a temperatura ambiente, la solución se diluyó con más DCM y la capa orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (DCM/MeOH = 95:5) para dar (S)-2-(2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)(2-metilpiridin-3-ilo)metanona (200 mg).

[0180] Paso 3: A una solución de (S)-2-(2-(hidroximetilo)piperidina-1-ilo)(2-metilpiridin-3-ilo)metanona (180 mg, 0,77 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (140 mg, 1,0 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se añadió trifetilfosfina soportada en polímero (1,0 g, 1,16 mmol) y DIAD (0,21 ml, 1,08 mmol), después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente, la solución se filtró, el filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-metilnicotinoil)piperidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído (129 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 11,99 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 9,5, 6,6 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,10 - 1,35 (m, 6H). EM (M+H) hallada para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 355,3.

## GBT1124

50

55



(S)-2-((4-benzoilmorfolin-3-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído

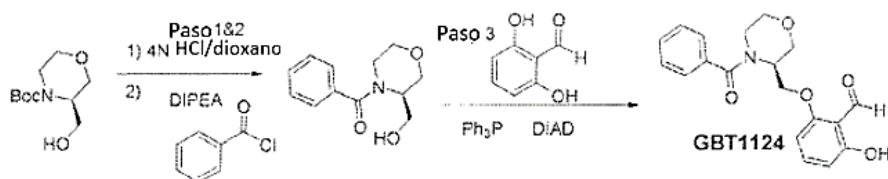
GBT1124-(S)-2-((4-benzoilmorfolin-3-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído

## [0181]

65



5



10

15

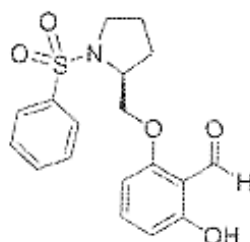
20

**[0182]** Paso 1 y 2: A una muestra sólida de 3-(hidroximetilo)morfolina-4-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (150 mg, 0,69 mmol) se le añadió 4N HCl en dioxano (1,5 ml). Después de agitar durante 30 min, se concentró para dar (*R*)-(3-(hidroximetilo)morfolino)(fenilo)metanona como sal de HCl. A una suspensión de sal HCl de (*R*)-(3-(hidroximetilo)morfolino)(fenilo)metanona en DCM (2 ml) a 0°C se añadió DIPEA (0,36 ml, 2,07 mmol) y cloruro de benzoilo (0,08 ml, 0,69 mmol). Después de agitar durante 30 min, se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó y se concentró para dar un producto crudo, que se purificó por columna (EtOAc al 100%) para dar (*R*)-(3-(hidroximetilo)morfolino)(fenilo)metanona (120 mg). Paso 3. A una solución de (*R*)-(3-(hidroximetilo)morfolino)(fenilo)metanona (80 mg, 0,36 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,06 g, 0,47 mmol) en THF (2 ml) se añadió PPh<sub>3</sub> (soportado en polímero, 0,45 g, 0,54 mmol) y DIAD (0,11 mL, 0,54 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, posteriormente se concentró, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar (*S*)-2-((4-benzoilmorfolin-3-ilo)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído (20 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) 6 11,96 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 7H), 6,61 - 6,41 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,76 (dd, *J* = 12,2, 3,2 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 1,35 - 1,18 (m, 1H). EM encontrado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>: 342,3.

25

**GBT1126**

30



35

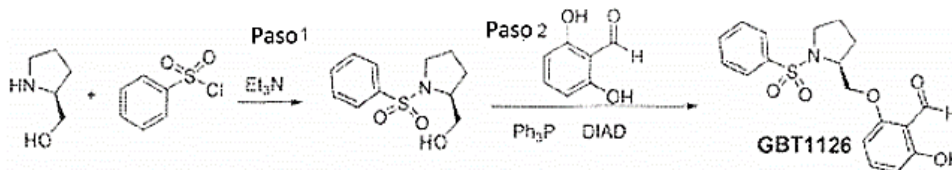
(*S*)-2-hidroxi-6-((1-(fenilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído

**GBT1126**-(*S*)-2-hidroxi-6-((1-(fenilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído

40

**[0183]**

45



50

**[0184]** Paso 1: A una solución de (*S*)-pirrolidina-2-ilmetanol (500 mg, 4,94 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se le añadió TEA (1,04 ml, 7,41 mmol) seguido de cloruro de benzenosulfonilo (0,63 ml, 4,94 mmol). Después de agitar durante 30 min, se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna a (*S*)-(1-(fenilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metanol.

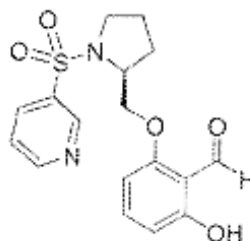
55

60

**[0185]** Paso 2: A una solución de (*S*)-(1-(fenilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metanol (125 mg, 0,54 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,1 g, 0,7 mmol) en THF (2 mL) se añadió PPh<sub>3</sub> (0,21 g, 0,81 mmol) y DIAD (0,16 mL, 0,81 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, posteriormente se concentró, el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar (*S*)-2-hidroxi-6-((1-(fenilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído (37 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) 6 11,90 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 10,28 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,43 (td, *J* = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 6,55 (dt, *J* = 8,5, 0,7 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,20 (ddd, *J* = 10,0, 8,0, 7,0 Hz, 1H), 2,03 - 1,83 (m, 2H), 1,81 - 1,50 (m, 2H). EM encontrado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S: 362,4.

65

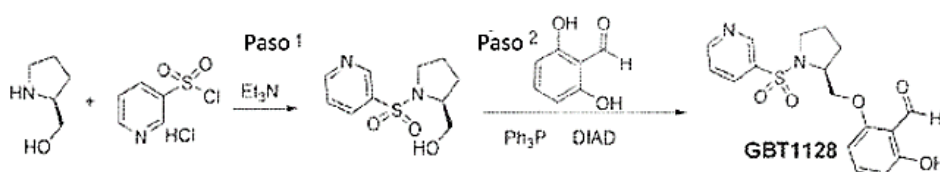
## GBT1128



(S)-2-hidroxi-6-((1-(piridina-3-ilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído

**GBT1128-(S)-2-hidroxi-6-((1-(piridina-3-ilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído**

**[0186]**



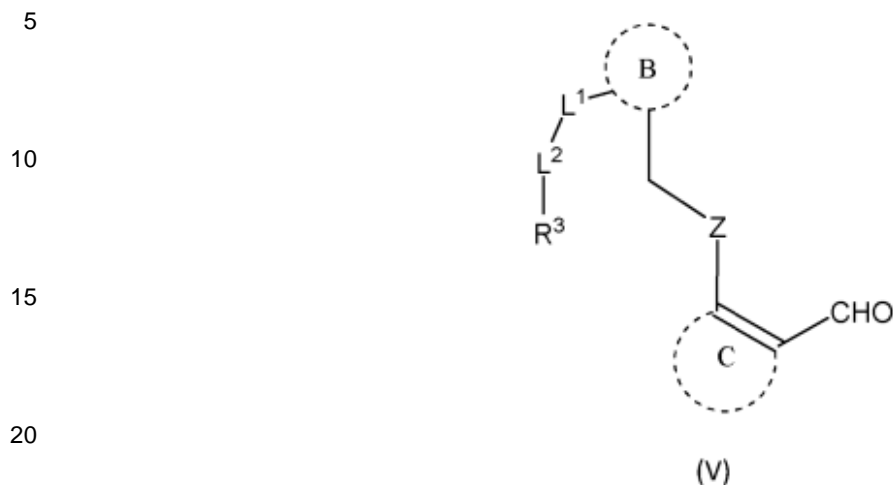
**[0187]** Paso 1: A una solución de (S)-pirrolidina-2-ilmetanol (320 mg, 3,16 mmol) en DCM (6 ml) a 0°C se añadió TEA (0,97 ml, 6,95 mmol) seguido de cloruro de piridina-3-sulfonilo (0,68 g, 3,16 mmol). Después de agitar durante 30 min, se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna para dar (S)-(1-(piridina-3-ilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metanol (66 mg).

**[0188]** Paso 2: A una solución de (S)-(1-(piridina-3-ilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metanol (65 mg, 0,29 mmol) y 2,6-dihidroxi-benzaldehído (0,06 g, 0,41 mmol) en THF (2 mL) se añadió PPh<sub>3</sub> (soportado en polímero, 0,37 g, 0,44 mmol) y DIAD (0,09 mL, 0,44 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, posteriormente se diluyó con AcCN, se filtró el material insoluble, se concentró el filtrado, se purificó el residuo resultante mediante HPLC preparativa para dar (S)-2-hidroxi-6-((1-(piridina-3-ilsulfonilo)pirrolidina-2-ilo)metoxi)benzaldehído (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 11,90 (s, 1H), 10,29 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 9,08 (dd, *J* = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,83 (dd, *J* = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 - 6,54 (m, 1H), 6,50 - 6,44 (m, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 2H), 3,56 (ddd, *J* = 10,5, 7,1, 4,2 Hz, 1H), 3,21 (dt, *J* = 10,1, 7,4 Hz, 1H), 2,08 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,66 (m, 2H). EM (M+H) encontrado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 363,4.

**[0189]** De lo anterior, se apreciará que, aunque las realizaciones específicas de la invención se han descrito en este documento para fines de ilustración, diversas modificaciones pueden hacerse sin desviarse del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (V):



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, en donde

25  $R^3$  es  $C_6-C_{10}$  arilo o un heteroarilo de 5-10 miembros, donde el heteroátomo es seleccionado del grupo que consiste en O, N, S, y formas oxidadas de N y S, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-4  $C_1-C_6$  alquilo;

30  $L^1$  es un enlace;  
 $L^2$  es C=O o  $SO_2$ ;

el anillo B es un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S;



Z es O;

en donde el grupo  $-CH_2Z-$  es  $\alpha$  o  $\beta$  sustituido con respecto al  $-L^1L^2R^3$ ;

45 en donde, a menos que se indique lo contrario, "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo sustituido o no sustituido, donde el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, halo,  $-CN$ ,  $NO_2$ ,  $-N_2^+$ ,  $-CO_2R^{100}$ ,  $-OR^{100}$ ,  $-SR^{100}$ ,  $-SOR^{100}$ ,  $-SO_2R^{100}$ ,  $-NR^{101}R^{102}$ ,  $-CONR^{101}R^{102}$ ,  $-SO_2NR^{101}R^{102}$ ,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_1-C_6$  alcoxi,  $-CR^{100}=C(R^{100})_2$ ,  $-CCR^{100}$ ,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{10}$  heterociclilo,  $C_6-C_{12}$  arilo y  $C_2-C_{12}$  heteroarilo, en donde cada  $R^{100}$  es independientemente hidrógeno,  $C_1-C_8$  alquilo,  $C_3-C_{12}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{10}$  heterociclilo,  $C_6-C_{12}$  arilo o  $C_2-C_{12}$  heteroarilo;

50 en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 halo, 1-3  $C_1-C_6$  alquilo, 1-3  $C_1-C_6$  haloalquilo o 1-3  $C_1-C_6$  alcoxi; y  $R^{101}$  y  $R^{102}$  son independientemente hidrógeno,  $C_1-C_8$  alquilo opcionalmente sustituido con  $-CO_2H$  o un éster del mismo,  $C_1-C_6$  alcoxi, oxo,  $-CR^{103}=C(R^{103})_2$ ,  $-CCR$ ,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{10}$  heterociclilo,  $C_6-C_{12}$  arilo o  $C_2-C_{12}$  heteroarilo, en donde cada  $R^{103}$  es independientemente hidrógeno,  $C_1-C_8$  alquilo,  $C_3-C_{12}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{10}$  heterociclilo,  $C_6-C_{12}$  arilo o  $C_2-C_{12}$  heteroarilo; en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo o 1-3 grupos halo, o  $R^{101}$  y  $R^{102}$  junto con el átomo de nitrógeno están unidos para formar un heterociclo de 5-7 miembros.

60 2. El compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B está sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente entre: halo,  $C_1-C_6$  alquilo,  $COR^{15}$  y  $COOR^{15}$ ; y  $R^{15}$  es  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_3-C_6$  cicloalquilo,  $C_6-C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5-10 miembros o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en O, N, S y formas oxidadas de N y S, en las que el alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido.

65

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $L^2$  es  $C=O$ .

5 4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $L^2$  es  $SO_2$ .

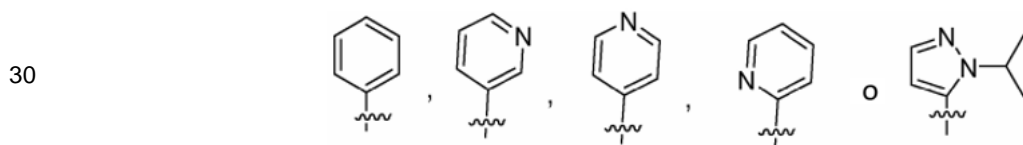
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es un heterociclo de 5-6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, S y O.

10 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, donde "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo sustituido o no sustituido, donde el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor,  $-OCH_3$ , metilo, etilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, vinilo, etinilo.,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CF_3$  y  $-OCHF_2$ .

15 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo sustituido o no sustituido, donde el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. seleccionado del grupo que consiste en 1-5 oxo, halo,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_1-C_6$  alcoxi e hidroxilo.

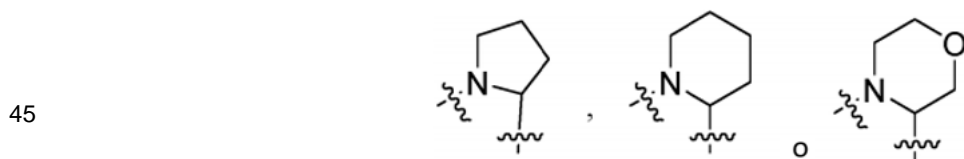
20 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, en donde  $R^3$  es fenilo opcionalmente sustituido, piridina opcionalmente sustituida o pirazol opcionalmente sustituido.

25 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R^3$  es:



35 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable. del mismo, en donde el anillo B es un heterociclo de 5-6 miembros que contiene un N como heteroátomo.

40 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 10, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo B es:



50 12. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:

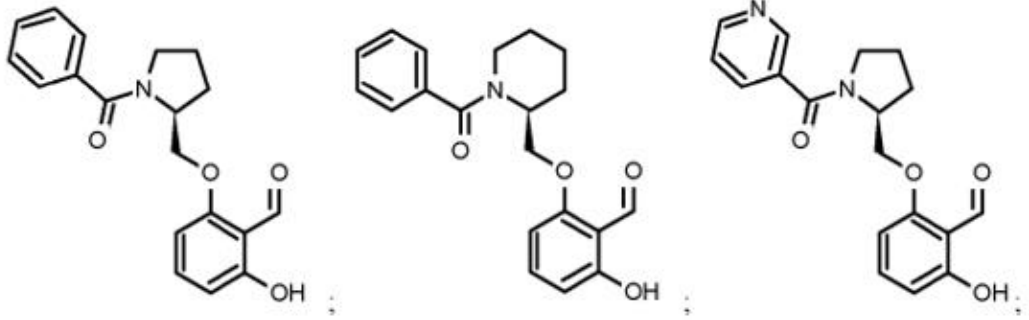
50

55

60

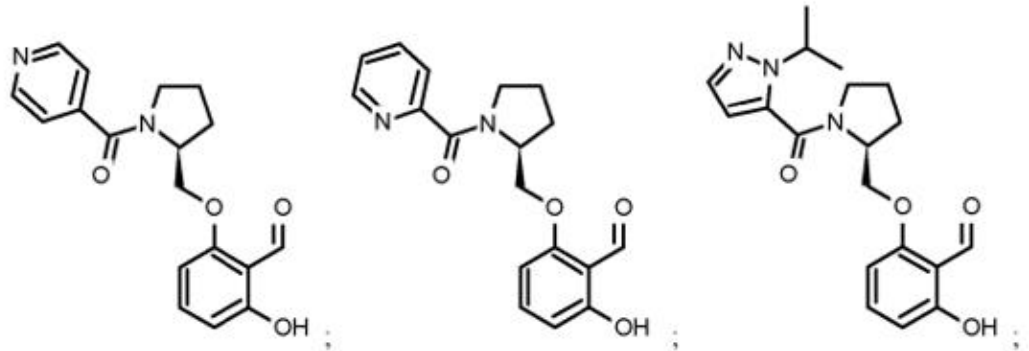
65

5



10

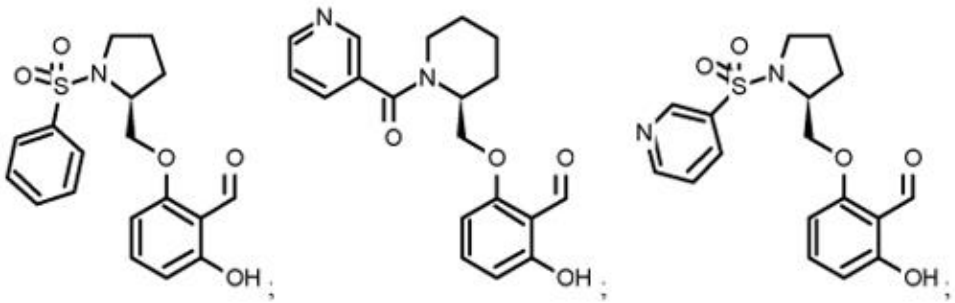
15



20

25

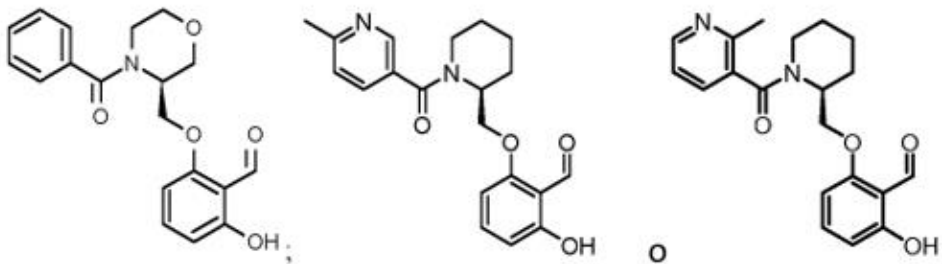
30



35

40

45



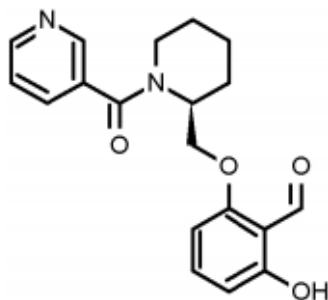
50

o un N óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

55

13. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:

60



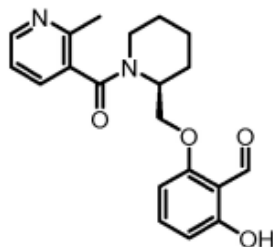
65

o un N óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

14. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula:

5

10



15

o un N óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

15. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 15 para su uso en un método terapéutico para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o el tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 15.

25

17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 15 para su uso en un método para tratar la anemia de células falciformes, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o el tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 15.

30

18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 15 para uso en un método para tratar cáncer, un trastorno pulmonar, accidente cerebrovascular, enfermedad de altitud alta, una úlcera, una úlcera por presión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de enfermedad respiratoria aguda o una herida, comprendiendo el método administrar el compuesto a un sujeto que lo necesite de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o el tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 15.

35

40

45

50

55

60

65