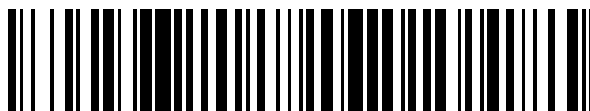


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 129**

51 Int. Cl.:

A01N 35/00	(2006.01) A61K 31/416	(2006.01)
A61K 31/11	(2006.01) A61K 31/437	(2006.01)
C07D 213/80	(2006.01) A61K 31/4406	(2006.01)
C07D 215/14	(2006.01) A61K 31/4439	(2006.01)
C07C 69/76	(2006.01) A61K 31/47	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01) A61K 31/4985	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61K 31/235	(2006.01)
C07C 65/21	(2006.01) A61K 31/445	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01) C07C 65/30	(2006.01)
A61K 31/41	(2006.01) A61P 7/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2012 E 16194019 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3141542**

54 Título: **Compuestos de benzaldehído sustituidos y métodos para su uso en el aumento de la oxigenación tisular**

30 Prioridad:

28.12.2011 US 201161581053 P
18.06.2012 US 201261661320 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

METCALF, BRIAN;
CHUANG, CHIHYUAN;
WARRINGTON, JEFFREY;
PAULVANNAN, KUMAR;
JACOBSON, MATTHEW;
HUA, LAN y
MORGAN, BRADLEY

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 811 129 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 de benzaldehído sustituidos y métodos para su uso en el aumento de la oxigenación tisular

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a benzaldehídos sustituidos y a tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que actúan como moduladores alostéricos de la hemoglobina, a métodos y a productos intermedios para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los moduladores, y a dichos benzaldehídos sustituidos y a tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por la hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de un aumento de la oxigenación tisular.

15 **Antecedentes de la invención**

La hemoglobina (Hb) es una proteína tetramérica de los glóbulos rojos que transporta hasta cuatro moléculas de oxígeno desde los pulmones a diversos tejidos y órganos a través del cuerpo. La hemoglobina se une y libera oxígeno a través de cambios de configuración, y se encuentra en estado tenso (T) cuando no está unida al oxígeno y en estado relajado (R) cuando está unida al oxígeno. El equilibrio entre los dos estados de configuración está bajo regulación alostérica. Los compuestos naturales tales como el 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG), los protones y el dióxido de carbono estabilizan la hemoglobina en su estado T desoxigenado, mientras que el oxígeno estabiliza la hemoglobina en su estado R oxigenado. También se han encontrado otros estados R relajados; sin embargo, su papel en la regulación alostérica no ha sido completamente dilucidado.

La anemia de células falciformes es una enfermedad frecuente, en particular, entre las personas de ascendencia africana y mediterránea. La hemoglobina falciforme (HbS) contiene una mutación puntual en donde el ácido glutámico se reemplaza por valina, permitiendo que el estado T sea susceptible a la polimerización, dando a los glóbulos rojos que contienen HbS su forma característica de hoz. Las células falciformes también son más rígidas que los glóbulos rojos normales, y su falta de flexibilidad puede conducir al bloqueo de los vasos sanguíneos. Se ha descubierto que ciertos aldehídos sintéticos desplazan el equilibrio del estado T formador de polímeros al estado R no formador de polímeros (Nnamani *et al. Chemistry & Biodiversity* Vol. 5, 2008 pág. 1762-1769) actuando como moduladores alostéricos para estabilizar el estado R mediante la formación de una base de Schiff con un grupo amino sobre la hemoglobina.

El documento US 7.160.910 desvela 2-furfuraldehídos y compuestos relacionados que también son moduladores alostéricos de la hemoglobina. Se encontró que un compuesto en particular, el 5-hidroximetil-2-furfuraldehído (5HMF), era un potente modulador de la hemoglobina tanto *in vitro* como *in vivo*. Se encontró que ratones transgénicos productores de HbS humana que se trataron con 5HMF resultaron tener tiempos de supervivencia significativamente mejorados al exponerse a hipoxia extrema (5 % de oxígeno). En estas condiciones hipóxicas, también se encontró que los ratones tratados con 5HMF tenían cantidades reducidas de glóbulos rojos falciformes inducidos por hipoxia en comparación con los ratones no tratados.

Existe una necesidad de agentes terapéuticos que puedan desplazar el equilibrio entre los estados desoxigenado y oxigenado de la Hb para tratar trastornos que están mediados por la Hb o por la Hb anómala tal como la HbS. También existe una necesidad terapéutica de tratar trastornos que se beneficiarían de tener Hb en el estado R con una mayor afinidad por el oxígeno. Dichos agentes terapéuticos tendrían aplicaciones que varían desde, por ejemplo, la sensibilización de células tumorales hipóxicas que son resistentes a la radioterapia o quimioterapia convencional debido a los bajos niveles de oxígeno en la célula, al tratamiento de trastornos pulmonares e hipertensivos, y a la potenciación de la cicatrización de las heridas.

Rolan, P. E *et al.*, *British Journal Of Clinical Pharmacology*, vol. 35, n.º 4, páginas 419 - 425 (1993), describen el tucaresol para su uso en el tratamiento de la anemia de células falciformes. Osheiza Abdulmalik *et al.*, "Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography", vol. 125, n.º 11, páginas 788-928 (2011), describen derivados de vanilina para su uso en el tratamiento de la anemia de células falciformes. Nnamani I N *et al.*, *Chemistry & Biodiversity*, *Helvetica Chimica Acta*, vol. 5, n.º 9, páginas 1762-1769 (2008), describen derivados de piridilo de benzaldehído para su uso en el tratamiento de la anemia de células falciformes. Glasson, C R K *et al.*, *Australian Journal of Chemistry*, vol. 65, páginas 1371*1376 (2012) desvelan el compuesto 2-((5'-metil-[2,2'-bipiridin]-5il)metoxi)benzaldehído como un precursor sintético para un compuesto "pseudo jaula" que quelata iones metálicos.

60 **Breve resumen de la invención**

La presente invención proporciona, en un aspecto, moduladores alostéricos de hemoglobina. En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden dichos moduladores alostéricos. En otros aspectos, se proporcionan moduladores alostéricos de hemoglobina para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal. En algunos aspectos, los moduladores alostéricos de hemoglobina son para su uso en el tratamiento de trastornos que se beneficiarían de la oxigenación aumentada, comprendiendo dichos métodos administrar los moduladores

alostéricos a un sujeto que lo necesite.

Descripción detallada de la invención

5 I. Definiciones

Como se usan en el presente documento, los siguientes términos y expresiones tienen los siguientes significados, a menos que se especifique lo contrario.

10 Las abreviaturas usadas en el presente documento son convencionales, a menos que se defina lo contrario: ac = acuoso; Boc = *t*-butilcarboxi; (Boc)₂O = di-*terc*-butil-dicarbonato; °C = grados Celsius; mCPBA = ácido *m*-cloroperóxibenzoico; DCM = diclorometano (CH₂Cl₂); DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio; DMF = dimetilformamida; EtOAc = acetato de etilo; g = gramo; H₂ = hidrógeno; H₂O = agua; HBr = bromuro de hidrógeno; HCl = cloruro de hidrógeno; HPLC = cromatografía de líquidos de alta presión; h = hora; LAH = hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄); MeCN = acetonitrilo; MS = espectro de masas; m/z = proporción de la masa con respecto a la carga; MHz = Mega hercio; MeOH = metanol; μM = micromolar; μl = microlitro; mg = miligramo; mM = milimolar; mmol = milimol; ml = mililitro; min = minuto; M = molar; Na₂CO₃ = carbonato sódico; ng = nanogramo; N = Normal; RMN = resonancia magnética nuclear; Pd/C = paladio sobre carbono; RP = fase inversa; sat = saturado/a; TA = temperatura ambiente; TEA = trietilamina; THF = tetrahidrofurano; TFA = ácido trifluoroacético; TLC = cromatografía de capa fina; y TMS = trimetilsililo.

20 Se observa en el presente documento que, como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

25 "Alcoxi" se refiere a -O(alquilo), en donde alquilo es como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *t*-butoxi, y similares.

"Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical de hidrocarburo alifático completamente saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₈" se refiere a un radical de hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene de 1 a 8 átomos de carbono que se deriva por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano precursor. Alquilo incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal tales como isopropilo, *t*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y similares. Los grupos alquilo representativos incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Otros grupos alquilo representativos incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono.

"Alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o a un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo y que contiene al menos un doble enlace, pero no más de tres dobles enlaces. Por ejemplo, se entiende que alquenilo C₂₋₈ incluye etenilo, propenilo, 1,3-butadienilo y similares.

"Alquinilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un triple enlace y que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. El término "alquinilo" también pretende incluir aquellos grupos alquilo que tienen un triple enlace y un doble enlace. Por ejemplo, alquinilo C₂₋₈ pretende incluir etinilo, propinilo y similares.

La expresión "moduladores alostéricos" se refiere a compuestos que se unen a la hemoglobina para modular su afinidad por el oxígeno. En un grupo de realizaciones, los moduladores alostéricos actúan para estabilizar o desestabilizar una determinada configuración de hemoglobina. En un grupo de realizaciones, los moduladores estabilizan el estado R relajado. En otras realizaciones, los moduladores desestabilizan el estado T tenso. En un grupo de realizaciones, los moduladores alostéricos pueden desestabilizar una configuración mientras estabilizan otra. En algunas de dichas realizaciones, los moduladores estabilizan un estado R relajado y desestabilizan el estado T tenso. Los moduladores, además de modular la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, también pueden conferir propiedades adicionales a la hemoglobina, tales como el aumento de su solubilidad. La presente divulgación no pretende limitarse al mecanismo mediante el que los moduladores alostéricos interactúan con y regulan la hemoglobina. En un grupo de realizaciones, los moduladores alostéricos inhiben la polimerización de HbS y la formación en forma de hoz de los glóbulos rojos. En un grupo de realizaciones, la unión de los moduladores alostéricos proporcionados en el presente documento a la hemoglobina puede ocurrir a través de interacciones covalentes o no covalentes. En una realización, los moduladores alostéricos reaccionan a través de su sustituyente aldehído con un grupo amina en una cadena lateral de aminoácidos de hemoglobina para formar una base de Schiff.

"Amino" se refiere a un radical monovalente -NH₂.

65 "Ariilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo de hidrocarburo poliinsaturado, aromático, que contiene de 6 a 14 átomos de carbono, que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que

están condensados o enlazados covalentemente. Por lo tanto, el término incluye, pero sin limitación, grupos tales como fenilo, bifenilo, antraceno, naftilo a modo de ejemplo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y 4-bifenilo.

5 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono y sin heteroátomos en el anillo, y que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos condensados, puenteados y espiro. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalqueno, un anillo de cicloalquilo parcialmente saturado que tiene al menos un sitio de insaturación de anillo $>C=C<$. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y ciclohexenilo. "cicloalquilo C_{u-v} " se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de u' a v' átomos de carbono como miembros de anillo. "cicloalqueno C_{u-v} " se refiere a grupos cicloalqueno que tienen de u' a v' átomos de carbono como miembros de anillo.

El término "hemoglobina", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier proteína de hemoglobina, incluyendo hemoglobina normal (Hb) y hemoglobina falciforme (HbS).

15 "Heteroarilo" se refiere a un radical cíclico o policíclico que tiene al menos un anillo aromático y de uno a cinco heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O y S, y, opcionalmente, uno o más sustituyentes oxo ($=O$) unidos a uno o más átomos de carbono del anillo, y en donde los átomos de nitrógeno y de azufre del anillo están opcionalmente oxidados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo o a través de un átomo de carbono, y puede contener de 5 a 10 átomos de carbono. Los grupos heteroarilo incluyen anillo/s aromático/s policíclico/s condensado/s a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo no aromáticos, y en donde el punto de unión al resto de la molécula puede ser a través de cualquier átomo de anillo adecuado de cualquier anillo. En un grupo heteroarilo policíclico, el/los heteroátomo/s del anillo puede/n estar bien en un anillo aromático o no aromático o ambos. La expresión "anillo aromático" incluye cualquier anillo que tenga al menos una estructura de resonancia plana en donde $2n + 2$ pi electrones están deslocalizados alrededor del anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, grupos imidazopiridinilo, grupos pirrolopiridinilo, grupos pirazolopiridinilo, grupos triazolopiridinilo, grupos pirazolopirazinilo, grupos piridinilo, grupos pirazinilo, grupos oxazolilo, grupos imidazolilo, grupos triazolilo, grupos tetrazolilo, grupos pirazolilo, grupos quinolinilo, grupos isoquinolinilo, grupos indazolilo, grupos benzooxazolilo, grupos naftiridinilo y grupos quinoxalinilo. Otros ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen xantina, hipoxantina, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, benzopirazolilo, 5-indolilo, azaindol, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, 6-quinolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo y 4-pirimidilo. "Heteroarilo bicíclico" se refiere a un radical heteroarilo que contiene dos anillos.

35 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene al menos un heteroátomo de anillo y opcionalmente uno o más sustituyentes oxo. Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S), en donde los heteroátomos están opcionalmente oxidados y el/los átomo/s de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Cada heterociclo puede unirse a cualquier carbono o heteroátomo disponible en el anillo. Cada heterociclo puede tener uno o más anillos. Cuando están presentes varios anillos, pueden condensarse entre sí. Cada heterociclo contiene normalmente 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente. Preferentemente, estos grupos contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de nitrógeno, 0, 1 o 2 átomos de azufre y 0, 1 o 2 átomos de oxígeno. Más preferentemente, estos grupos contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de azufre y 0-1 átomos de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclo incluyen morfolin-3-ona, piperazin-2-ona, piperazin-1-óxido, piperidina, morfolina, piperazina, isoxazolina, pirazolina, imidazolina, pirrolidina y similares.

50 "Halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo" pretenden incluir alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que varía de uno hasta el número máximo de halógenos permitidos, por ejemplo, para alquilo, $(2m' + 1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono del grupo alquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo C_1-C_8 " pretende incluir difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares. El término "haloalqueno" y "haloalquino" se refiere a radicales alqueno y alquino que tienen uno o más átomos de halógeno. Además, el término "haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno. En un grupo de realizaciones, los grupos haloalquilo, haloalqueno, haloalquino y haloalcoxi tienen de uno a 5 o de uno a 3 átomos de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen difluorometoxi y trifluorometoxi. En un grupo de realizaciones, los átomos de halógeno de los grupos haloalqueno y haloalquino están unidos a las partes alifáticas de estos grupos.

60 Los términos "opcional" u "opcionalmente", como se usan a lo largo de la memoria descriptiva, significan que el suceso o la circunstancia que se describe posteriormente puede, pero no necesita, ocurrir, y que la descripción incluye casos en donde ocurre el suceso o la circunstancia y casos en donde no. Por ejemplo, "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede, pero no necesita, estar presente, y la descripción incluye situaciones en donde el grupo heteroarilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en donde el grupo heteroarilo no está sustituido con el grupo alquilo.

"Oxo" se refiere al átomo divalente =O.

En cada una de las realizaciones anteriores que designan un número de átomos, por ejemplo, "C₁₋₈" se entiende que incluye todas las realizaciones posibles que tienen un átomo menos. Los ejemplos no limitantes incluyen C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₂₋₈, C₂₋₇, C₃₋₈, C₃₋₇ y similares.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánica, manganosa, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogensulfúrico, hidriódico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, tales como ácido acético, propiónico, isobutírico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, *p*-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galactunónicos y similares (véase, por ejemplo, Berge, S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19, 1977). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funciones básicas y ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido, y aislando el compuesto precursor de la manera convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero, por lo demás, las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente invención.

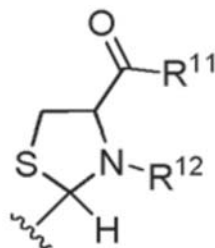
La expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que, en general, es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un vehículo o excipiente que es aceptable para un uso veterinario, así como un uso farmacéutico humano. Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto uno como más de uno de dichos vehículos o excipientes.

Las expresiones "cantidad farmacéuticamente eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" se refieren a la cantidad del compuesto en cuestión que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico esté buscando. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la afección o del trastorno que se está tratando. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, del trastorno o de la afección, y de su gravedad y de la edad, del peso, etc., del mamífero que se vaya a tratar.

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Por lo general, un grupo protector puede eliminarse selectivamente como se desee en el transcurso de una síntesis. Los ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vol. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), grupos tritilo y tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitroveratrilocarbonilo ("Nvoc") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en donde el grupo hidroxilo está acilado o alquilado tal como bencil- y tritil-éteres, así como alquiléteres, tetrahidropiraniéteres, trialkilsililéteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y aliléteres.

La expresión "grupo protector de aldehído" se refiere a cualquier grupo protector conocido usado para enmascarar la funcionalidad aldehído. Los grupos protectores de aldehído incluyen acetales y hemiacetales. Los acetales y

hemiacetales se pueden preparar a partir de alcoholes C₁₋₈ o dioles C₂₋₈. Un grupo protector de aldehído puede ser un acetal cíclico de cinco o seis miembros formado por condensación del aldehído con etileno o propilenglicol. Un grupo protector de aldehído puede ser una imina o hidroximina. La frase "grupos protectores de aldehído" también incluye grupos de profármacos que convierten el aldehído en un profármaco, donde el aldehído se forma *in vivo* como el agente activo en condiciones fisiológicas tras la administración del profármaco. El grupo de profármaco también puede servir para aumentar la biodisponibilidad del aldehído. Un grupo de profármaco puede hidrolizarse *in vivo* al aldehído. Un grupo protector de aldehído puede ser un grupo de profármaco de tiazolidina o *N*-acetiltiazolidina. Un grupo protector de aldehído puede ser un grupo de profármaco de tiazolidina desvelado en el documento US 6.355.661. Los moduladores proporcionados en el presente documento pueden condensarse con L-cisteína o un derivado de L-cisteína para formar el profármaco de aldehído protegido con tiazolidina correspondiente. La tiazolidina puede tener la fórmula:



en donde R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en OH, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalcoxi, cicloalcoxi sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, N(R¹³)², en donde R¹³ es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; R¹² es H o -L-R¹⁴, en donde L es carbonilo o sulfonilo; R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido; la línea ondulada significa el punto de unión al anillo de fenilo de los moduladores alostéricos desvelados en el presente documento; y el término "sustituido" se refiere a la sustitución con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en COOH, CHO, oxiacilo, aciloxi, cicloaciloxi, fenol, fenoxi, piridinilo, pirrolidinilo, amino, amido, hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, F, Cl, Br, NO₂, ciano, sulfurilo y similares. También se desvelan en el presente documento moduladores que tienen un grupo protector de tiazolidina en donde R¹¹ es alcoxi y R¹² es H, o en donde R¹¹ es OH y R¹² es -C(O)alquilo, o en donde R¹¹ es NH(heteroarilo) y R¹² es -C(O)alquilo.

La expresión "anemia de células falciformes" se refiere a enfermedades mediadas por la hemoglobina falciforme (HbS) que se produce de una sola mutación puntual en la hemoglobina (Hb). Las enfermedades de las células falciformes incluyen anemia de células falciformes, enfermedad de la hemoglobina C falciforme (HbSC), talasemia beta plus falciforme (HbS/β⁺) y talasemia beta cero falciforme (HbS/β⁰).

El "sujeto" se define en el presente documento para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros de enol-ceto y de imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos anular -N=C(H)-NH-, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles. El experto habitual en la materia reconocería que son posibles otras disposiciones de átomos anulares tautoméricas.

Los términos "tratar", "tratando", "tratamiento" y sus variaciones gramaticales, como se usan en el presente documento, incluyen retrasar parcial o totalmente, aliviar, mitigar o reducir la intensidad, progresión o empeoramiento de uno o más síntomas asociados de un trastorno o afección y/o aliviar, mitigar o impedir una o más causas de un trastorno o de una afección. Los tratamientos de acuerdo con la invención pueden aplicarse preventivamente, profiláctica, paliativa o terapéuticamente.

El símbolo > cuando se usa en relación con un sustituyente significa que el sustituyente es un sustituyente divalente unido a dos átomos diferentes a través de un solo átomo en el sustituyente.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los términos "estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que existen en diferentes formas estereoisoméricas si poseen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero

puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y está descrito por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en donde la molécula gira el plano de luz polarizada, y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir bien como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica". A menos que se indique lo contrario, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase la descripción del capítulo 4 de "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992) difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros.

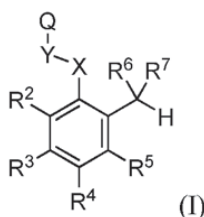
Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos tales como, por ejemplo, deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivos o no, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento se realiza nombrando la parte terminal de la funcionalidad seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "alcoxilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con alcoxi, e "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con hidroxilo. Para ambos de estos sustituyentes, el punto de unión está en el grupo alquilo.

Se entiende que las definiciones y las fórmulas proporcionadas en el presente documento no pretenden incluir patrones de sustitución no admisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Dichos patrones de sustitución no admisibles son bien conocidos por los expertos en la materia.

II. Moduladores de hemoglobina

En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal,

en donde Q es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, estando dicho Q sustituido con uno a tres R^a en donde al menos un R^a es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c ;

Y es $\text{CR}^{1a}\text{R}^{1b}$, en donde R^{1a} es H o halo y R^{1b} es H o halo, opcionalmente en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es F;

X es O;

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b , OR^d , OC(O)R^e , SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , CONR^dR^d , C(O)R^d , $\text{OC(O)NR}^d\text{R}^d$, NR^dR^d , $\text{NR}^d\text{C(O)R}^e$, $\text{NR}^d\text{C(O)}_2\text{R}^e$, $\text{NR}^d\text{C(O)NR}^d\text{R}^d$, S(O)R^e , $\text{S(O)}_2\text{R}^e$, $\text{NR}^d\text{S(O)}_2\text{R}^e$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^d\text{R}^d$ y N_3 ; o R^5 es $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^{5a}$ en donde p es 0 o 1 y R^{5a} es OH;

R^6 y R^7 forman juntos oxo;

cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, R^b , OR^d , OC(O)R^e , SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , CONR^dR^d , C(O)R^d , $\text{OC(O)NR}^d\text{R}^d$, $\text{NR}^d\text{C(O)R}^e$, $\text{NR}^d\text{C(O)}_2\text{R}^e$, $\text{NR}^d\text{C(O)NR}^d\text{R}^d$, S(O)R^e , $\text{S(O)}_2\text{R}^e$, $\text{NR}^d\text{S(O)}_2\text{R}^e$, $\text{S(O)}_2\text{NR}^d\text{R}^d$, N_3 , arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c , heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c ;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} y alquino C_{2-8} , cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres halo, OR^d o NR^dR^d ;

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , halo-alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , halo-alquino C_{2-8} , $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^f$, OC(O)R^g , SR^f , CN, NO_2 , CO_2R^f , CONR^fR^f ,

$C(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, $(CH_2)_mNR^fR^f$, $NR^fC(O)R^g$, $NR^fC(O)_2R^g$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $S(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^fS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^fR^f$ y N_3 en donde m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

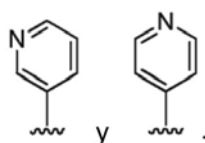
5 cada R^d y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , halo-alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} y halo-alquinilo C_{2-8} ; y

cada R^e y R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , halo-alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} y halo-alquinilo C_{2-8} .

10 En un grupo de realizaciones, Y es CH_2 y R^5 es H, halo, OH, CHO u OCH_3 .

En un grupo de realizaciones, Q está sustituido con $CONR^dR^d$, NR^dR^d o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c . En un grupo de realizaciones, Q está sustituido con heteroarilo que tiene uno o dos átomos de anillo de nitrógeno.

15 En un grupo de realizaciones, Q se selecciona del grupo que consiste en



20 En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es heteroarilo unido a Q en el átomo del anillo adyacente al átomo del anillo que lleva Y.

25 En un grupo de realizaciones al menos un R^a es heteroarilo unido a dicho Q en el átomo del anillo adyacente al átomo del anillo que lleva Y. En un grupo de realizaciones al menos un R^a es heteroarilo sustituido con al menos un alquilo C_{1-8} . En un grupo de realizaciones al menos un R^a es heteroarilo sustituido con al menos un metilo. En un grupo de realizaciones al menos un R^a es pirazolilo sustituido con al menos un alquilo C_{1-8} . En un grupo de realizaciones al menos un R^a es pirazolilo sustituido con al menos un metilo. En un grupo de realizaciones, R^a es pirazol-5-ilo. En un grupo de realizaciones, R^a es 4-metil-pirazol-5-ilo.

30 En un grupo de realizaciones, Q está sustituido con al menos un R^a seleccionado del grupo que consiste en OH, $NHC(O)(alquilo\ C_{1-8})$, $N(alquilo\ C_{1-8})C(O)(alquilo\ C_{1-8})$, $-NHC(O)_2(alquilo\ C_{1-8})$, $-N(alquilo\ C_{1-8})C(O)_2(alquilo\ C_{1-8})$, $NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-8})$, $N(alquilo\ C_{1-8})S(O)_2(alquilo\ C_{1-8})$ y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c . En algunas realizaciones el grupo heterocicloalquilo es morfolino o piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-8} , $-C(O)alquilo\ C_{1-8}$, $-C(O)_2alquilo\ C_{1-8}$ o $-S(O)_2alquilo\ C_{1-8}$.

35 En un grupo de realizaciones, Q está sustituido con CN o $CONR^dR^d$.

En un grupo de realizaciones, R^2 es H.

40 En un grupo de realizaciones, R^3 es H.

En un grupo de realizaciones, R^5 es H.

45 En un grupo de realizaciones, R^4 es alcoxi C_{1-8} .

En un grupo de realizaciones, R^2 , R^3 , R^5 son H y es alcoxi C_{1-8} .

En un grupo de realizaciones, R^4 es metoxi.

50 En un grupo de realizaciones, R^4 es haloalcoxi. En un grupo de realizaciones, R^4 es $OCHF_2$. En un grupo de realizaciones, R^4 es OCF_3 .

En un grupo de realizaciones, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son H.

55 En un grupo de realizaciones, Y es CH_2 .

En un grupo de realizaciones, Y es $CR^{1a}R^{1b}$ y al menos uno de R^{1a} o R^{1b} es F.

60 En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal, en donde:

Y es CH_2 ;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y OR^d; y

5

Con la condición de que si R⁵ es OR^d, entonces R^a no es oxo, óxido o halo.

En este grupo de realizaciones, R⁵ puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrógeno y OR^d.

10 En este grupo de realizaciones, R⁵ puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroxilo y fluoro.

En este grupo de realizaciones, R² y R³ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, R^b, OR^d, OC(O)R^e, CO₂R^d, CONR^dR^d y C(O)R^d.

15 En este grupo de realizaciones, R² y R³ pueden ser H.

En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal, en donde:

20 Y es CH₂; y

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en halo y OR^d.

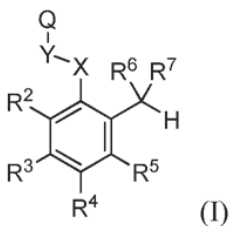
En este grupo de realizaciones, R⁴ puede ser metoxi.

25

En este grupo de realizaciones, Q puede ser piridin-3-ilo.

En este grupo de realizaciones, R⁵ puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroxilo y fluoro.

30 La invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I):



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

35

Q es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, estando dicho Q sustituido con uno a tres R^a en donde al menos un R^a es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c;

40

Y es CR^{1a}R^{1b}, en donde R^{1a} es H o halo y R^{1b} es H o halo, opcionalmente en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es F;

X es O;

45

R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃; o R⁵ es -(CH₂)_pR^{5a} en donde p es 0 o 1 y R^{5a} es OH;

R⁶ y R⁷ forman juntos oxo;

50

cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, R^b, OR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d, N₃, arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c;

55

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ y alquino C₂₋₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres halo, OR^d o NR^dR^d;

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, halo-alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, halo-alquino C₂₋₈, (CH₂)_mOR^f, OC(O)R^g, SR^f, CN, NO₂, CO₂R^f, CONR^fR^f,

$C(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, $(CH_2)_mNR^fR^f$, $NR^fC(O)R^g$, $NR^fC(O)_2R^g$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $S(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^fS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^fR^f$ y N_3 en donde m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

5 cada R^d y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , halo-alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} y halo-alquinilo C_{2-8} ; y

cada R^e y R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , halo-alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} y halo-alquinilo C_{2-8} ,

10 con la condición de que el compuesto sea distinto de 2-((5'-metil-[2,2'-bipiridin]-5-il)metoxi)benzaldehído.

En esta realización, las identidades preferidas de los restos Q, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a , R^c y R^d son como se expone en cualquiera de las realizaciones anteriores.

15 En un grupo de realizaciones, un compuesto se selecciona de la Tabla 1 a continuación o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tabla 1

Compuesto	Estructura	Nombre
43		2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído
50		2-hidroxi-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído
51		2-hidroxi-6-((2-(1-(3,3,3-trifluoroetil)-1 H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído
52		2-fluoro-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
53		2-fluoro-6-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1 H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído
54		2-fluoro-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído

En un grupo de realizaciones, el compuesto se selecciona de:

- 5 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído,
 2-hidroxi-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído,
 2-hidroxi-6-((2-(1-(3,3,3-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído,
 10 2-fluoro-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído,
 2-fluoro-6-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído y
 15 2-fluoro-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable.

20 En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto en cualquiera de los Ejemplos o Tablas. En otro grupo de realizaciones, se proporciona cualquier combinación de subrealizaciones como se desvelan en el presente documento incluyendo cualquier combinación de elementos desvelada en el presente documento incluyendo una selección de cualquier elemento único.

25 En un grupo de realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante técnicas de síntesis orgánica conocidas, incluyendo los métodos descritos con más detalle en los Ejemplos.

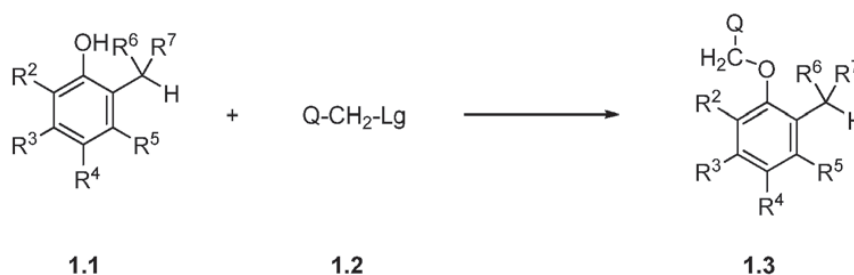
30 También se desvelan en el presente documento compuestos intermedios usados en la preparación de los compuestos desvelados en el presente documento.

También se desvelan en el presente documento métodos para preparar los compuestos desvelados en el presente documento.

35 Por ejemplo, el Esquema I muestra una vía sintética para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) donde X es O e Y es CH₂. Se pone en contacto fenol **1.1** con el producto intermedio **1.2** en presencia de base en condiciones de formación de éter para dar éter **1.3**, donde Lg representa un grupo saliente tal como un grupo saliente de halógeno. Por el contrario, cuando X es O e Y es CH₂, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse usando los materiales de partida apropiados donde el resto OH del intermedio **1.1** se reemplaza por un grupo saliente y el grupo Lg del intermedio **1.2** se reemplaza por un grupo OH.

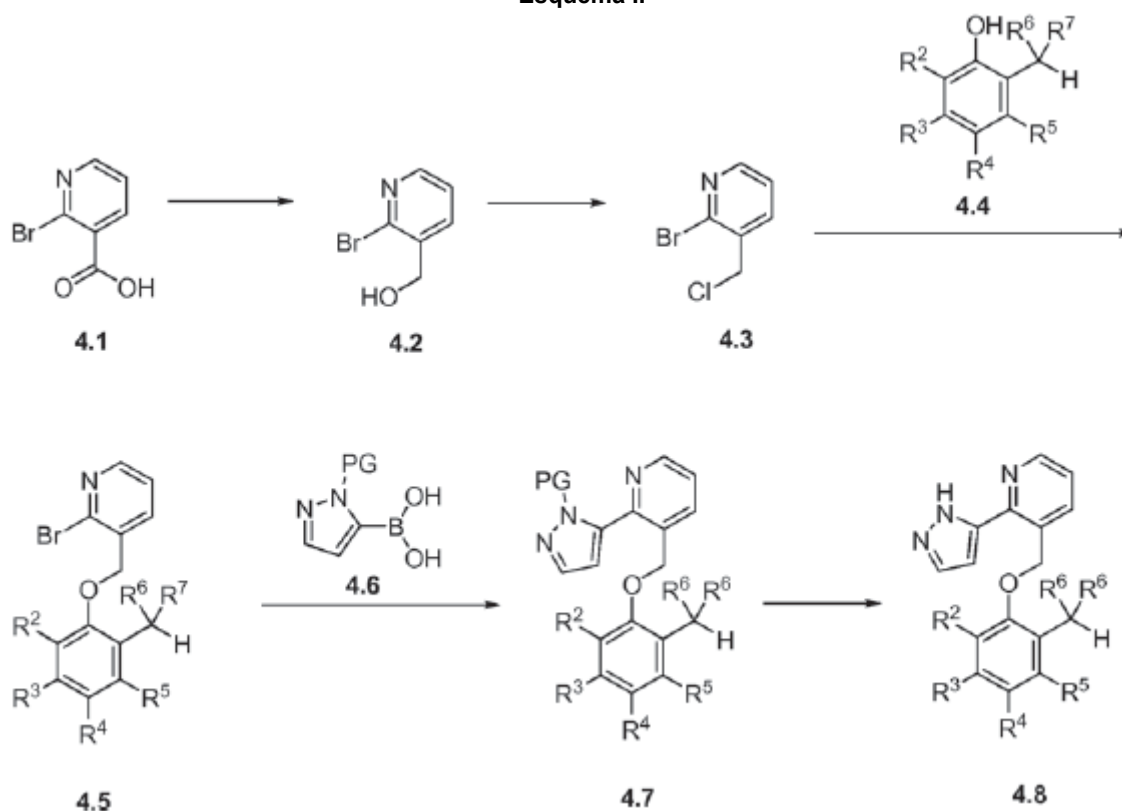
40

Esquema I



El Esquema II muestra un ejemplo de síntesis de los compuestos de Fórmula (I) donde Q es piridin-3-ilo y R^a es heteroarilo. El ácido **4.1** se reduce a alcohol **4.2** usando métodos conocidos tales como formando el anhídrido (por ejemplo, tratamiento con trietilamina y/o cloroformiato de *i*-butilo) seguido de la reducción con NaBH₄. El alcohol **4.2** se convierte en cloruro **4.3** tal como mediante el tratamiento con cloruro de tionilo. El acoplamiento del haluro con alcohol **4.4** en condiciones de formación de éter da el precursor **4.5** que puede ser funcionalizado con una variedad a grupos heteroarilo R^a. Por ejemplo, **4.5** puede acoplarse con pirazol **4.6** en condiciones de acoplamiento organometálico conocidas (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄) para dar **4.7**, donde PG es un grupo protector de nitrógeno tal como un grupo protector de sililo que se puede eliminar, dando el producto **4.8**.

Esquema II



15 Un experto en la materia reconocerá que, en ciertas realizaciones, puede ser ventajoso usar una estrategia de grupo protector. El grupo protector se puede eliminar usando métodos conocidos por los expertos en la materia.

En un grupo de realizaciones, algunos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse en general como la base libre. Como alternativa, se pueden usar algunos de los compuestos en forma de sales de adición de ácido.

20 Se entiende que en otro grupo de realizaciones, cualquiera de las realizaciones anteriores también se puede combinar con otras realizaciones enumeradas en el presente documento, para formar otras realizaciones de la invención. De forma similar, se entiende que, en otras realizaciones, el listado de grupos incluye realizaciones en donde uno o más de los elementos de dichos grupos no están incluidos.

III. Composiciones y métodos de administración

Dependiendo del modo de administración deseado, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de formas

farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas, preferentemente en forma de dosificación unitaria adecuada para una sola administración de una dosis exacta. Además de una cantidad eficaz del/de los compuesto/s activo/s, las composiciones pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, incluyendo adyuvantes que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se puedan usar farmacéuticamente.

5 "Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente o a una mezcla de excipientes que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del/de los compuesto/s activo/s y que no es tóxico ni indeseable para el sujeto al que se administra.

10 Para las composiciones sólidas, los excipientes convencionales incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Se pueden preparar composiciones líquidas farmacológicamente administrables, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se describe en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en agua o un excipiente acuoso, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa y similares, para formar una solución o una suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se vaya a administrar también puede contener cantidades menores de excipientes auxiliares no tóxicos tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampón de pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato de sodio de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc.

20 Para la administración oral, la composición, en general, adoptará la forma de un comprimido o de una cápsula, o puede ser una solución acuosa o no acuosa, suspensión o jarabe. Los comprimidos y las cápsulas son formas de administración oral preferidas. Los comprimidos y las cápsulas para uso oral incluirán, en general, uno o más excipientes comúnmente usados tales como lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se añaden agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Cuando se usan suspensiones líquidas, el agente activo puede combinarse con excipientes de emulsión y suspensión. Si se desea, también se pueden añadir agentes aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes. Otros excipientes opcionales para la incorporación en una formulación oral incluyen conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y similares.

30 Las formulaciones inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la solubilización o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones o formulaciones liposomales. La formulación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles, ésteres grasos o polioles estériles como disolventes o medios de suspensión.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden formularse en forma liofilizada para la administración parenteral. Las formulaciones liofilizadas se pueden reconstituir mediante la adición de agua u otro medio acuoso, y diluirse después más con un diluyente adecuado antes de su uso. La formulación líquida, en general, es una solución acuosa tamponada, isotónica. Los ejemplos de diluyentes adecuados son solución salina isotónica, dextrosa al 5 % en agua y solución de acetato de sodio o amonio tamponada. Pueden añadirse excipientes sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para mejorar o estabilizar la composición, o para facilitar la preparación de la composición.

45 Por lo general, una composición farmacéutica de la presente invención se envasa en un recipiente con una etiqueta, o instrucciones, o ambas, indicando el uso de la composición farmacéutica en el tratamiento de la enfermedad indicada.

50 La composición farmacéutica puede contener además uno o más agentes farmacológicamente activos además de un compuesto de la presente invención.

55 Las formas farmacéuticas que contienen cantidades eficaces de los moduladores están dentro de los límites de la experimentación rutinaria y dentro del alcance de la invención. Una dosis terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la vía de administración y de la forma de dosificación. El compuesto o los compuestos representativos de la invención son una formulación que presenta un alto índice terapéutico. El índice terapéutico es la relación de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos que puede expresarse como el cociente entre la DL_{50} y la DE_{50} . La DL_{50} es la dosis letal para el 50 % de la población y la DE_{50} es la dosis terapéuticamente eficaz para el 50 % de la población. La DL_{50} y la DE_{50} se determinan mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos de células animales o animales de experimentación. Se ha de entender que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente, y al momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de principio/s activo/s también dependerá del compuesto en particular y del otro agente terapéutico, si está presente, en la composición.

65 *IV. Métodos*

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) según lo desvelado en el presente documento para su uso en un método para aumentar la oxigenación tisular, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) según lo desvelado en el presente documento para su uso en un método para tratar una afección asociada con la deficiencia de oxígeno, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) según lo desvelado en el presente documento para su uso en un método para tratar la anemia de células falciformes, el cáncer, un trastorno pulmonar, la ictus, el mal de las alturas, una úlcera, una úlcera de presión, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome respiratorio agudo y una herida, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

V. Ejemplos

20 Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención reivindicada. Los compuestos que no pertenecen al alcance de las reivindicaciones se incluyen solamente con fines de referencia.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

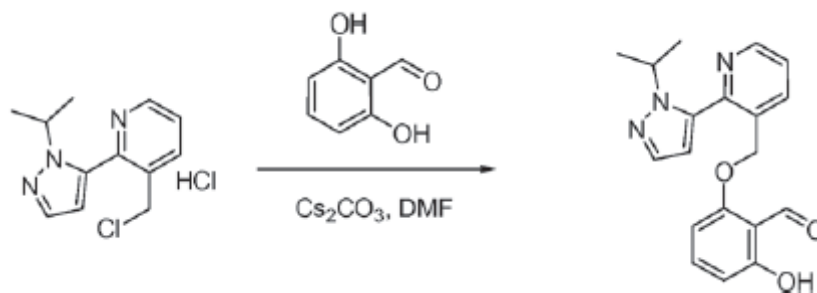
25 Los materiales de partida y los reactivos usados en la preparación de estos compuestos, en general, se pueden adquirir de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como "Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis"; Wiley & Sons: Nueva York, 1967-2004, volúmenes 1-22; "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y "Organic Reactions", Wiley & Sons: Nueva York, 2005, Volúmenes 1-65.

30 Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacción sintéticos se pueden aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

35 A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento se realizan preferentemente bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica a un intervalo de temperaturas de reacción de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C, y lo más preferente y convenientemente a aproximadamente la temperatura ambiente, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 75 °C.

40 Haciendo referencia a los siguientes ejemplos, se sintetizaron los compuestos de la presente invención desvelados en el presente documento usando los métodos descritos en el presente documento, u otros métodos conocidos en la técnica.

45 *Ejemplo 1. Preparación de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (Compuesto 43).*

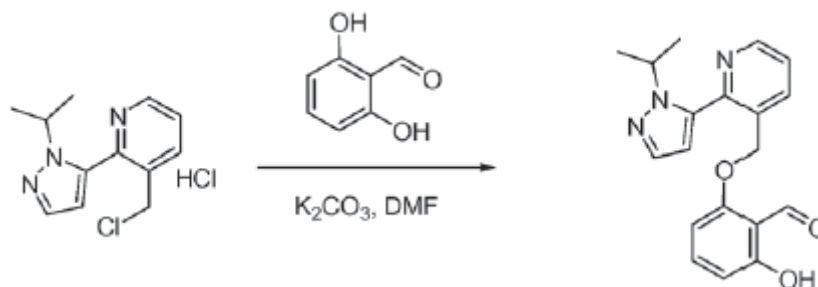


50 Se agitó una mezcla de 2,6-dihidroxibenzaldehído (1,96 g, 14,2 mmol, 2 eq.) y Cs₂CO₃ (7,5 g, 21,3 mmol, 3 eq.) en DMF (180 ml) a TA durante 30 min. A esta mezcla, se añadió clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (1,93 g, 7,1 mmol, 1eq.) a TA. Se siguió agitando la mezcla a TA O/N, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente, dando 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-

pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (920 mg, 37%) en forma de un aceite amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,96 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,77 (dd, $J = 4,8; 1,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,49-7,34 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,67 (sep, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 338,1.

5

Ejemplo 2. Preparación alternativa de 2-Hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído



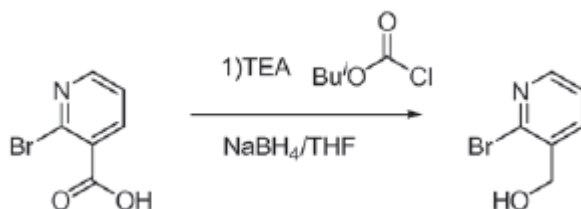
- 10 Se agitó una mezcla de 2,6-dihidroxibenzaldehído (1,58 g, 11,47 mmol, 2 eq.) y K_2CO_3 (2,4 g, 17,22 mmol, 3 eq.) en DMF (150 ml) a TA durante 10 min. A esta mezcla, se añadió clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (1,56 g, 5,74 mmol, 1eq.) a TA. Se calentó la mezcla a 50 °C durante 2 h, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente, dando 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (1,71 g, 88%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,96 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,77 (dd, $J = 4,8; 1,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,49-7,34 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,67 (sep, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 338,1.

15

Ejemplo 3. Preparación de 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxibenzaldehído.

20

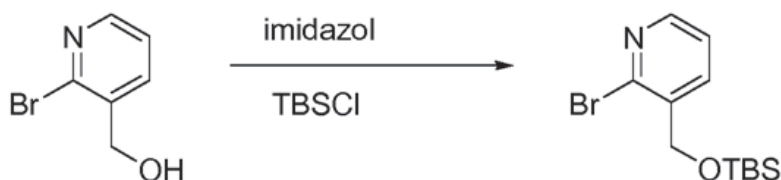
Etapa 1:



- 25 A una solución de ácido 2-bromonicotínico (4,0 g, 20 mmol) y trietilamina (3,34 ml, 24 mmol, 1,2 eq.) en THF (100 ml), se añadió cloroformiato de *i*-butilo (3,12 ml, 24 mmol, 1,2 eq.) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 min y se filtró. A esta fracción filtrada, se añadió una suspensión de NaBH_4 (1,52 g, 40 mmol, 2 eq.) en agua (1,0 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 30 min, se añadió agua (3 ml), se siguió agitando durante 2 h y se concentró a sequedad. Se purificó el producto en bruto sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y hexanos como eluyente, dando (2-bromopiridin-3-il)metanol (3,4 g, 90 %) en forma de un sólido blanco. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 188,0.

30

Etapa 2

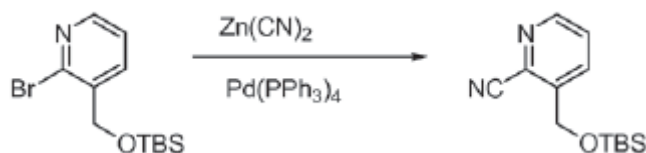


35

A una mezcla de (2-bromopiridin-3-il)metanol (20,0 g, 106,4 mmol, 1 eq.) e imidazol (14,5 g, 212,8 mmol, 2 eq.) en DMF (50,0 ml), se añadió TBSCl (19,2 g, 150,7 mmol, 1,2 eq.) a TA. Se agitó la mezcla a TA durante 1 h y se diluyó con una mezcla de agua (100 ml) y EtOAc (300 ml). Se lavó la capa orgánica con solución saturada de NH_4Cl y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 10 %/hexanos como eluyente, dando 2-bromo-3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)piridina (30,1 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 302,0.

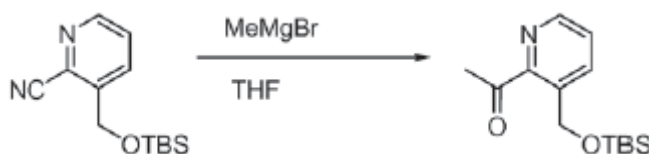
40

Etapa 3



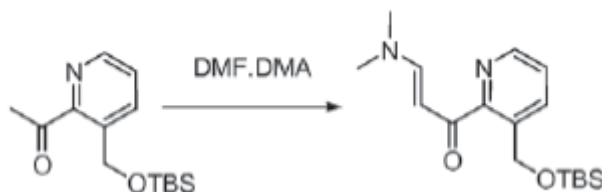
5 Se purgó una mezcla de 2-bromo-3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridina (30,1 g, 100,0 mmol, 1 eq.) y $Zn(CN)_2$ (23,5 g, 200,0 mmol, 2,0 eq.) en DMF (100,0 ml) con N_2 durante 5 min y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (5,78 g, 5,0 mmol, 0,05 eq.). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 2 h bajo N_2 , se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente, dando 3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)picolinonitrilo (20,4 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS ($M+H^+$) m/z 249,1.

Etapa 4:



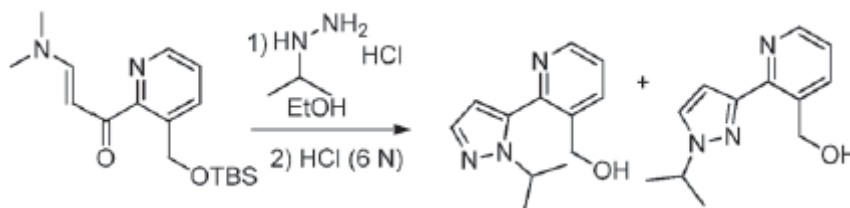
15 Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M/éter, 41,0 ml, 123,4 mmol) a una solución agitada de 3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)picolinonitrilo (20,4 g, 82,25 mmol) en THF (100,0 ml) a -78 °C. Se calentó la mezcla de reacción hasta la TA, se inactivó con solución acuosa de ácido cítrico y se extrajo con EtOAc (50 ml) dos veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución (sat) de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc/hexanos como eluyente, dando 1-(3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridin-2-il)etanona (12,9 g, 59 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS ($M+H^+$) m/z 266,2.

Etapa 5:



25 Se calentó 1-(3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridin-2-il)etanona (10,8 g, 40,75 mmol) en dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (15,0 ml) a reflujo durante 3 días. Se concentró la mezcla y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS ($M+H^+$) m/z 321,1.

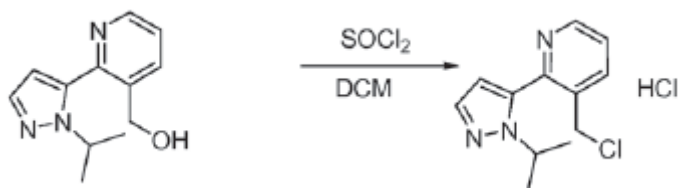
Etapa 6:



35 A (*E*)-1-(3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (en bruto, 1,03 g, 3,22 mmol, 1 eq.) en EtOH (10 ml), se añadió clorhidrato de isopropilhidrazina (430 mg, 3,86 mmol, 1,2 eq.). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 2 h, se enfrió, se añadió HCl (6 N, 0,5 ml) y se agitó O/N. Se concentró la mezcla y se diluyó con EtOAc (80 ml) y solución (sat) de $NaHCO_3$ (10 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc tres veces. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron sobre gel de

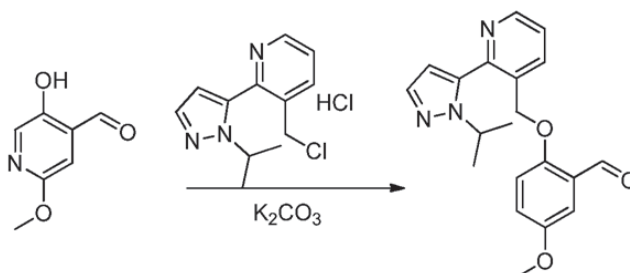
silice usando EtOAc como eluyente, dando (2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (500 mg, 71 %) y (2-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piridin-5-il)metanol (55 mg, 25 %) en forma de aceites de color amarillo pálido. Datos para 2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (dd, $J = 4,7; 1,5$ Hz, 1H), 8,0 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,8; 4,8$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,55 (sep, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,98-2,05 (ancho, 1H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 218,1. Datos para (2-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piridin-5-il)metanol: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (dd, $J = 4,8; 1,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 7,6; 4,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,0; 6,5$ Hz, 1H), 6,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,58 (sep, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,60 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 218,1.

10 Etapa 7:



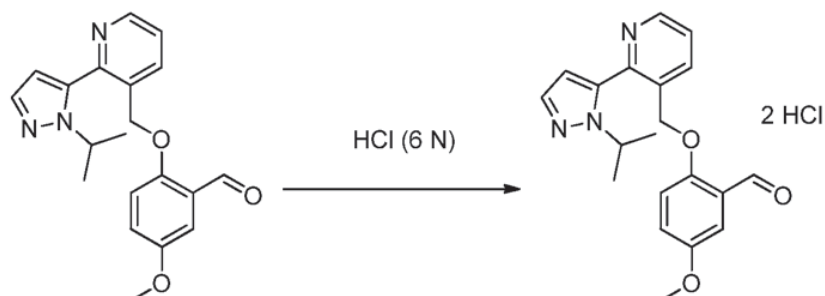
15 A (2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (560 mg, 2,58 mmol) en DCM (10 ml), se añadió SOCl_2 (3,0 ml) a TA. Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 4 h y se concentró a sequedad. Se suspendió el sólido en bruto en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío, dando clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (700 mg) en forma de un sólido blanquecino, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Etapa 8:



25 Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (395 mg, 2,58 mmol, 1 eq.), clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (700 mg, 2,58 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (1,4 g, 10,32 mmol, 4 eq.) en DMF (10,0 ml) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxibenzaldehído (590 mg, 65 %) en forma de un sólido blanquecino.

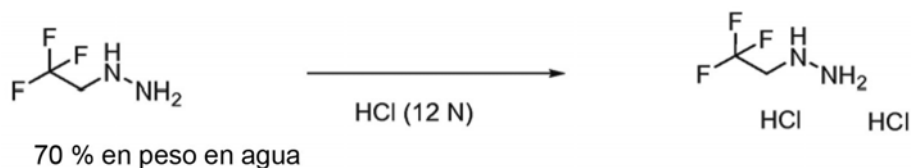
30 Etapa 9:



35 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxibenzaldehído (980 mg, 2,78 mmol., 1 eq.) en solución de HCl (6 N, 9,2 ml, 20 eq.) se congeló a -78°C . La mezcla se liofilizó durante la noche para dar 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxibenzaldehído como un sólido amarillo.

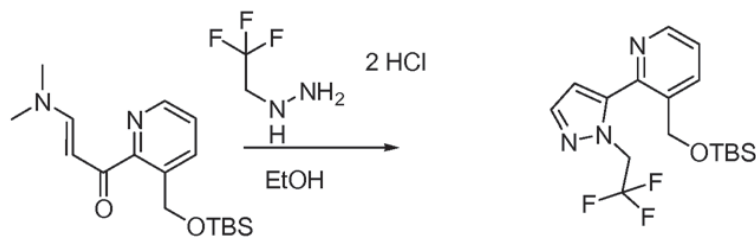
Ejemplo 4. Preparación de 2-hidroxi-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído

Etapa 1:



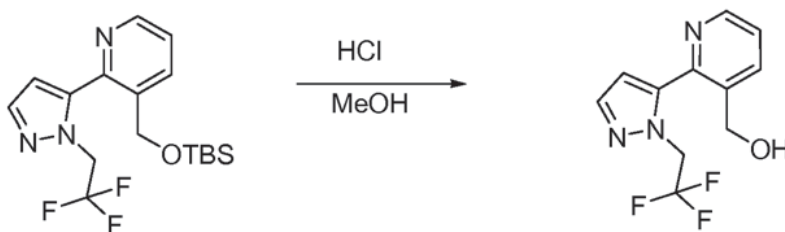
- 5 A (3,3,3-trifluoroetil)hidrazina (25 g, 50 % en peso en agua, 153,5 mmol, 1 eq.) en un matraz RB (250 ml) se añadió HCl (12 N, 25,6 ml, 307,0 mmol, 2 eq.). La mezcla se concentró para dar clorhidrato de (3,3,3-trifluoroetil)hidrazina (1,07 g) como un sólido amarillo. LRMS (M+H) m/z 129,1.

Etapa 2:



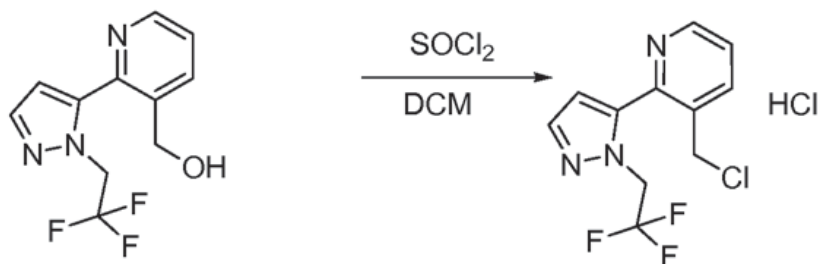
- 10 A (*E*)-1-(3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (bruto anteriormente, 5,91 g, 18,44 mmol, 1 eq.) en EtOH (20 ml) se añadió clorhidrato de (3,3,3-trifluoroetil)hidrazina (4,13 g, bruto anteriormente, 22,13 mmol, 1,2 eq.) a ta. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml) y solución de NaHCO₃ (sat) (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-(1-(3,3,3-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridina (5,90 g; 86 % para 2 etapas). LRMS (M+H⁺) m/z 372,2.

20 Etapa 3:



- 25 A 3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-(1-(3,3,3-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridina (5,91 g, 15,93 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió HCl (4 N, 8,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml) y solución de NaHCO₃ (sat) (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 2-(1-(3,3,3-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (4,1 g, rendimiento cuantitativo) como líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,09 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 1,76 (s, 1H). LRMS (M+H⁺) m/z 272,1

Etapa 4:

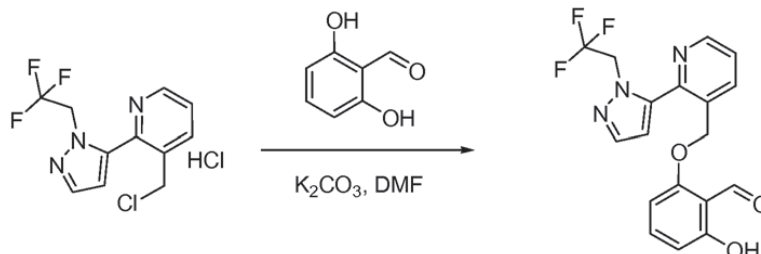


- 35 A 2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (408 mg, 1,59 mmol) en DCM (5 ml) se añadió SOCl₂ (1,5 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se concentró a sequedad. El sólido bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar clorhidrato de 3-

(clorometil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridina (498 mg) como un sólido blanquecino, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5:

5



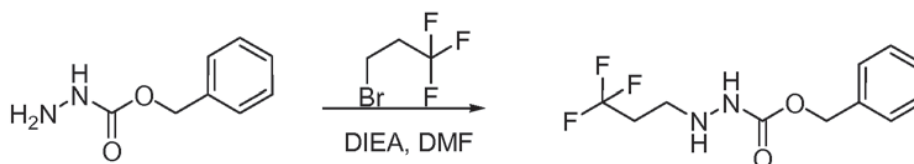
Una mezcla de 2,6-dihidroxi-benzaldehído (438 mg, 11,47 mmol, 2 eq.) y K_2CO_3 (2,4 g, 17,22 mmol, 3 eq.) en DMF (150 ml) se agitó a ta durante 10 min. A esta mezcla se añadió clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridina (498 mg, 1,59 mmol, 1 eq.) a ta. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para 2-hidroxi-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (338,4 mg, 56 %) como un sólido amarillo pálido. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,99 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,76 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 6,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,30 (q, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,17 (s, 2H). LRMS (M+H $^+$) m/z 378,1.

10

15

Ejemplo 5. Preparación de 2-hidroxi-6-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (Compuesto 51).

20 Etapa 1:

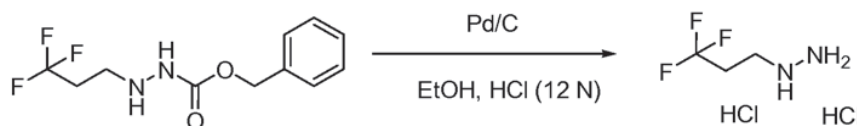


25

A una mezcla de hidrazincarboxilato de bencilo (5,0 g, 30,3 mmol, 1 eq.) y DIEA (15,0 ml, 90,0 mmol, 3 eq.) en DMF (20 ml) se añadió bromuro de 3,3,3-trifluoropropilo (10,7 g, 60,6 mmol, 2 eq.) a ta. La mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente a 2-(3,3,3-trifluoropropil)hidrazincarboxilato de bencilo (4,2 g; 53 %) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 - 7,17 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,00 (dd, $J = 12,2, 7,1$ Hz, 2H), 2,17 (qt, $J = 10,8, 7,3$ Hz, 2H). LRMS (M+H $^+$) m/z 263,1.

30

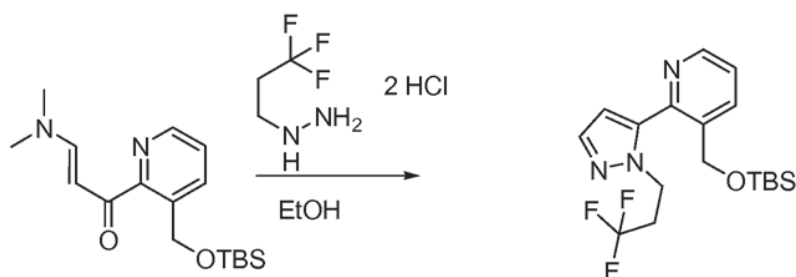
Etapa 2:



35

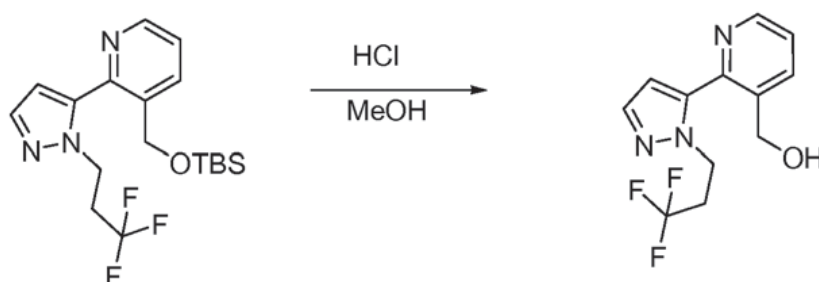
A 2-(3,3,3-trifluoropropil)hidrazincarboxilato de bencilo (1,7 g, 6,49 mmol, 1 eq.) en una mezcla de EtOH (30 ml) se añadieron Pd/C (1,0 g) y HCl (12 N, 2,0 ml). La mezcla se cargó con H_2 (60 psi), se agitó a ta durante 1 h, se filtró y se concentró para dar diclorhidrato de (3,3,3-trifluoropropil)hidrazina (1,07 g) como un sólido amarillo. LRMS (M+H) m/z 129,1.

40 Etapa 3:



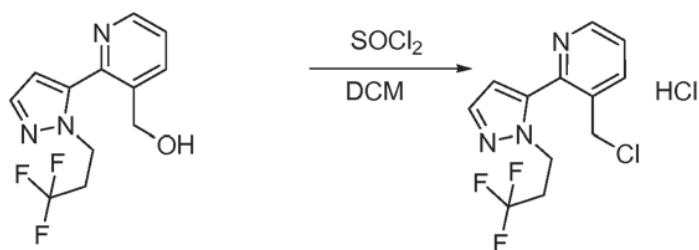
5 A (*E*)-1-(3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (bruto anteriormente, 1,73 g, 5,41 mmol, 1 eq.) en EtOH (10 ml) se añadió diclorhidrato de (3,3,3-trifluoropropil)hidrazina (1,30 g, bruto anteriormente, 6,49 mmol, 1,2 eq.) a ta. La mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h, se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml) y solución de NaHCO₃ (sat) (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridina (1,58 g; 76 % durante 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 2,82 - 2,61 (m, 2H), 0,85 (s, 8H), -0,00 (s, 5H). LRMS (M+H⁺) m/z 386,2.

Etapa 4:



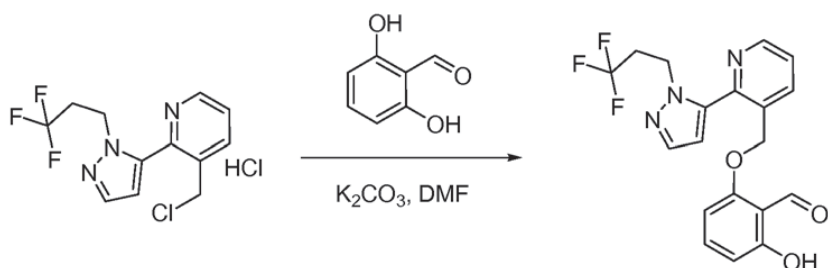
15 A 3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridina (1,58 g, 4,1 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió HCl (4 N, 4,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml) y solución de NaHCO₃ (sat) (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (1,1 g, 99 %) como aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,51 -4,43 (m, 2H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,70 (s, 1H). LRMS (M+H⁺) m/z 272,1.

25 Etapa 5:



30 A 2-(1-(2,2,2-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (140 mg, 0,52 mmol) en DCM (5 ml) se añadió SOCl₂ (2,0 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se concentró a sequedad. El sólido bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-(2,2,2-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridina (498 mg) como un sólido blanquecino, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa 6:



Una mezcla de 2,6-dihidroxibenzaldehído (144 mg, 1,04 mmol, 2 eq.) y K_2CO_3 (214 mg, 1,56 mmol, 3 eq.) en DMF (20 ml) se agitó a ta durante 10 min. A esta mezcla se añadió clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-(2,2,2-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridina (168 mg, 0,52 mmol, 1 eq.) a ta. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h, se filtró, se concentró y se purificó y eh RP-HPLC (Gemini 21,2 x 150 mm) usando una mezcla de CH_3CN y agua como eluyente para 2-hidroxi-6-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (53,5 mg, 26 %) como un sólido blanquecino. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,98 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,56 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 2H), 3,02-2,72 (m, 2H). LRMS (M+H⁺) m/z 392,1.

Ejemplo 6: Preparación de derivados de benzaldehído.

Los compuestos 52-54 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

2-Fluoro-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (Compuesto 52). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,51 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54-7,41 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 10,0, 8,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,28 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H).

2-Fluoro-6-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (Compuesto 53). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,50 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 10,0, 8,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,59 - 4,51 (m, 2H), 2,96 - 2,76 (m, 2H).

2-Fluoro-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (Compuesto 54). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 10,0, 8,7 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,56 (sep, J = 6,7 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

ENSAYO IN VITRO

Ejemplo 7. Modulaci3n de la afinidad hacia el ox3geno de la hemoglobina por compuestos de benzaldehído sustituidos- Procedimiento de ensayo

Se midieron las curvas de equilibrio de ox3geno (OEC) en hemoglobina S purificada (HbS) mediante el cambio en p50, la presi3n parcial de ox3geno a la que los sitios de uni3n de hemo en la muestra de HbS est3n saturados al 50 % con ox3geno. Se purific3 la HbS mediante un procedimiento modificado (Antonini y Brunori, 1971; "Heomoglobin and Myoglobin in their Reactions with Ligands"; North Holland Publishing Company; Amsterdam, Londres) a partir de sangre obtenida de pacientes con anemia de c3lulas falciformes homocig3tica a trav3s del Centro de Hemoglobinopat3a del Instituto de Investigaci3n del Hospital Infantil de Oakland (CHORI) con la aprobaci3n de la Junta de Revisi3n Institucional. Las curvas de equilibrio de ox3geno se llevaron a cabo con un analizador HEMOX, (TCS Scientific, New Hope, PA). Se diluyeron quinientos μl de HbS purificada de 250 μM en 4,5 ml de tamp3n HEMOX (TES 30 mM, NaCl 130 mM, KCl 5 mM, pH = 7,4) dando lugar a una concentraci3n final de hemoglobina de 25 μM . Se a3adieron los compuestos a las concentraciones finales deseadas. La mezcla se incub3 durante 45 min a 37 °C y luego se transfiri3 a la c3mara de muestra de Hemox. Se saturaron las muestras con ox3geno mediante purgado con aire comprimido durante 10 minutos. A continuaci3n, se purgaron las muestras con nitr3geno puro y se registr3 la absorbancia de desoxi-Hb en funci3n del pO₂ de la soluci3n. A continuaci3n, se ajustaron los datos de equilibrio de ox3geno al modelo de Hill, obteni3ndose valores para p50. Las curvas de desoxigenaci3n para HbS solo (control) y HbS en presencia de compuesto se recogieron con el software TCS. El p50 para HbS purificada normalmente era de 13,8 \pm 1,6. Se obtuvieron los valores de Delta p50 a partir del valor de p50 para el control menos el valor de p50 para HbS tratada con compuesto dividido entre el valor de p50 para el control. Un valor de delta p50 positivo corresponde a una curva desplazada hacia la izquierda y un valor de p50 inferior con respecto al control, lo que indica que el compuesto actúa para modular la HbS para aumentar su afinidad por el ox3geno.

Ejemplo 8. Modulaci3n de a afinidad de hemoglobina por ox3geno por compuestos de benzaldehído sustituidos- Resultados de ensayos.

Los compuestos de la Tabla 1 que se probaron en el ensayo anterior se encontró que todos tenían valores p50 delta positivos. Delta p50 % se calcula a partir de $[(p50(HbS) - p50(HbS \text{ tratado con compuesto})) / p50(HbS)] \times 100$.

5 Ejemplo 9. Ensayo de polimerización

Los ensayos de polimerización se llevan a cabo *in vitro* usando HbS purificada intercambiada en tampón de fosfato de potasio 1,8 M a pH 7,4. Usando un protocolo ligeramente modificado (Antonini y Brunori, 1971), se purificó la HbS mediante CRO VIRUSYS, de sangre obtenida de pacientes con anemia de células falciformes homocigótica a través del Centro de Hemoglobinopatía del Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Oakland (CHORI) con la aprobación de la Junta de Revisión Institucional. Los compuestos se preparan en DMSO al 100 % y se añade una cantidad deseada a 50 μ M de HbS purificada a una concentración final de DMSO del 0,3 %. Se ajusta la concentración final de fosfato de potasio a 1,8 M usando una combinación de solución madre de fosfato de potasio 2,5 M y agua a pH 7,4. Se incuba la mezcla de reacción durante una hora a 37 °C y después se transfiere a una placa de 24 pocillos para la desoxigenación en una caja de manipulación con guantes que contiene nitrógeno al 99,5 % y oxígeno al 0,5 %. La placa de 24 pocillos no se cubre y se incuba a 4 °C en un refrigerador de placas dentro de la caja de manipulación con guantes durante una hora y media. Se transfieren cincuenta μ l de la mezcla de reacción a una placa de 96 pocillos y se mide la absorbancia a 700 nm cada minuto durante una hora a 37 °C en un lector de placas situado dentro de la caja de manipulación con guantes. Se ajusta un gráfico de la absorbancia frente al tiempo usando un ajuste sigmoideo de Boltzman y se mide el tiempo de retardo (de cero al tiempo de la $V_{m\acute{a}x}$ media). Para comparar y clasificar compuestos, se expresan los tiempos de retardo como el porcentaje de retardo (% DT), que se define como la diferencia en los tiempos de retardo para HbS/compuesto y HbS sola multiplicado por 100 y dividido entre el tiempo de retardo para HbS sola.

25 Los compuestos enumerados a continuación se han ensayado en el ensayo de polimerización. Los intervalos de actividad se definen por el número de símbolos de cruz (†) indicados. † denota actividad ≥ 40 % pero ≤ 80 %; †† denota actividad > 80 %, pero ≤ 120 %; ††† denota actividad > 120 %, pero ≤ 140 %; †††† denota actividad > 160 %.

Compuesto	% de retardo delta
43	††
ácido 4-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)benzoico	††
2-((3-(2H-tetrazol-5-il)encil)oxi)-6-hidroxibenzaldehído	†
2-((4-(2H-tetrazol-5-il)encil)oxi)-6-hidroxibenzaldehído	††
4-((2-formilfenoxi)metil)benzoato metílico	†
ácido 4-((2-formilfenoxi)metil)benzoico	††
3-((2-formilfenoxi)metil)benzoato metílico	†
2-bromo-3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzalaldehído	†

30 Ejemplo 10. Ensayo de R/T

Se usó un ensayo de transición de estado relajado a tenso ("ensayo R/T") para determinar la capacidad de los compuestos de benzaldehído sustituidos para mantener el estado relajado (R) de afinidad por el alto contenido de oxígeno de la hemoglobina en condiciones desoxigenadas. Esta capacidad se puede expresar como un valor "delta R" (es decir, el cambio en el período de tiempo del estado R después de que la hemoglobina se trata con un compuesto, en comparación con el período sin tratamiento con el compuesto). Delta R es el % de R restante después del tratamiento con los compuestos en comparación con la ausencia de tratamiento (por ejemplo, si el % de R sin tratamiento es del 8 % mientras que con el tratamiento con un compuesto diana es del 48 % de R a 30 μ M, entonces el % de R es del 40 % para ese compuesto).

40 Se purificó una mezcla de HbS/A de sangre obtenida de pacientes con anemia de células falciformes homocigótica a través del Centro de Hemoglobinopatía del Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Oakland (CHORI) con la aprobación de la Junta de Revisión Institucional. Se incubó HbS/A (a una concentración final de 3 μ M) durante 1 hora a 37 °C en presencia o ausencia de compuestos en tampón de fosfato de potasio de 50 μ M, pH = 7,4 y 2,3-difosfoglicerato (DPG) 30 μ M en placas de 96 pocillos en un volumen final de 160 μ l. Se añadieron los compuestos a diferentes concentraciones (concentraciones finales de 3 μ M a 100 μ M). Se cubrieron las placas con una película de Mylar. Una vez completada la incubación, se retiró la cubierta de Mylar y se colocaron las placas en un lector de placas Spectrostar Nano previamente calentado a 37 °C. Cinco minutos después, se hizo fluir N₂ (caudal = 20 l/min) a través del espectrofotómetro. Se tomaron mediciones espectroscópicas (de 300 nm a 700 nm) cada 5 min durante 2 horas. El análisis de los datos se realizó mediante el uso de regresión lineal de los datos recuperados para todas las longitudes de onda.

55 En la siguiente Tabla 2, se enumeran los valores de delta R en donde + indica un delta R entre 0 y 30, ++ indica un delta R de entre 30 y 50 y +++ indica un delta R de 50 o superior. A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la Tabla 2 se ensayaron a 9 μ M.

Tabla 2. Delta R

Compuesto	delta R (%)
43	+++ (30 µm)
2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)-5-metoxibenzaldehído	++
5-metoxi-2-(quinolin-5-ilmetoxi)benzaldehído	++
5-metoxi-2-((8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)benzaldehído	+
2-((1H-indazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzaldehído	++
5-metoxi-2-(piridin-3-ilmetoxi)benzaldehído	+
ácido 4-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)benzoico	+++ (30 µm)
2-((3-(2H-tetrazol-5-il)encil)oxi)-6-hidroxibenzaldehído	+++
2-((4-(2H-tetrazol-5-il)encil)oxi)-6-hidroxibenzaldehído	+++

Ejemplo 11. Ensayo de sangre entera

- 5 Se realizaron las curvas de equilibrio de oxígeno (OEC) de sangre entera antes y después del tratamiento con diferentes concentraciones de compuestos de benzaldehído sustituido de la siguiente manera usando un analizador HEMOX (TCS Scientific, New Hope, PA). Se obtuvieron muestras de sangre de pacientes con anemia de células falciformes homocigótica a través del Centro de Hemoglobinopatía del Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Oakland (CHORI) con la aprobación de la Junta de Revisión Institucional. El hematocrito se ajustó al 20 % usando
- 10 plasma autólogo, y las muestras de sangre se incubaron durante 1 hora a 37 °C en ausencia o presencia de compuestos. Se añadieron 100 µl de estas muestras a 5 ml de tampón de Hemox (TES 30 mM, NaCl 130 mM, KCl 5 mM, pH= 7,4) a 37 °C y después se transfirieron a la cámara de muestras de Hemox. Las muestras se saturaron con oxígeno mediante purgado con aire comprimido durante 10 minutos. A continuación, se purgaron las muestras con nitrógeno puro y se registraron las respectivas absorbancias de oxi y desoxi-Hb en función de la solución de pO₂. A
- 15 continuación, se ajustaron los datos de equilibrio de oxígeno al modelo de Hill, Obteniéndose valores para p50. Las curvas de desoxigenación tanto para la sangre completa sola (control) como para la sangre entera en presencia del compuesto se recogieron con el software TCS.

- 20 En la siguiente Tabla 3, se enumeran los valores del % de delta p50 en donde + indica un % de delta p50 de entre 0 y 29, ++ indica un % de delta p50 de entre 30 y 50, y +++ indica un % de delta p50 de 50 o superior. Los compuestos de la Tabla 3 se ensayaron a 1.000 µM. Un valor de delta p50 positivo corresponde a una curva desplazada hacia la izquierda y un valor de p50 inferior con respecto al control, lo que indica que el compuesto actúa para modular la HbS para aumentar su afinidad por el oxígeno.

25 Tabla 3. Valores del % de delta p50 para el ensayo de células enteras

Compuesto	% de delta p50
43	+++
ácido 4-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)benzoico	+
2-((3-(2H-tetrazol-5-il)encil)oxi)-6-hidroxibenzaldehído	+
2-((4-(2H-tetrazol-5-il)encil)oxi)-6-hidroxibenzaldehído	+

Ejemplo 12. Estudio farmacocinético del Compuesto 43 (sal de HCl)

ESTUDIO IV

- 30 Se trataron ratas Sprague Dawley con 7,8 mg/kg del Compuesto 43 disuelto en DMA al 10 %: PEG al 50 %: vitron al aprox. 16 %. En los puntos temporales especificados, se extrajeron 10 µl de sangre entera/plasma de ratas y se trataron con ml µl de tampón a pH 3 + 500 µl de ACN/IS, luego se agitaron durante 1 hora, y se centrifugaron durante 10 minutos a 57 rpm a 4 °C. Se transfirió el sobrenadante a una placa filtrante y se centrifugó a 2.000 rpm durante 1
- 35 minuto a 4 °C. A continuación, se analizaron las muestras mediante la monitorización por LC-MS/MS del aldehído precursor. Las concentraciones en sangre y plasma se muestran en la Tabla 4. Los parámetros P/K clave se muestran en la Tabla 5.

Tabla 4

Compuesto 43 - 7,8 mpk IV en rata						
tiempo (min)	Concentración en sangre (µM)			Concentración en plasma (µM)		
	A	B	C	A	B	C
0	BLLOQ	BLLOQ	BLLOQ	BLLOQ	BLLOQ	BLLOQ
5	259	246	281	7,56	8,68	7,44
15	287	341	285	8,38	8,42	7,16
30	283	333	292	Sin muestra	8,66	7,1
60	256	203	285	6,12	7,52	7,22
120	263	274	280	3,92	6,02	5,22

(continuación)

Compuesto 43 - 7,8 mpk IV en rata						
tiempo (min)	Concentración en sangre (uM)			Concentración en plasma (uM)		
	A	B	C	A	B	C
240	248	225	259	3,72	5,24	5,88
480	118	136	22,9	2,06	2,66	3,15
1440	81,1	85	70,8	1,07	1,38	1,51

Tabla 5

Compuesto 43 - 7,8 mpk IV en rata			
		Sangre	Plasma
t1/2 beta	min	749,0	619,1
CL	ml/min/kg	0,08	4,45
Vss	l/kg	0,09	4,11
AUC _{última}	min x µmol/l	215.846,3	4.114,8

5 ESTUDIO ORAL

Se trataron ratas SD por sonda con 44 mg/kg y 100 mg/kg disueltos en DMA al 10 %: PEG al 90 %. En los puntos de tiempo especificados, se extrajo sangre y se trató como se ha descrito anteriormente en el estudio IV. Los parámetros clave se muestran en la Tabla 5.

10

Tabla 6

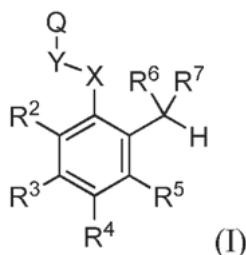
Ejemplo 1 :2 PO en ratas							
Sangre				Plasma			
				Proporción			Proporción
dosis	mg/kg	44	100	2,27	44	100	2,27
T _{máx}	min	320,00	720,00		200,00	680,00	
C _{máx}	µmol/l	381,33	1096,67	2,88	14,79	44,53	3,01
AUC _{última}	min x µmol/l	395638,27	1384101,11	3,50	12517,54	52836,17	4,22

Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en el presente documento y la enseñanza de la presente memoria descriptiva se resolverá a favor de esta última. Del mismo modo, cualquier conflicto entre una definición reconocida por la técnica de un término o de una expresión, y una definición del término o de la expresión proporcionada en la presente memoria descriptiva se ha de resolver a favor de esta última.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal,

10 en donde Q es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, estando dicho Q sustituido con uno a tres R^a en donde al menos un R^a es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c;

Y es CR^{1a}R^{1b}, en donde R^{1a} es H o halo y R^{1b} es H o halo, opcionalmente en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es F;

X es O;

15 R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃; o R⁵ es -(CH₂)_pR^{5a} en donde p es 0 o 1 y R^{5a} es OH;

R⁶ y R⁷ forman juntos oxo;

20 cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, R^b, OR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d, N₃, arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c, heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c;

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ y alquinilo C₂₋₈, cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres halo, OR^d o NR^dR^d;

25 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, halo-alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, halo-alquinilo C₂₋₈, (CH₂)_mOR^f, OC(O)R^g, SR^f, CN, NO₂, CO₂R^f, CONR^fR^f, C(O)R^f, OC(O)NR^fR^f, (CH₂)_mNR^fR^f, NR^fC(O)R^g, NR^fC(O)₂R^g, NR^fC(O)NR^fR^f, S(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^fS(O)₂R^g, S(O)₂NR^fR^f y N₃ en donde m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

30 cada R^d y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, halo-alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈ y halo-alquinilo C₂₋₈; y

cada R^e y R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, halo-alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, halo-alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈ y halo-alquinilo C₂₋₈.

35 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q está sustituido con uno a tres R^a en donde al menos un R^a es heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c y en donde dicho resto heteroarilo está unido a Q en el átomo del anillo adyacente al átomo del anillo que lleva Y.

40 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q está sustituido con heteroarilo que tiene uno a dos átomos del anillo de nitrógeno.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

45 Q es piridin-3-ilo sustituido con uno a tres R^a;

Y es CR^{1a}R^{1b}, donde R^{1a} es H y R^{1b} es H;

R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo y OR^d;

al menos un R^a es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c; y

cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄.

50

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q está sustituido con heteroarilo que tiene uno o dos átomos del anillo de nitrógeno.

55 6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos un R^a está unido a Q en el átomo del anillo adyacente al átomo del anillo que lleva Y.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o un tautómero o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos un R^a es heteroarilo sustituido con al menos un alquilo C₁₋₄.

8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos un R^a es pirazolilo sustituido con un alquilo C₁₋₄.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 seleccionado del grupo que consiste en:

10 2-hidroxi-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído,
2-hidroxi-6-((2-(1-(3,3,3-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído,
2-fluoro-6-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído,
2-fluoro-6-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído y
2-fluoro-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído,

15 o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en un grupo imidazopiridinilo, un grupo pirrolpiridinilo, un grupo pirazolopiridinilo, un grupo triazolopiridinilo, un grupo pirazolopirazinilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo indazolilo, un grupo benzooxazolilo, un grupo naftiridinilo y un grupo quinoxalinilo.

11. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es para su uso en un método para aumentar la oxigenación tisular.

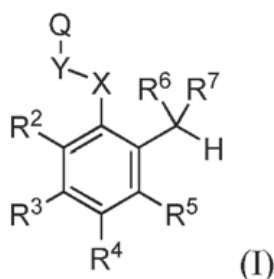
12. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es para su uso en un método para tratar una afección asociada a la deficiencia de oxígeno.

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer, un trastorno pulmonar, la ictus, el mal de las alturas, una úlcera, una úlcera de presión, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome respiratorio agudo y una herida.

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es para su uso en un método para tratar enfermedad de células falciformes.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la afección es un trastorno pulmonar.

16. Un compuesto de Fórmula (I):



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

Q es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, estando dicho Q sustituido con uno a tres R^a en donde al menos un R^a es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c;

Y es CR^{1a}R^{1b}, en donde R^{1a} es H o halo y R^{1b} es H o halo, opcionalmente en donde al menos uno de R^{1a} y R^{1b} es F;

X es O;

R², R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃; o R⁵ es -(CH₂)_pR^{5a} en donde p es 0 o 1 y R^{5a} es OH;

R⁶ y R⁷ forman juntos oxo;

cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, R^b , OR^d , $OC(O)R^e$, SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , $CONR^dR^d$, $C(O)R^d$, $OC(O)NR^dR^d$, $NR^dC(O)R^e$, $NR^dC(O)_2R^e$, $NR^dC(O)NR^dR^d$, $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^dS(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^dR^d$, N_3 , arilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c , heteroarilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres R^c ;

5 cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} y alquinilo C_{2-8} , cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres halo, OR^d o NR^dR^d ;

10 cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , halo-alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , halo-alquinilo C_{2-8} , $(CH_2)_mOR^f$, $OC(O)R^g$, SR^f , CN, NO_2 , CO_2R^f , $CONR^fR^f$, $C(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, $(CH_2)_mNR^fR^f$, $NR^fC(O)R^g$, $NR^fC(O)_2R^g$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $S(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^fS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^fR^f$ y N_3 en donde m se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

15 cada R^d y R^f se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , halo-alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} y halo-alquinilo C_{2-8} ; y

15 cada R^e y R^g se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , halo-alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , halo-alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} y halo-alquinilo C_{2-8} ,

con la condición de que el compuesto sea distinto de 2-((5'-metil-[2,2'-bipiridin]-il)metoxi)benzaldehído.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q, Y, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^a y R^c son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2-10.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.