

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 909 634**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014 PCT/US2014/022846**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14150289**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014 E 14768414 (6)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.09.2021 EP 2970315**

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

(30) Prioridad:

15.03.2013 US 201313815776
18.11.2013 US 201361905802 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.05.2022

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

LI, ZHE;
XU, QING;
METCALF, BRIAN W.;
GWALTNEY, II, STEPHEN L.;
HARRIS, JASON R. y
YEE, CALVIN W.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 909 634 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y usos de los mismos para la modulación de hemoglobina

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 Esta invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados como moduladores alostéricos de la hemoglobina, métodos y productos intermedios para su preparación y su uso en el tratamiento de trastornos mediados por hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de la oxigenación tisular y/o celular.

ESTADO DE LA TÉCNICA

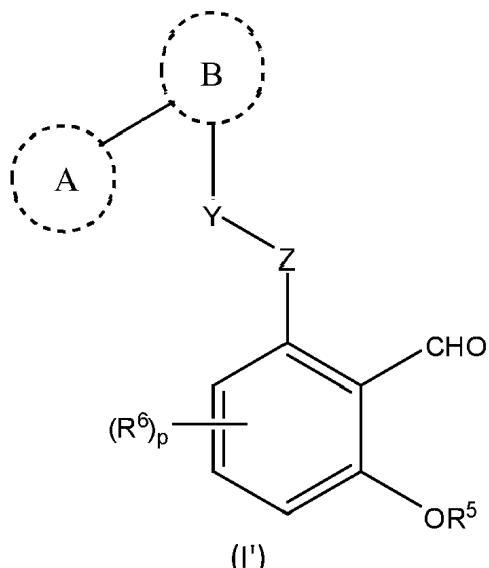
15 La anemia de células falciformes es un trastorno de los glóbulos rojos, que se encuentra particularmente entre los de ascendencia africana y mediterránea. La base de la anemia de células falciformes se encuentra en la hemoglobina falciforme (HbS), que contiene una mutación puntual relativa a la secuencia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

20 La hemoglobina (Hb) transporta moléculas de oxígeno desde los pulmones a varios tejidos y órganos de todo el cuerpo. La hemoglobina se une y libera oxígeno a través de cambios conformacionales. La hemoglobina falciforme (HbS) contiene una mutación puntual en la que el ácido glutámico se reemplaza por valina, lo que permite que la HbS se vuelva susceptible a la polimerización para dar a los glóbulos rojos que contienen HbS su forma de hoz característica. Las células falciformes también son más rígidas que los glóbulos rojos normales y su falta de flexibilidad puede llevar al bloqueo de los vasos sanguíneos. La US 7.160.910 divulga compuestos que son moduladores alostéricos de la hemoglobina. Sin embargo, hay una necesidad de agentes terapéuticos adicionales que puedan tratar trastornos mediados por Hb o por Hb anormal como HbS.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

30 Esta invención se refiere en general a compuestos y composiciones farmacéuticas adecuadas como moduladores alostéricos de la hemoglobina. En algunos aspectos, esta invención se refiere a compuestos para su uso en métodos para tratar trastornos mediados por hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de la oxigenación del tejido y/o las células.

35 La invención proporciona un compuesto de fórmula (I'):



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

60 el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 3 átomos de N, O y/o S en el anillo, y formas oxidadas de átomos de N y/o S;
 en donde el anillo A está α sustituido con respecto al sustituyente Y;
 el anillo B es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S, y las

5 formas oxidadas de N y S;

Y-Z es $-\text{CH}_2\text{O}-$, en donde el lado derecho del sustituyente está unido con el anillo de fenilo sustituido;

5 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halo;

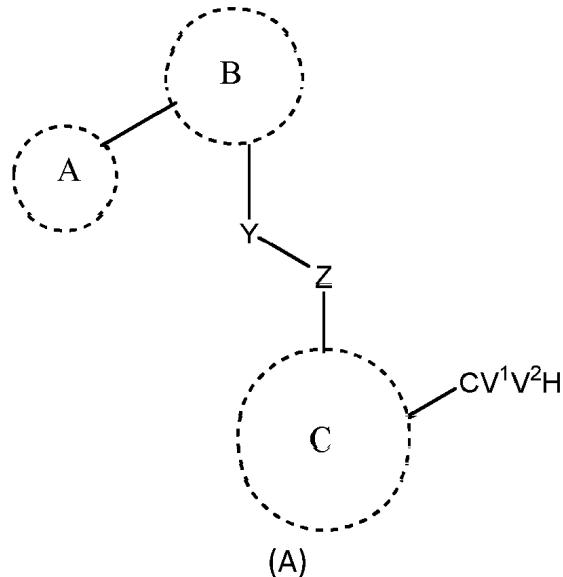
R⁶ es halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-S(O)-, o alquilo C₁-C₆S(O)₂-, en donde el

alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halo; o

R⁶ es cicloalquilo de 4-10 miembros o heterociclo sustituido con una fracción R'R'N- en donde cada R' es independientemente alquilo C₁-C₆ o hidrógeno;

10 p es 0, 1, 2 o 3; y el término heterociclo se refiere a un anillo no aromático, mono, bi o tricíclico que contiene 2-12 átomos de carbono en el anillo y 1-8 heteroátomos en el anillo, siempre que el anillo contenga por lo menos 3 átomos en el anillo.

15 En ciertos aspectos de la divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (A):



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

25 el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 3 átomos de N, O y/o S en el anillo, y formas oxidadas de átomos de N y/o S;

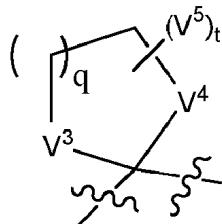
30 en donde el anillo A está α o β sustituido con respecto al sustituyente Y;

35 el anillo B es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S, y las formas oxidadas de N y S;

40 cada Y y Z es independientemente CR¹⁰R¹¹, O, S, SO, SO₂ o NR¹²; cada R¹⁰ y R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con halo, OH o alcoxi, o CR¹⁰R¹¹ es C=O; R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; siempre que si uno de Y o Z es O, S, SO, SO₂, entonces el otro no sea CO, y siempre que Y y Z no sean ambos heteroátomos o formas oxidadas de los mismos;

45 el anillo C es arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido;

50 V¹ y V² son independientemente alcoxi C₁-C₆; o V¹ y V² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de fórmula:

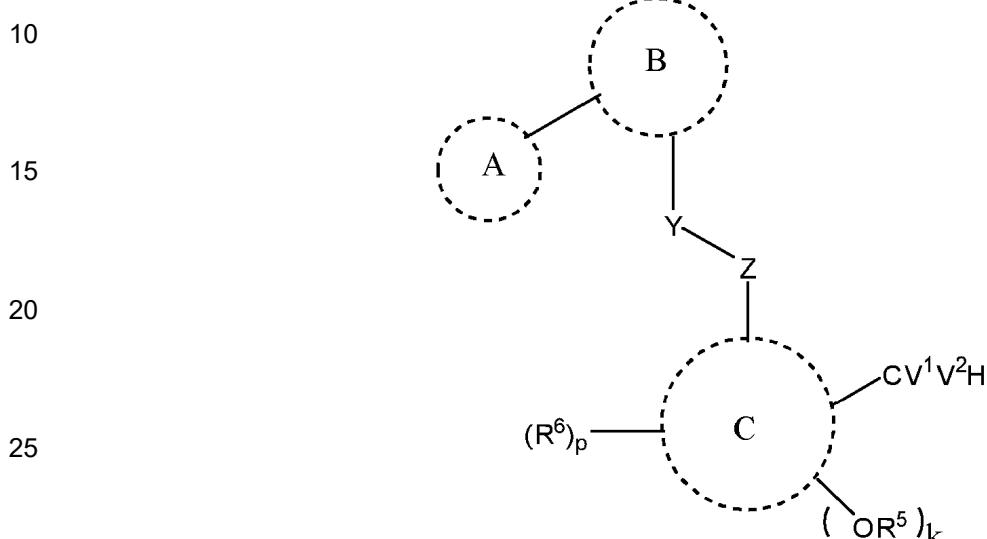


55 donde cada V³ y V⁴ son independientemente O, S o NH, siempre que cuando uno de V³ y V⁴ es S, el otro sea NH, y siempre que V³ y V⁴ no sean ambos NH; q es 1 o 2; cada V⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆ o CO₂R⁶⁰, donde cada R⁶⁰ es independientemente alquilo C₁-C₆ o hidrógeno; t es 0, 1, 2 o 4; o CV¹V² es C=V, en

60 donde V es O, NOR⁸⁰ o NNR⁸¹R⁸²;

- 5 R^{80} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;
 R^{81} y R^{82} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, COR⁸³ o CO₂R⁸⁴;
 R^{83} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y
 R^{84} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

En un aspecto de la divulgación, el compuesto proporcionado es de fórmula (I):



en donde

- 35 R^5 es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-5 halo;
 R^6 es un sustituyente que es halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆, alquilo C₁-C₆S(O)-, o alquilo C₁-C₆-S(O)₂-; en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halo; o
 R^6 es cicloalquilo de 4-10 miembros o heterociclo sustituido con una fracción R'R'N- en donde cada R' es independientemente alquilo C₁-C₆ o hidrógeno;
 40 k es 0 o 1; y
 p es 0, 1, 2 o 3.

y las variables restantes se definen como anteriormente.

- 45 En aspectos adicionales de la invención, se proporciona una composición que comprende cualquiera de los compuestos de la invención como se reivindica y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 50 En otros aspectos más de la invención, se proporciona un compuesto o composición de la invención como se reivindica para su uso en un método para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello cualquiera de los compuestos o composiciones descritas en la presente.

- 55 En aspectos adicionales de la invención, se proporciona un compuesto o composición de la invención como se reivindica para su uso en un método para tratar la deficiencia de oxígeno asociada con la anemia de células falciformes, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello cualquiera de los compuestos o composiciones de la invención como se reivindica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

60 Definiciones

65 Debe tenerse en cuenta que, como se usa en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un solvente" incluye una pluralidad de tales solventes.

Como se usa en la presente, se pretende que el término "que comprende" o "comprende" signifique que las composiciones y métodos incluyen los elementos enumerados, pero sin excluir otros. Cuando se usa para definir composiciones y métodos, "que consiste esencialmente de" significará excluir otros elementos de cualquier significancia esencial para la combinación para el propósito indicado. Por tanto, una composición o proceso que consiste esencialmente de los elementos como se define en la presente no excluiría otros materiales o pasos que no afecten materialmente a las características básicas y novedosas de la invención reivindicada. "Consiste de" significará excluir más que elementos traza de otros ingredientes y pasos sustanciales del método. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de esta invención.

10 A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y demás usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones. Cada parámetro numérico debe interpretarse por lo menos a la luz del número de dígitos significativos notificados y aplicando técnicas de redondeo ordinarias. El término "aproximadamente" cuando se usa antes de una designación numérica, por ejemplo, temperatura, tiempo, cantidad y concentración, incluyendo el intervalo, indica aproximaciones que pueden variar en (+) o (-) el 10%, 5% o 1%.

20 Como se usa en la presente, C_m-C_n , como C_1-C_{12} , C_1-C_8 o C_1-C_6 cuando se usa antes de un grupo, se refiere a ese grupo que contiene de m a n átomos de carbono.

El término "alcoxi" se refiere a $-O$ -alquilo. El término alquilitio se refiere a $-S$ -alquilo.

25 El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 30 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_{30}) o de 1 a 220 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_{22}), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_8), o de 1 a 4 átomos de carbono. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados como metilo (CH_3-), etilo (CH_3CH_2-), n-propilo ($CH_3CH_2CH_2-$), isopropilo ($(CH_3)_2CH-$), n-butilo ($CH_3CH_2CH_2H_2-$), isobutilo ($(CH_3)_2CHCH_2-$), sec-butilo ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$), *t*-butilo ($(CH_3)_3C-$), n-pentilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$) y neopentilo ($(CH_3)_3CCH_2-$).

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



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

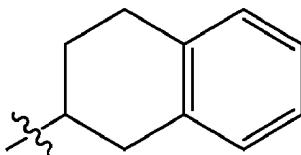
50 El término "fracción quiral" se refiere a una fracción que es quiral. Tal fracción puede poseer uno o más centros asimétricos. Preferiblemente, la fracción quiral está enriquecida enantioméricamente y, más preferiblemente, es un enantiómero individual. Los ejemplos no limitativos de fracciones quirales incluyen ácidos carboxílicos quirales, 55 aminas quirales, aminoácidos quirales, como los aminoácidos de origen natural, alcoholes quirales que incluyen esteroides quirales y similares.

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

60

65

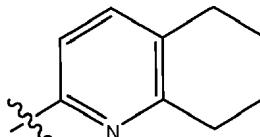
5



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

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

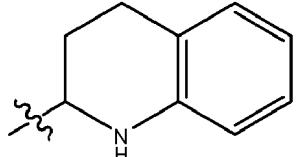
20



30

El término "heterociclico" o heterociclo se refiere a un anillo no aromático, mono, bi o tricíclico que contiene 2-12 átomos de carbono en el anillo y 1-8 heteroátomos en el anillo seleccionados preferiblemente de N, O, S y P y formas oxidadas de N, S y P, siempre que el anillo contenga por lo menos 3 átomos en el anillo. Aunque heterociclico se refiere preferiblemente a sistemas de anillos saturados, también incluye sistemas de anillos que contienen 1-3 enlaces dobles, siempre que el anillo no sea aromático. Los ejemplos no limitativos de heterociclico incluyen azalactonas, oxazolina, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo. Los anillos condensados pueden contener o no un anillo que contenga heteroátomos no aromáticos siempre que el punto de unión esté en un grupo heterociclico. Por ejemplo, y sin limitación, el siguiente es un grupo heterociclico:

35



40

El término "hidrolizar" se refiere a romper una fracción $R^H-O-CO-$, $R^H-O-CS-$ o R^H-O-SO_2- en un R^H-OH , preferiblemente mediante la adición de agua a través del enlace roto. Una hidrolización se realiza usando varios métodos bien conocidos por el experto en la técnica, ejemplos no limitativos de los cuales incluyen hidrólisis ácida y básica.

45

El término "oxo" se refiere a un grupo $C=O$ y a una sustitución de 2 átomos de hidrógeno geminales por un grupo $C=O$.

50

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo sustituido o no sustituido. El grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes. Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de oxo, halo, -CN, NO_2 , $-N_2^+$, $-CO_2R^{100}$, $-OR^{100}$, $-SR^{100}$, $-SOR^{100}$, $-SO_2R^{100}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-CONR^{101}R^{102}$, $-SO_2NR^{101}R^{102}$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-CR^{100}=C(R^{100})_2$, $-CCR^{100}$, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclico C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{12} y heteroarilo C_2-C_{12} , en donde cada R^{100} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8 ; cicloalquilo C_3-C_{12} ; heterociclico C_3-C_{10} ; arilo C_6-C_{12} ; o heteroarilo C_2-C_{12} ; en donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos halo, 1-3 alquilo C_1-C_6 , 1-3 haloalquilo C_1-C_6 o 1-3 alcoxi C_1-C_6 . Preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de cloro, flúor, $-OCH_3$, metilo, etilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, vinilo, etinilo, $-CO_2H$, $-CO_3CH_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$ y $-OCHF_2$.

60

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

65

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a seguro y no tóxico para la administración *in vivo*,

preferiblemente para administración en humanos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable.

5 El término "sal" se refiere a un compuesto iónico formado entre un ácido y una base. Cuando el compuesto proporcionado en la presente contiene una funcionalidad ácida, tales sales incluyen, sin limitación, sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y amonio. Como se usa en la presente, las sales de amonio incluyen sales que contienen bases nitrogenadas protonadas y bases nitrogenadas alquiladas. Los cationes ejemplares y no limitativos útiles en sales farmacéuticamente aceptables incluyen Na, K, Rb, Cs, NH₄, Ca, Ba, imidazolio y cationes de amonio basados en aminoácidos naturales. Cuando los compuestos utilizados en la presente contienen funcionalidad básica, tales sales incluyen, sin limitación, sales de ácidos orgánicos, como ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, y ácidos minerales, como haluros de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los aniones ejemplares y no limitativos útiles en sales farmacéuticamente aceptables incluyen oxalato, maleato, acetato, propionato, succinato, tartrato, cloruro, sulfato, bisulfato, fosfato mono, di y tribásico, mesilato, tosilato y similares.

10 15 Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", como se usan en la presente, incluyen aliviar, disminuir o mejorar una enfermedad o afección o uno o más síntomas de la misma, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener o suprimir el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección provocada por la enfermedad o afección o suprimir los síntomas de la enfermedad o afección, y se pretende que incluyan la profilaxis. Los términos también incluyen aliviar la enfermedad o afecciones, por ejemplo, provocando la regresión de los síntomas clínicos. Los términos incluyen además lograr un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal manera que se observa una mejora en el individuo, a pesar de que el individuo todavía padece el trastorno subyacente. Para obtener un beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un individuo con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un individuo que informa de uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

20 30 35 Los términos "prevenir" o "prevención" se refieren a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que por lo menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede estar expuesto o predisposto a la enfermedad pero que todavía no ha experimentado ni mostrado síntomas de la enfermedad). Los términos incluyen además hacer que los síntomas clínicos no se desarrollen, por ejemplo, en un sujeto con riesgo de padecer tal enfermedad o trastorno, evitando de este modo sustancialmente la aparición de la enfermedad o trastorno.

40 45 El término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para el tratamiento de una afección o trastorno mediante la administración intranasal de un compuesto o composición descritos en la presente. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de cualquiera de las composiciones o formas de dosificación descritas en la presente es la cantidad usada para tratar un trastorno mediado por la hemoglobina o un trastorno que se beneficiaría de la oxigenación tisular y/o celular de cualquiera de las composiciones o formas de dosificación descritas en la presente a un sujeto con necesidad de ello.

50 55 El término "portador", como se usa en la presente, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en las células, por ejemplo, glóbulos rojos o tejidos.

Compuestos

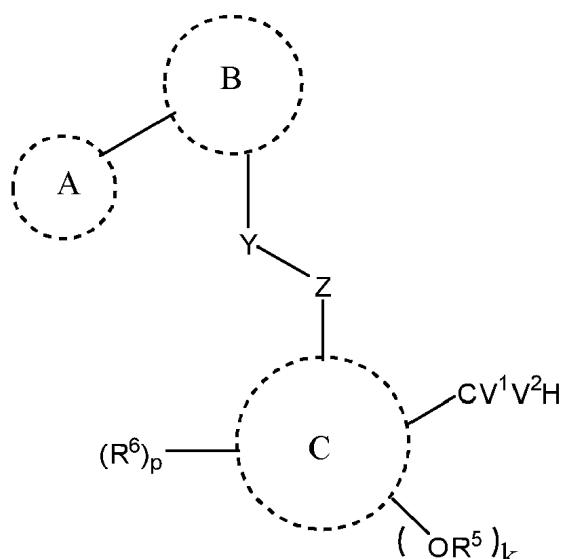
60 En ciertos aspectos de la divulgación, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):

65

60

65

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



(I)

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

el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 3 átomos de N, O y/o S en el anillo, y formas oxidadas de átomos de N y/o S;

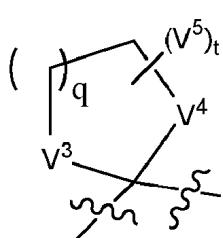
en donde el anillo A está α o β sustituido con respecto al sustituyente Y;

el anillo B es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S, y las formas oxidadas de N y S;

cada Y y Z es independientemente CR¹⁰R¹¹, O, S, SO, SO₂ o NR¹²; cada R¹⁰ y R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃, opcionalmente sustituido con halo, OH o alcoxi, o CR¹⁰R¹¹ es C=O; R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; siempre que si uno de Y o Z es O, S, SO, SO₂, entonces el otro no sea CO, y siempre que Y y Z no sean ambos heteroátomos o formas oxidadas de los mismos;

el anillo C es arilo C₆-C₁₀, opcionalmente sustituido;

V¹ y V² son independientemente alcoxi C₁-C₆; o V¹ y V² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de fórmula:



en donde cada V³ y V⁴ son independientemente O, S o NH, siempre que cuando uno de V³ y V⁴ es S, el otro sea NH, y siempre que V³ y V⁴ no sean ambos NH; q es 1 o 2; cada V⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆ o CO₂R⁶⁰, donde cada R⁶⁰ es independientemente alquilo C₁-C₆ o hidrógeno; t es 0, 1, 2 o 4; o CV¹V² es C=V, en donde V es O, NOR⁸⁰ o NNR⁸¹R⁸²,

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-5 halo;

R⁶ es un sustituyente que es halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆, alquilo C₁-C₆S(O)-, o alquilo C₁-C₆S(O)₂-, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halo; o

R⁶ es cicloalquilo de 4-10 miembros o heterociclo sustituido con una fracción R'R'N- en donde cada R' es independientemente alquilo C₁-C₆ o hidrógeno;

R⁸⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁸¹ y R⁸² se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, COR⁸³ o CO₂R⁸⁴;

R⁸³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R⁸⁴ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

K es 0 o 1; y

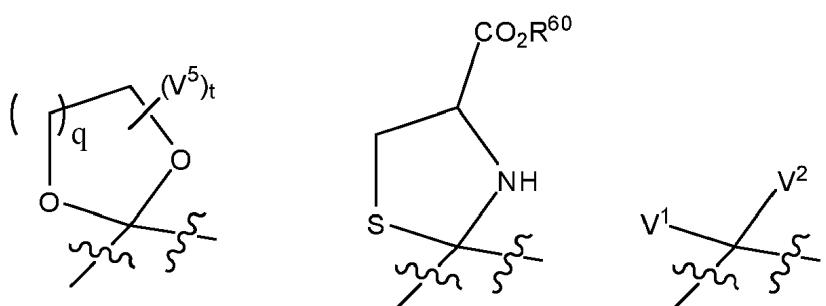
5 p es 0, 1, 2 o 3.

En ciertos aspectos de la divulgación, t es 0. En ciertos aspectos de la divulgación, t es 1. En ciertos aspectos de la divulgación, t es 2. En ciertos aspectos de la divulgación, t es 3.

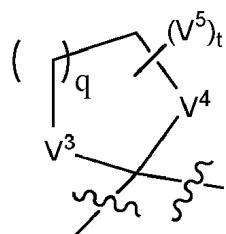
10 Como se usa en la presente, R^{60} puede ser hidrógeno, siempre que el CO_2R^{60} no esté unido a un átomo de nitrógeno.

15 En ciertas realizaciones, Y y Z no son ambos un heteroátomo o una fracción que contenga heteroátomos. En algunas realizaciones preferidas, uno de Y y Z es un metíleno o metíleno sustituido y el otro es un heteroátomo o una fracción que contiene un heteroátomo. Más preferiblemente, Y es un alquíleno, y Z es un heteroátomo o una fracción que contiene un heteroátomo, que, aún más preferiblemente, es oxígeno.

20 En ciertos aspectos de la divulgación, V^1 y V^2 junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo de fórmula:



25 En ciertos aspectos de la divulgación, V^1 y V^2 son independientemente alcoxi C₁-C₆; o V^1 y V^2 junto con el átomo de carbono están unidos para formar un anillo de fórmula:



30 en donde cada V^3 y V^4 son independientemente O, S o NH, siempre que cuando uno o V^3 y V^4 sea S el otro sea NH, y siempre que V^3 y V^4 no sean ambos NH; q es 1 o 2; cada V^5 es independientemente alquilo C₁-C₆ o CO_2R^{60} , donde cada R^{60} es independientemente alquilo C₁-C₆ o hidrógeno; t es 0, 1, 2 o 4; o CV^1V^2 es C=V, en donde V es O, y en donde las variables restantes se definen en la presente.

35 40 45 En ciertas realizaciones, el anillo B contiene un enlace doble. En algunas otras realizaciones, el anillo B no contiene enlaces dobles.

50 En la invención, el compuesto es de fórmula (I):

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

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

el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 3 átomos de N, O y/o S en el anillo, y formas oxidadas de átomos de N y/o S;
 en donde el anillo A está α sustituido con respecto al sustituyente Y;
 el anillo B es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S, y formas oxidadas de N y S;
 Y-Z es -CH₂O-, en donde el lado derecho del sustituyente está unido con el anillo de fenilo sustituido;
 R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halo;
 R⁶ es un sustituyente que es halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilo C₁-C₆S(O)-, o alquilo C₁-C₆S(O)₂-, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halo; o
 R⁶ es cicloalquilo de 4-10 miembros o heterociclo sustituido con una fracción R'R'N- en donde cada R' es independientemente alquilo C₁-C₆ o hidrógeno;
 p es 0, 1, 2 o 3; y el término heterociclo se refiere a un anillo no aromático, mono, bi o tricíclico que contiene 2-12 átomos de carbono en el anillo y 1-8 heteroátomos en el anillo, siempre que el anillo contenga por lo menos 3 átomos en el anillo.

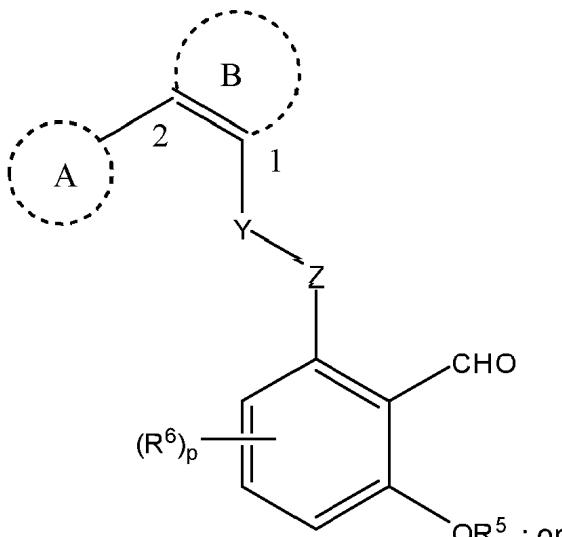
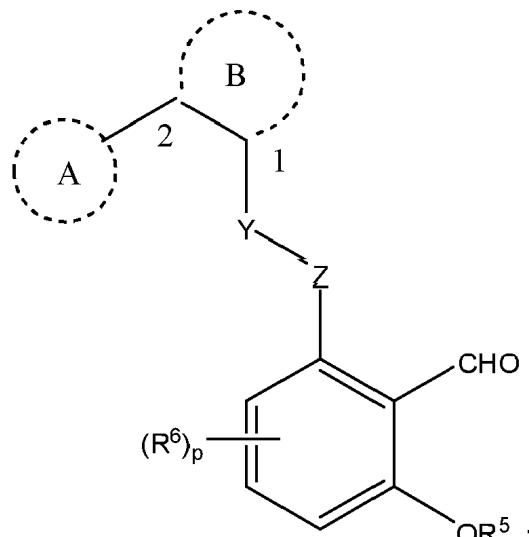
En ciertas realizaciones, el compuesto es de Fórmula IA, IB o IC:

45

50

55

60



65

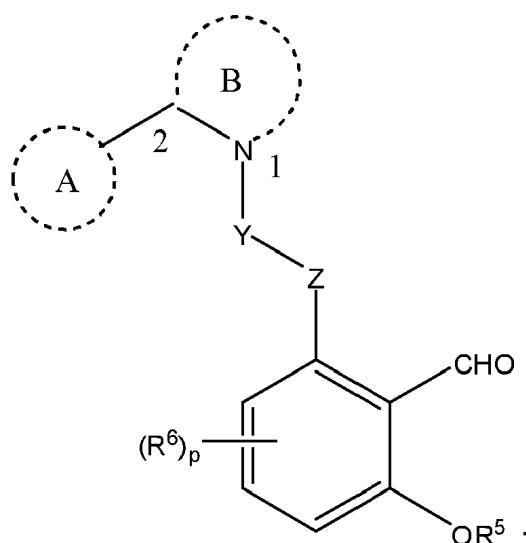
5

10

15

20

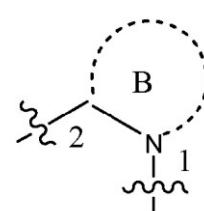
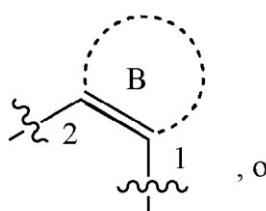
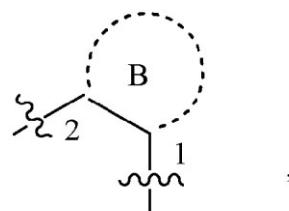
en donde



IC

25

30



es un heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido como se define en la presente, y las variables restantes se definen en la presente.

35

En ciertas realizaciones, el anillo A está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, OH, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halo.

40

En ciertas realizaciones, el anillo B está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, OH, alquilo C₁-C₆, COR¹⁵ y COOR¹⁵; y

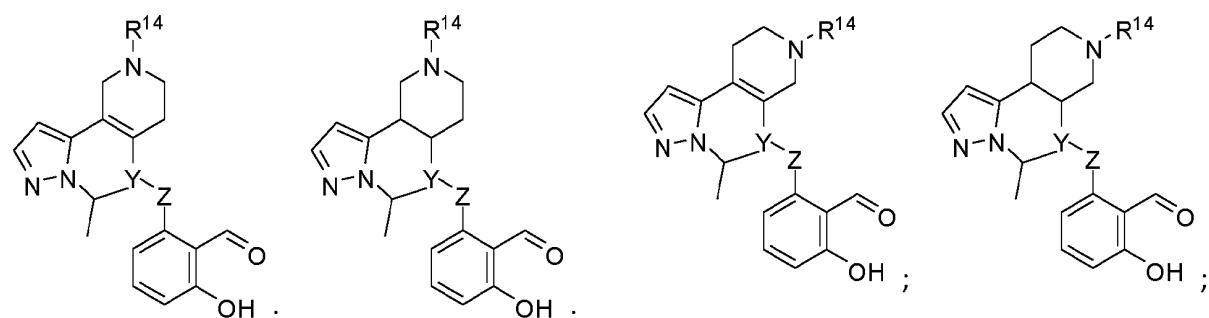
R¹⁵ es alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S y formas oxidadas de N y S, en donde el alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido.

45

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste de

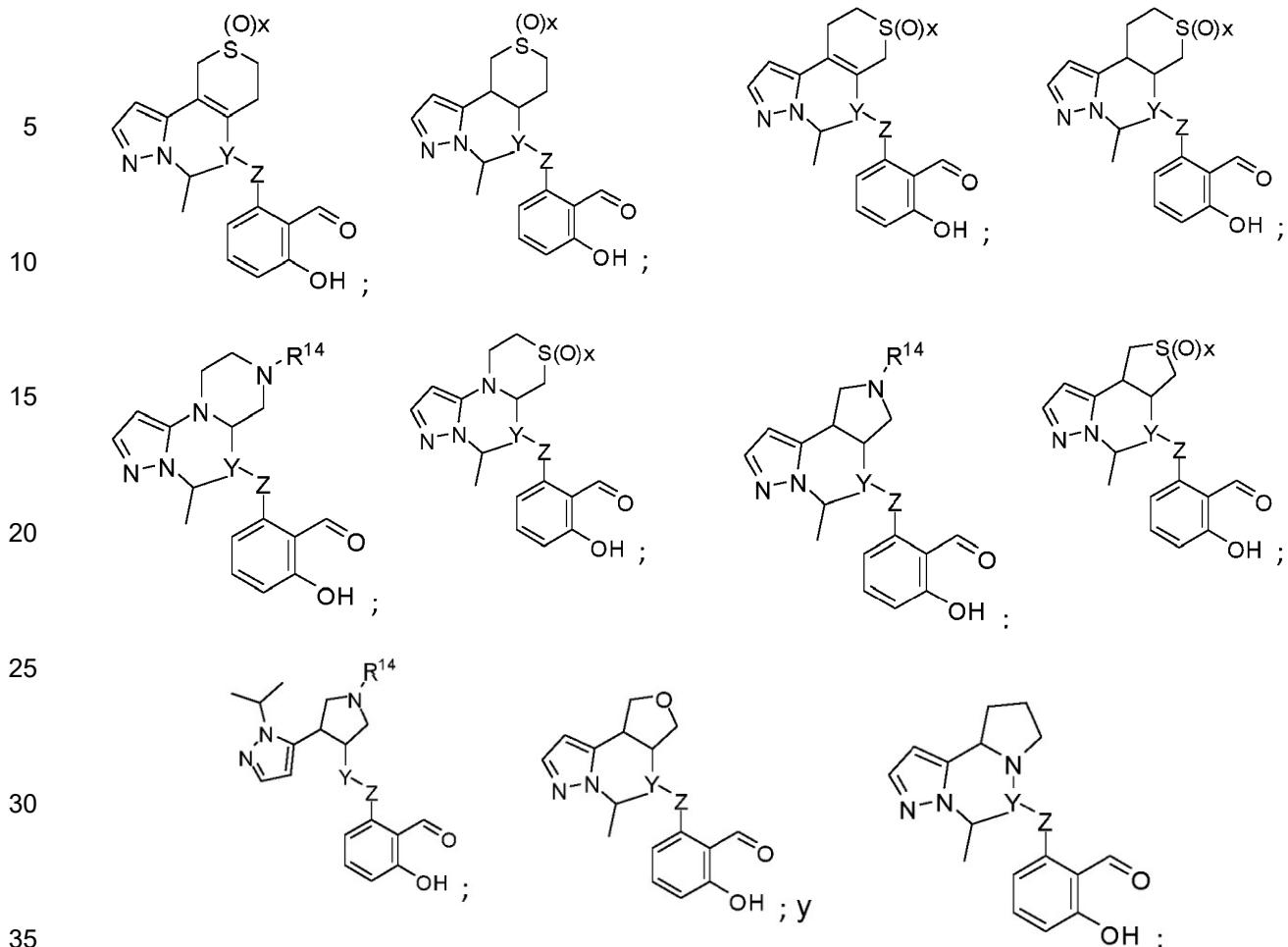
50

55



60

65



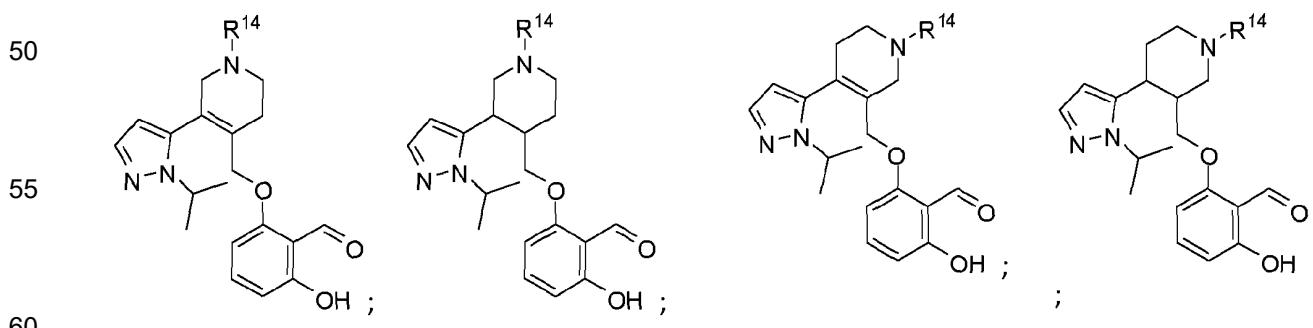
o un N óxido del mismo, en donde

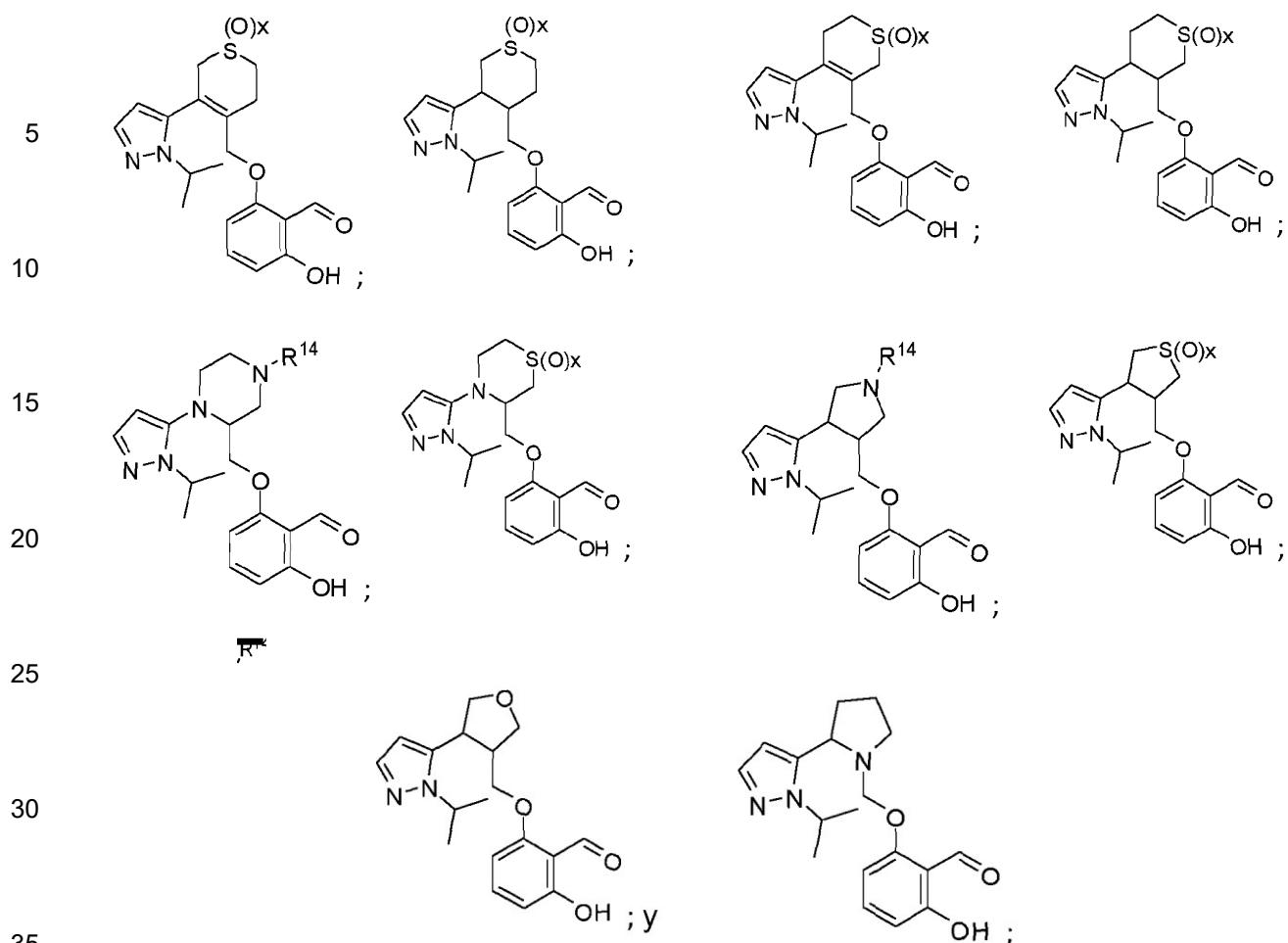
40 Y-Z es $-\text{CH}_2\text{O}-$, en donde el lado derecho del sustituyente está unido con el anillo de fenilo sustituido; x es 0, 1 o 2;

40 x es 0, 1 o 2,
 R^{14} es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , COR^{15} o $COOR^{15}$.

R¹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, COR¹ o COOR¹,
y R¹⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S y formas oxidadas de N y S.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste de





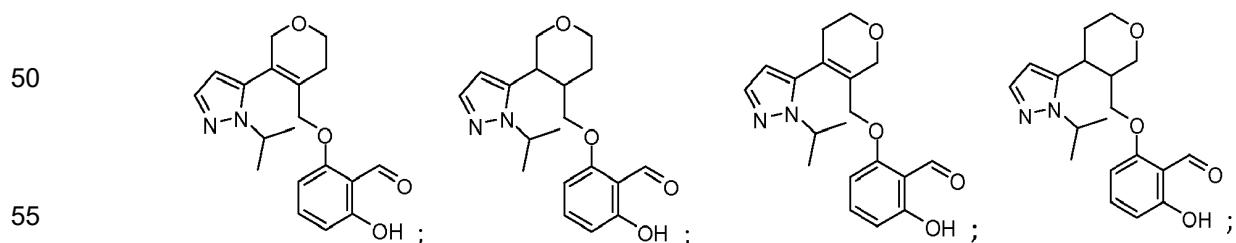
o un N óxido del mismo, en donde

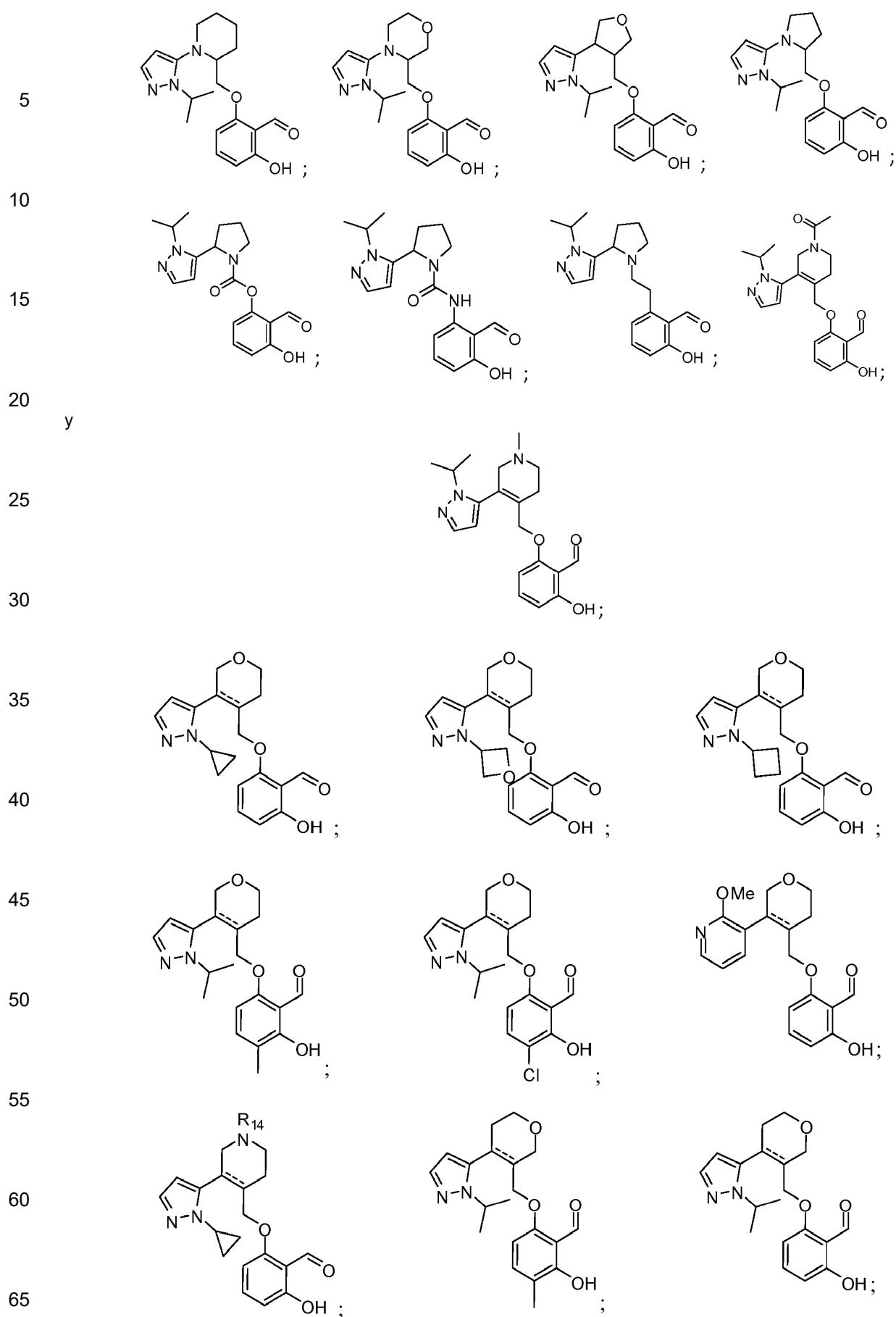
x es 0, 1 o 2;

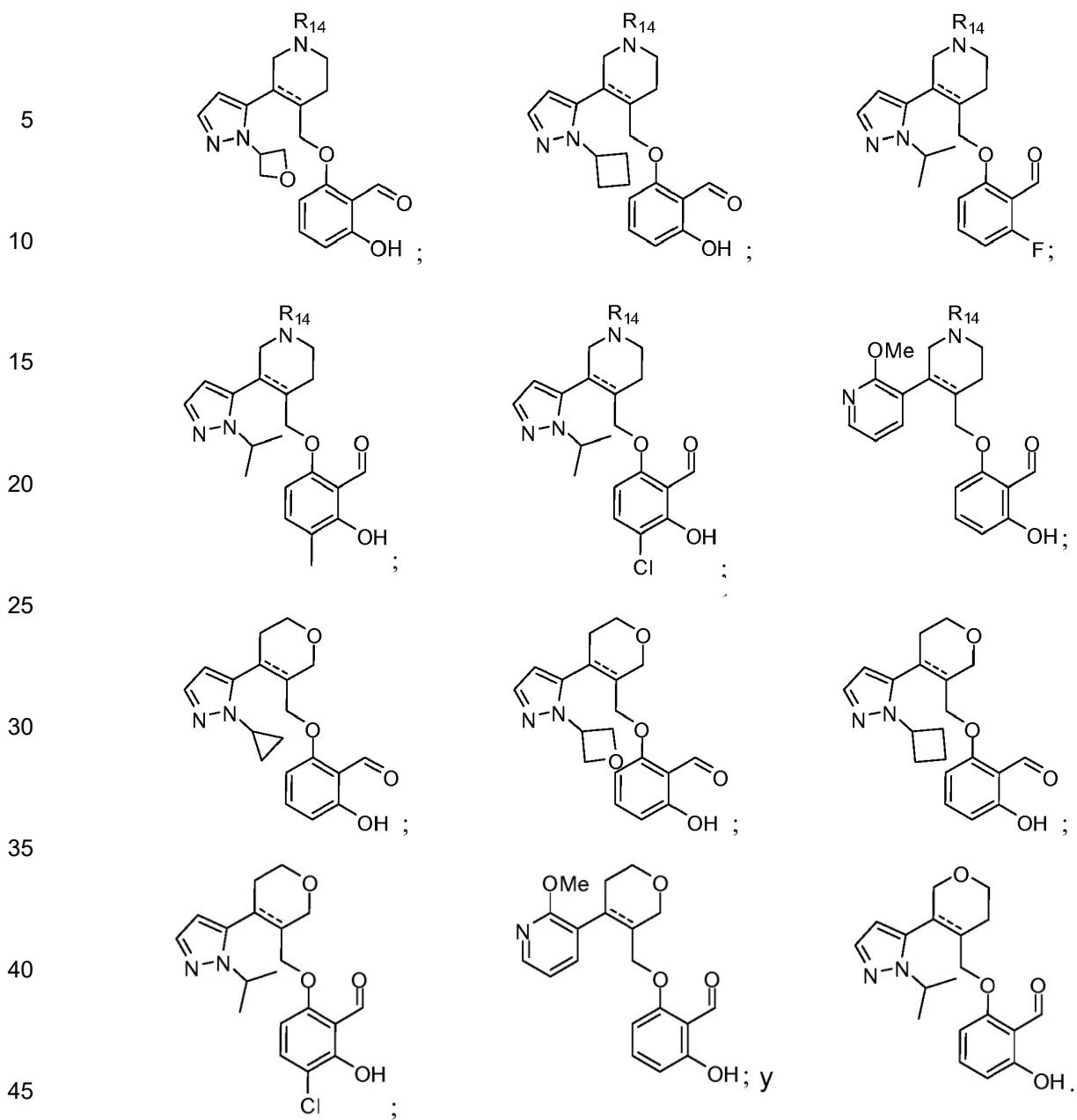
R^4 es alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈, COR¹⁵, CNR¹⁵R¹⁵ o COOR¹⁵;

40 y R^{15} es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S y formas oxidadas de N y S.

45 En ciertos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:



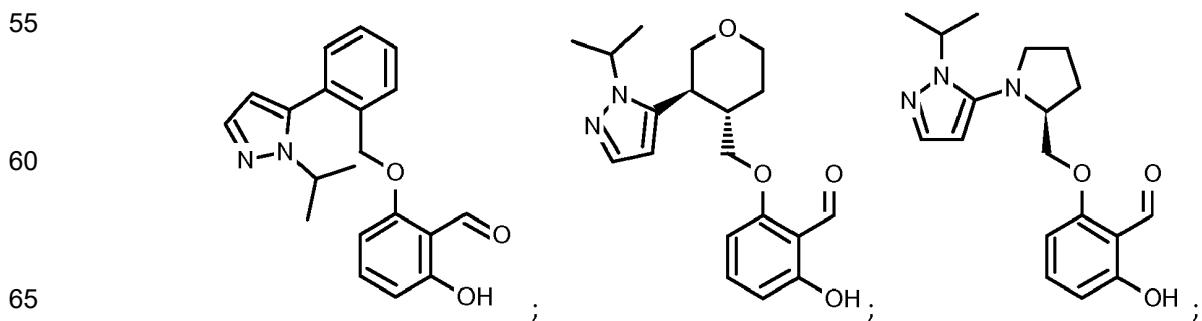


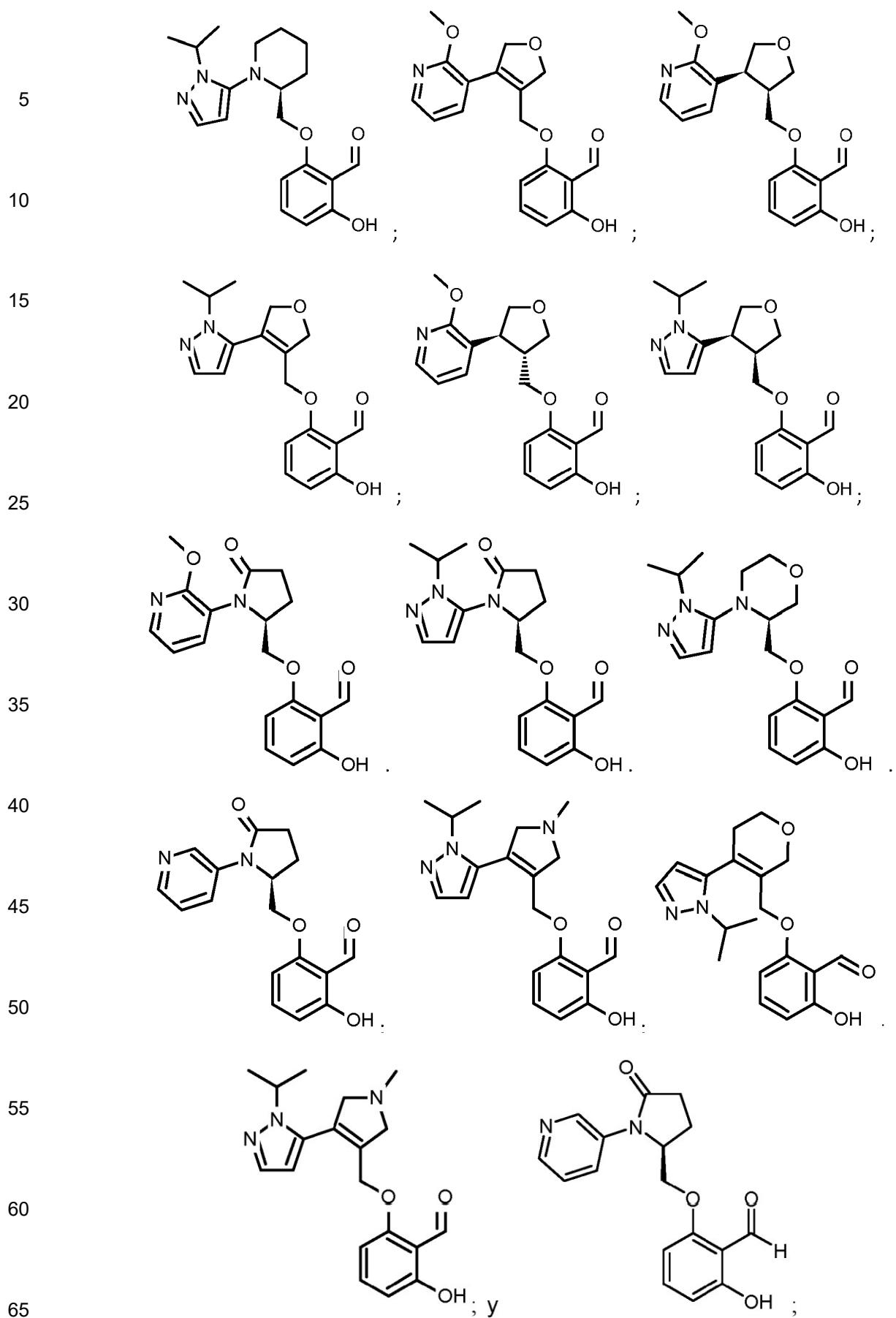


→ es un enlace doble o sencillo.

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

En ciertos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:





o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

Otros compuestos proporcionados en la presente se incluyen en la sección de Ejemplos.

5 **Composiciones farmacéuticas**

En aspectos adicionales de la invención, se proporciona una composición que comprende cualquiera de los compuestos de la invención como se reivindica y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, esta invención proporciona una composición que comprende cualquiera de los compuestos de la invención como se reivindica y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Tales composiciones pueden formularse para diferentes vías de administración. Aunque probablemente se usarán con mayor frecuencia las composiciones adecuadas para administración oral, otras vías que pueden usarse incluyen las vías transdérmica, intravenosa, intraarterial, pulmonar, rectal, nasal, vaginal, lingual, intramuscular, intraperitoneal, intracutánea, intracraneal y subcutánea. Las formas de dosificación adecuadas para administrar cualquiera de los compuestos descritos en la presente incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, aerosoles, supositorios, parenterales y líquidos orales, incluyendo suspensiones, soluciones y emulsiones. También pueden usarse formas de dosificación de liberación sostenida, por ejemplo, en forma de parche transdérmico. Todas las 20 formas de dosificación pueden prepararse usando métodos que son estándar en la técnica (ver por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^a ed., A. Oslo editor, Easton Pa. 1980).

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

30 Las composiciones divulgadas en la presente pueden usarse junto con cualquiera de los vehículos y excipientes comúnmente empleados en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, solventes acuosos o no acuosos, aceites, derivados de parafina, glicoles, etc. También pueden añadirse agentes colorantes y aromatizantes a las preparaciones, particularmente a las que se administran por vía oral. Las soluciones pueden prepararse usando agua o solventes orgánicos fisiológicamente compatibles como etanol, 1,2-propilenglicol, poliglicoles, dimetilsulfóxido, alcoholes 35 grasos, triglicéridos, ésteres parciales de glicerina y similares.

40 Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, hidroxipropilcelulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente comprenden uno o más de entre α-tocoferol, goma arábiga y/o hidroxipropilcelulosa.

45 En una realización, esta invención proporciona formulaciones de liberación sostenida como depósitos o parches de fármacos que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención como se reivindica. En otra realización, el parche comprende además goma arábiga o hidroxipropilcelulosa por separado o en combinación, en presencia de alfa-tocoferol. Preferiblemente, la hidroxipropilcelulosa tiene un PM medio de 10.000 a 100.000. En una realización más preferida, la hidroxipropilcelulosa tiene un PM medio de 5.000 a 50.000.

50 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de esta invención pueden usarse solos o en combinación con otros compuestos. Cuando se administran con otro agente, la coadministración puede ser de cualquier manera en la que los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente al mismo tiempo. Por tanto, la coadministración no requiere que se use una única composición farmacéutica, la misma forma de dosificación o incluso la misma vía de administración para la administración tanto del compuesto de esta invención como del otro agente o que los dos agentes se administren exactamente al mismo tiempo. Sin embargo, la coadministración se logrará más convenientemente con la misma forma de dosificación y la misma vía de administración, sustancialmente al mismo tiempo. Obviamente, tal administración procede más ventajosamente administrando ambos ingredientes activos simultáneamente en una composición farmacéutica novedosa de acuerdo con la 55 60 presente invención.

Compuestos para su uso en métodos de tratamiento

65 En aspectos de la divulgación, se proporciona un método para aumentar la oxigenación celular y/o tisular, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello cualquiera de los compuestos o

composiciones de la invención como se reivindica.

En aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la invención para su uso en un método para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello cualquiera de los compuestos o composiciones del invención como se reivindica.

En aspectos de la invención, se proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la invención para su uso en un método para tratar una condición asociada con la deficiencia de oxígeno, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello cualquiera de los compuestos o composiciones de la invención como se reivindica.

En aspectos adicionales de la invención, se proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la invención para su uso en un método para tratar la deficiencia de oxígeno asociada con la anemia de células falciformes, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello cualquiera de los compuestos o composiciones de la invención como se reivindica.

En aspectos adicionales de la invención, se proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la invención para su uso en un método para tratar la anemia de células falciformes, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello cualquiera de los compuestos o composiciones de la invención como se reivindica. En otros aspectos más de la invención, se proporciona un compuesto o composición de acuerdo con la invención para su uso en un método para tratar el cáncer, un trastorno pulmonar, ataque cerebral, mal de altura, una úlcera, una úlcera por presión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de enfermedad respiratoria aguda y una herida, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello cualquiera de los compuestos o composiciones de la invención como se reivindica.

Métodos sintéticos

También se proporcionan ciertos métodos para elaborar los compuestos descritos en la presente. Las reacciones se llevan a cabo preferiblemente en un solvente inerte adecuado que resultará evidente para el experto en la técnica tras leer esta divulgación, durante un período de tiempo suficiente para asegurar la finalización sustancial de la reacción según lo observado por cromatografía en capa fina, $^1\text{H-NMR}$, etc. Si es necesario para acelerar la reacción, la mezcla de la reacción puede calentarse, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Los compuestos final e intermedio se purifican, si es necesario, mediante varios métodos conocidos en la técnica como cristalización, precipitación, cromatografía en columna y similares, como resultará evidente para el experto en la técnica tras leer esta divulgación.

A continuación se muestra esquemáticamente un método ilustrativo y no limitativo para sintetizar un compuesto de fórmula (I).

En los siguientes esquemas  se refieren a los anillos A, B y C como se describe en la presente.

A^5 y B^5 son independientemente NR^{70} , O , S , S(O)x , NBoC , CH_2 , CHR^{70} , $\text{C}(\text{R}^{70})_2$ siempre que cuando solo uno de A^5 o B^5 esté presente, entonces A^5 o B^5 no sea CH_2 , CHR^{70} , $\text{C}(\text{R}^{70})_2$, y cuando tanto A^5 como B^5 están presentes en un anillo, ambos no son CH_2 , CHR^{70} , $\text{C}(\text{R}^{70})_2$;

en donde R^{70} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o se define como R^{14} como se define en la presente;

X , y X^5 representan un grupo saliente y se seleccionan independientemente entre Cl , F , Br , y I .

R^{71} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

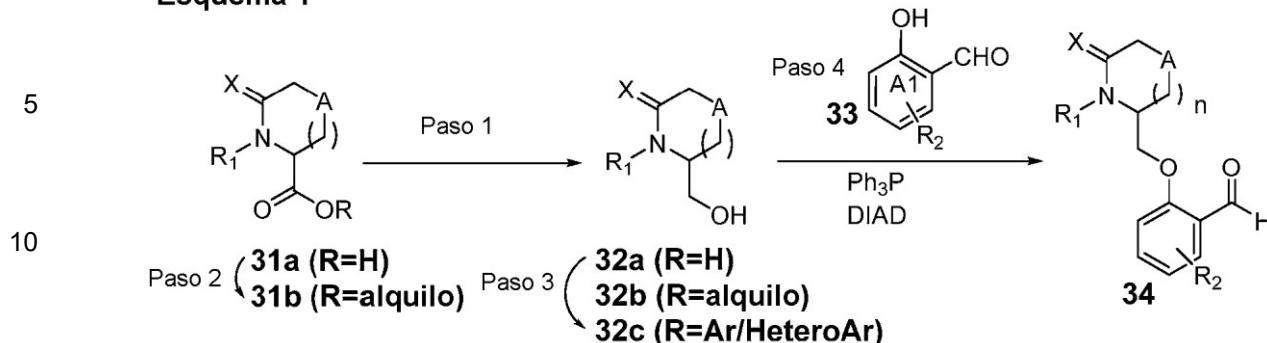
R^{72} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

n es 0, 1 o 2; y

Cuando se usan en los esquemas las variables ya usadas en las estructuras anteriores, el contexto hace que sea inequívoco en cuanto a qué se refiere la variable.

60 Esquemas sintéticos generales

Esquema 1



15 Los compuestos de estructura **34** pueden sintetizarse mediante el esquema sintético general 1. La reducción del derivado de ácido carboxílico **31** da el análogo de hidroximetilo **32**, que puede N-derivativizarse mediante una reacción de N-ariación mediada por cobre (CuI, Ar-I, base como N,N-dimetiletilendiamina y fosfato de potasio, calor) para dar el producto intermedio hidroximetilo clave **32**. El acoplamiento de **32** con fenol aldehído **33** produce el análogo de aldehído deseado **34** mediante condiciones típicas de Mistunobu usando o trifenilfosfina o trifenilfosfina soportada en polímero.

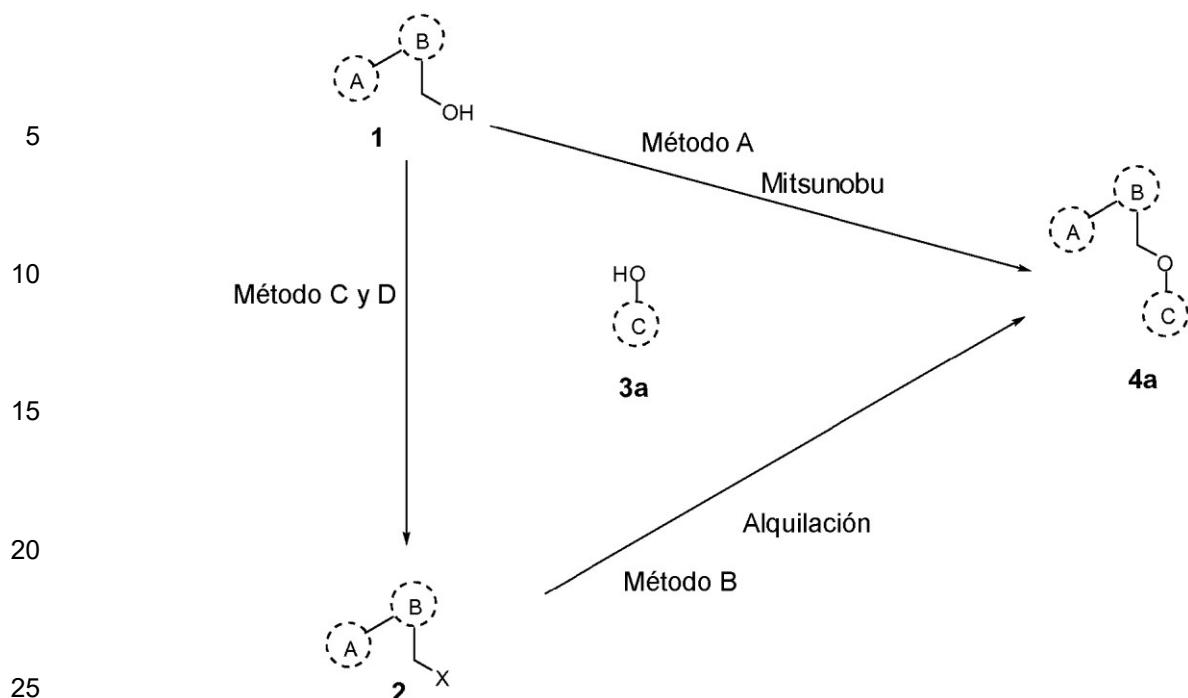
Paso 1 del método general - Reducción del derivado de ácido carboxílico 1 a alcohol metílico 2: A una suspensión de ácido carboxílico 1 (1-10 mmol) en MeOH o EtOH (2-10 ml) a 0° C se le añadió SOCl_2 (1,5 eq). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 1-12 h, se concentró para eliminar todos los solventes, se secó a vacío alto para dar el éster metílico o etílico correspondiente. El éster se disolvió en MeOH o EtOH (5-30 ml), a esta solución, se le añadió NaBH_4 (1-4 eq) a 0° C, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1-24 h adicionales. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado, los insolubles se separaron por filtración y el filtrado se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el compuesto de hidroximetileno 32 correspondiente.

Paso 2 del método general - N-alquilación (1a a 1b): El carboxilato de **31a** ($R_1=H$) puede alquilarse primero y luego reducirse para dar el análogo de N-alquilo hidroximetileno **31b** ($R_1=$ alquilo). En un procedimiento típico, el carboxilato **31a** (1-10 mmol) se disuelve primero en DMF (2-20 ml); a esto se le añadió una base como NaH o Cs_2CO_3 (1-1,2 eq), seguido de la adición de haluro de alquilo (por ejemplo, $BnBr$) (0,9-1,5 eq). Se dejó que la reacción prosiguiera a temperatura ambiente de calor a 40 a 115°C durante 0,5 a 24 h. En la elaboración A, se añadió agua a la mezcla de la reacción, se recogió el producto precipitado, se lavó con agua y luego se sometió a HPLC preparativa o purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. En la elaboración B (para productos que no precipitaron), se añadió HCl diluido o NH_4Cl acuoso a 0°C para ajustar el pH a ~7, la mezcla de la reacción se repartió entre acetato de etilo o diclorometano y cloruro de sodio acuoso y la capa orgánica se separó, se secó y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice automatizada, mezcla de solventes apropiados para la reacción (por ejemplo, acetato de etilo/hexanos).

Paso 3 del método general - N-ariilación mediada por cobre de 32a a 32c: para aminas cíclicas (X=H, H), se le añadió a una solución de compuesto de hidroximetileno **32a** (1-10 mmol) y arilo/hetero yoduro (1-1,5 eq.) en iPrOH (0,5-10 ml) etilendiol (1,3 eq) y Cul (6,7% en moles), seguido de K₃PO₄ (1,3 eq), luego se desgasificó y calentó a 88° C durante 6-24 h. Alternativamente, para lactamas (X=O), a una solución del compuesto hidroximetileno **32a** (1-10mmol) y arilo/hetero yoduro (1-1.5eq) en dioxano (2-20 ml) se le añadió Cul (0.17eq), (N,N-dimetiletilendiamina (0,17 eq), K₃PO₄ (1,7 eq), luego se desgasificó y calentó a 100° C durante 6-48 h.

50 Elaboración para ambos procedimientos: la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto N-ariilo/heteroariilo **32c**.

Método general C - Condiciones de Mitsunobu Una mezcla de derivados de (hetero)arilaldehído de hidroxilo (**34**) (0,1-2 mmol) con alcohol de metileno sustituido (**33**) (0,8 a 1,2 eq) y PPh_3 (soportado por polímero) (1-1,5 eq) en THF anhídrico (1-10 ml) se agitó bajo nitrógeno hasta su completa disolución. La solución se enfrió a 0° C en un baño de hielo y se añadió gota a gota DIAD o DEAD (1,1 eq) en THF o tolueno durante un período de 1 a 20 min. El baño de enfriamiento con hielo se dejó expirar durante 90 min y la mezcla se agitó a TA durante 2-48 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de sílice. La sílice se lavó con 2-20 ml de acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se secó a vacío alto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

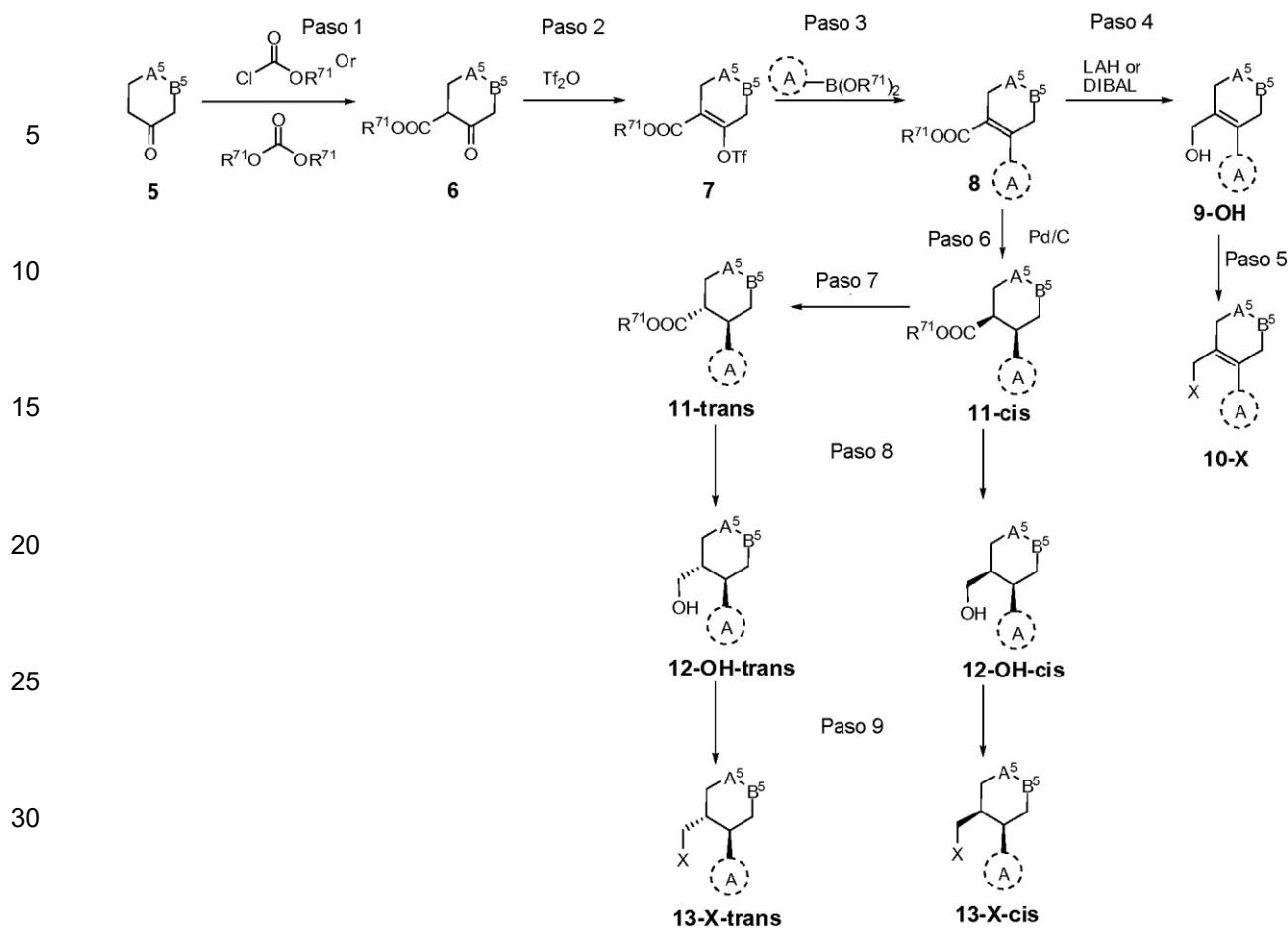


Método general A para preparar análogos de éter ariloxi (4a) a partir de alcohol de metileno sustituido (1) y derivados de aldehído de hidroxilarilo (3a). Una mezcla de derivados de (hetero)arilaldehído de hidroxilo (3a) (0,1-2 mmol) con alcohol de metileno sustituido (1) (0,8 a 1,2 eq) y PPh_3 (1-1,5 eq) en THF anhídrico (1-10 ml) se agitó bajo nitrógeno hasta su completa disolución. La solución se enfrió a 0° C en un baño de hielo y se añadió gota a gota DIAD o DEAD (1,1 eq) en THF o tolueno durante un período de 1 a 20 min. El baño de enfriamiento con hielo se dejó expirar durante 90 min y la mezcla se agitó a TA durante 2-48 horas. La mezcla se agitó durante 10 min, luego se filtró a través de una almohadilla de sílice. La sílice se lavó con 2-20 ml de acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se secó a vacío alto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.

Método general B para preparar análogos de ariloxiéster (4a) a partir de haluro de metileno sustituido (2) y derivados de aldehído de hidroxilarilo (3a). Una mezcla de derivados de (hetero)arilaldehído de hidroxilo (3a) (0,1-2 mmol, 1-4 eq.), cloruro o bromuro de metileno sustituido (2) (1eq) y K_2CO_3 (2-5 eq.) (también puede añadirse una cantidad catalítica de NaI o Bu_4NI) en DMF o acetonitrilo (1 a 10 ml) se agitó a TA o calentando hasta 120° C durante 0,5-8 h en atmósfera de nitrógeno. En la elaboración A, se añadió agua a la mezcla de la reacción, se recogió el producto precipitado, se lavó con agua y luego se sometió a HPLC preparativa o purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. En la elaboración B (para productos que no precipitaron), se añadió HCl diluido o NH_4Cl acuoso a 0° C para ajustar el pH a 7, la mezcla de la reacción se repartió entre acetato de etilo o diclorometano y cloruro de sodio acuoso y la capa orgánica se separó, se secó y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice automatizada usando una mezcla de solventes apropiada (por ejemplo, acetato de etilo/hexanos).

Método general C para preparar cloruro de metileno sustituido (2a). A una solución de alcohol de metileno sustituido (1) (0,1 a 2 mmol) en DCM (1 a 10 ml) se le añadió gota a gota SOCl_2 (2 eq a 5 eq) a 0° C o TA. La mezcla de la reacción se agitó a TA durante de 10 min a 6 h, o hasta que se consideró que la reacción se había completado (LC/MS). La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad en un rotavapor. El residuo de cloruro bruto se suspendió en tolueno, se sonó y se concentró hasta la sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar el cloruro de metileno sustituido (2), habitualmente como un sólido blanquecino, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Alternativamente, se añade luego una solución acuosa de Na_2CO_3 1N para producir una solución de pH ~8. La mezcla se extrajo con DCM (3x10-50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta el cloruro de metileno sustituido bruto (2a), que luego se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo-hexanos).

Método general D para preparar bromuro de metileno sustituido (2b). A una solución de alcohol de metileno sustituido (1) (0,1 a 2 mmol) en DCM (1 a 10 ml) se le añadió gota a gota $\text{Ph}_3\text{P Br}_2$ (2 eq a 5 eq) a 0° C o TA. La mezcla de la reacción se agitó a TA durante 10 min a 2 h, o hasta que se consideró que la reacción se había completado (CL/MS). La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad en un rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo-hexanos) para producir el bromuro puro 2b.



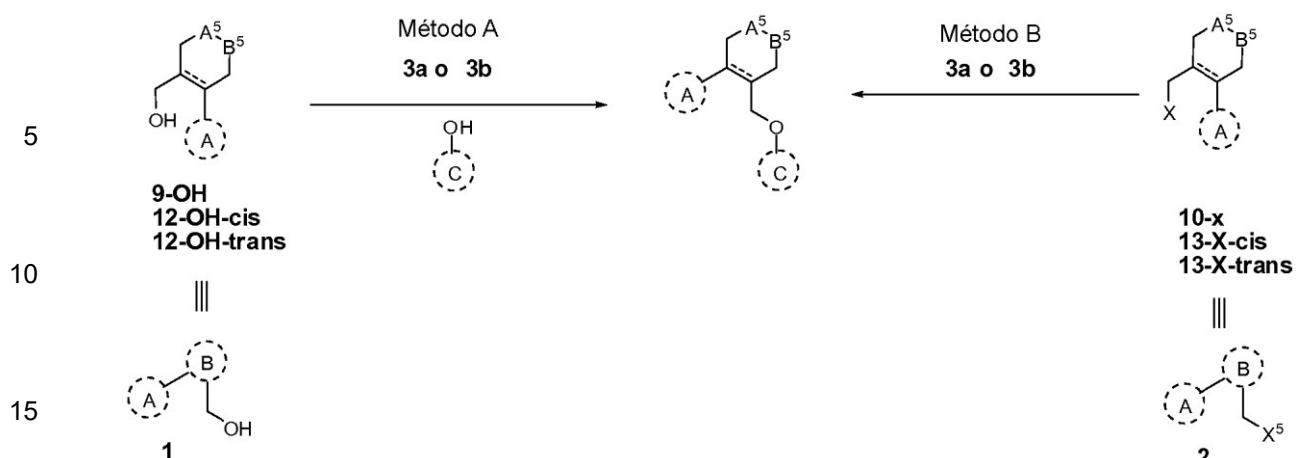
Método general E para preparar derivados de metileno heterocílicos 9, 10, 12 y 13. La condensación del análogo de cetona heterocílico 5 con cloroformiato o carbonato de dialquilo da éster de beta-cetona (hetero)cíclico 6 (Paso 1). El éster de cetona 6 se convierte en el producto intermedio triflato 7 tratándolo con un agente triflante (por ejemplo, anhídrido trifílico) en presencia de una base orgánica como la base de Hunig (Paso 2). El acoplamiento de Suzuki del triflato 7 con un ácido o éster borónico proporciona carboxilato de heterociclohexeno 8 (Paso 3). La posterior reducción del grupo éster por LAH o DIBAL da el alcohol 9-OH correspondiente (Paso 4). La reacción adicional del alcohol 9-OH con cloruro de tionilo, Ph_3PBr_2 (o $\text{CBr}_3\text{-Ph}_3\text{P}$ o PBr_3), o cloruro de alquil/aryl sulfonilo produce el cloruro, bromuro o sulfonato 10-X correspondiente (Paso 5).

Alternativamente, el enlace doble del carboxilato de heterociclohexano **8** se reduce para dar el carboxilato de *cis*-heterociclohexano **11-cis** bajo condiciones de hidrogenación catalizada por paladio (Paso 6). La reducción del grupo éster de **11-cis** por LAH o DIBAL proporciona *cis*-alcohol **12-OH-cis** (Paso 8). La conversión del alcohol **12-OH-cis** en su cloruro, bromuro o sulfonato (como mesilato, tosilato) **13-X-cis** puede lograrse haciendo reaccionar con cloruro de tionilo, o Ph_3PBr_2 , o cloruro de sulfonilo (como cloruro de mesilato o cloruro de tosilo) (Paso 9). El carboxilato de *cis*-ciclohexano **11-cis** también puede isomerizarse al isómero trans termodinámicamente más estable **11-trans** mediante el tratamiento con una solución de alcóxido alcohólico (por ejemplo, etóxido). De manera análoga, la transformación del éster **11-trans** a alcohol **12-trans** y haluro **13-X-trans** se logra mediante la aplicación de condiciones del Paso 8 y Paso 9 similares a estos para los correspondientes isómeros *cis*.

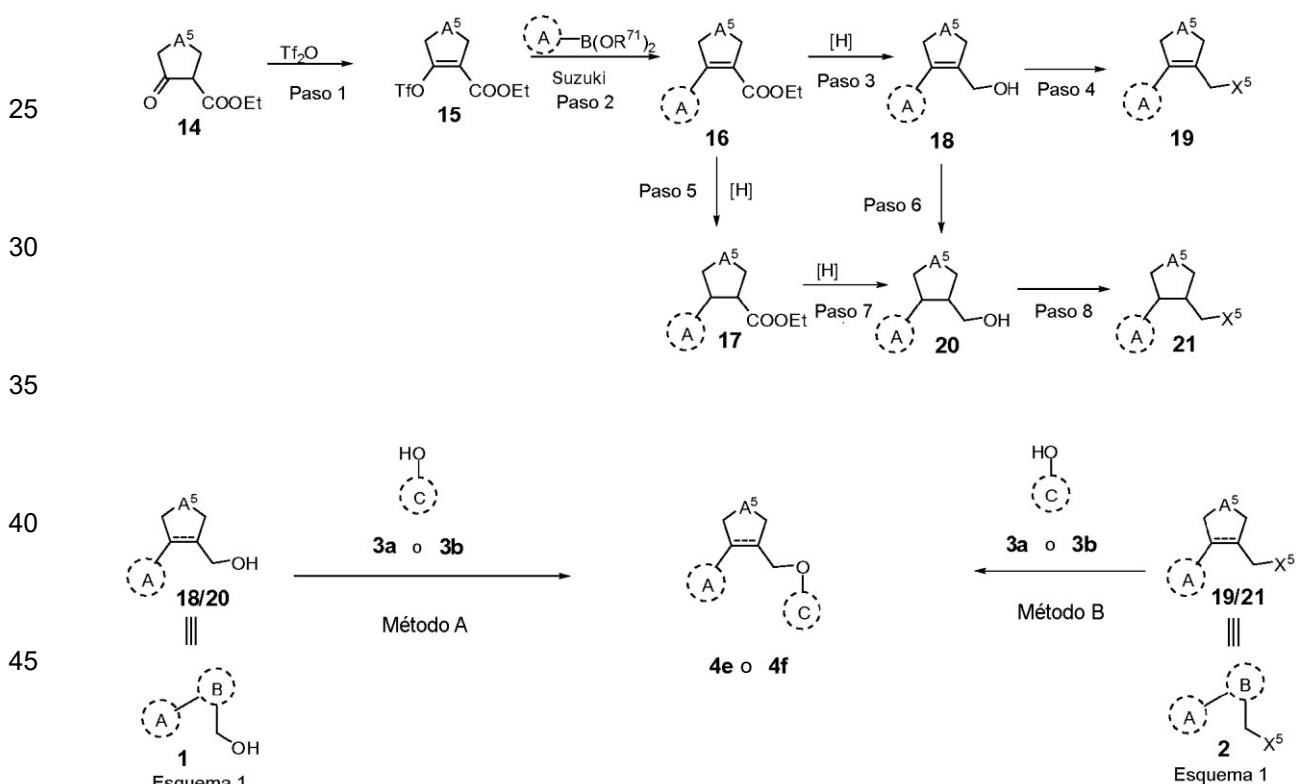
55

60

65



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



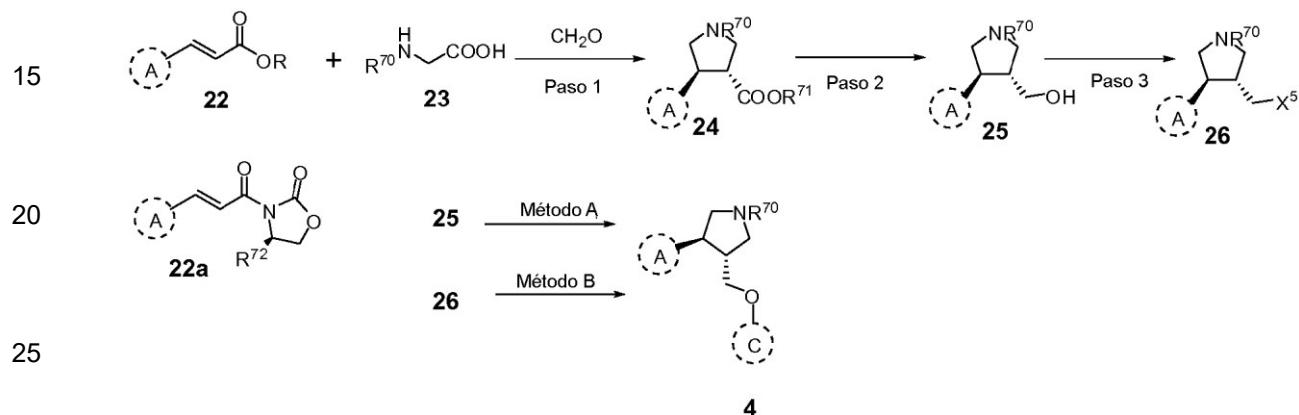
Esquema 2 del Método general F para preparar derivados de metileno heterocílicos 18, 19, 20 y 21.
 El éster de cetona **14** se convierte en el producto intermedio triflato **15** por tratamiento con un agente triflante (por ejemplo, anhídrido trifílico) en presencia de una base orgánica como base de Hunig (Paso 1). El acoplamiento de Suzuki del triflato **15** con un ácido o éster borónico proporciona carboxilato de heterociclo **16** (Paso 2). La posterior reducción del grupo éster por LAH o DIBAL da el alcohol correspondiente **18** (Paso 3). La reacción adicional del alcohol **18** con cloruro de tionilo, Ph_3PBr_2 (o $\text{CBr}_4\text{-Ph}_3\text{P}$ o PBr_3), o cloruro de alquil/aryl sulfonilo produce el cloruro, bromuro o sulfonato **19** correspondiente (Paso 4).

Alternativamente, el enlace doble de **16** se reduce para dar el análogo heterólico saturado **17** en condiciones de hidrogenación catalizada por paladio (Paso 5). La reducción del grupo éster de **17** mediante LAH o DIBAL produce alcohol **20** (Paso 7). La conversión del alcohol **20** en su cloruro, bromuro o sulfonato (como mesilato, tosilato) **21** puede lograrse haciendo reaccionar con cloruro de tionilo, o Ph_3PBr_2 , o cloruro de sulfonilo (como cloruro de mesilo o cloruro de tosilo) (Paso 8).

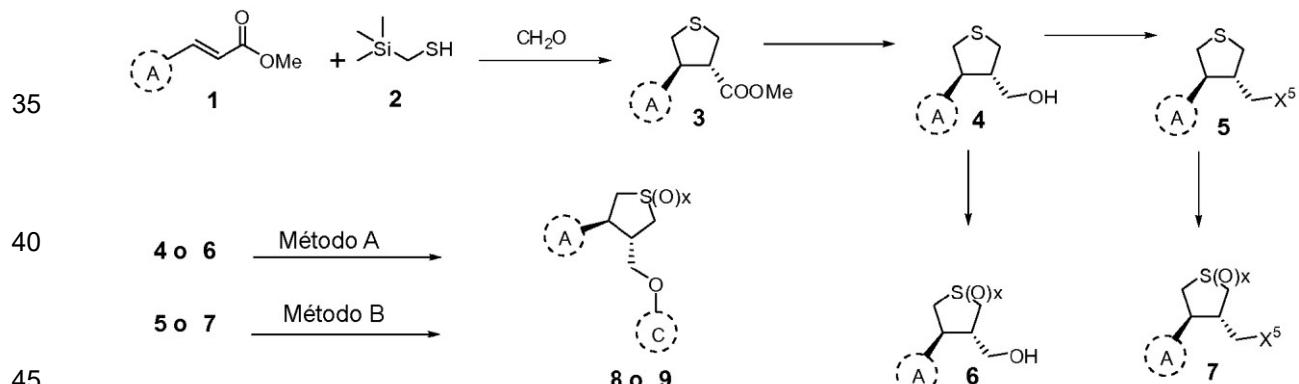
65 El acoplamiento de los derivados de metileno (hetero)cíclicos **18**, **19**, **20** y **21** con derivados de

(hetero)arilaldehído de hidroxilo (**3a/3b**) mediante el método general A o B proporciona los análogos de ariloxi/heteroariloxiéter correspondientes (**4e** y **4f**).

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



A parte de la síntesis general de tetrahidrotiofenos (es decir, **20** y **21**, $A^5=S$) descrita en la presente, también se describe un enfoque sintético diferente para esta clase de análogos.



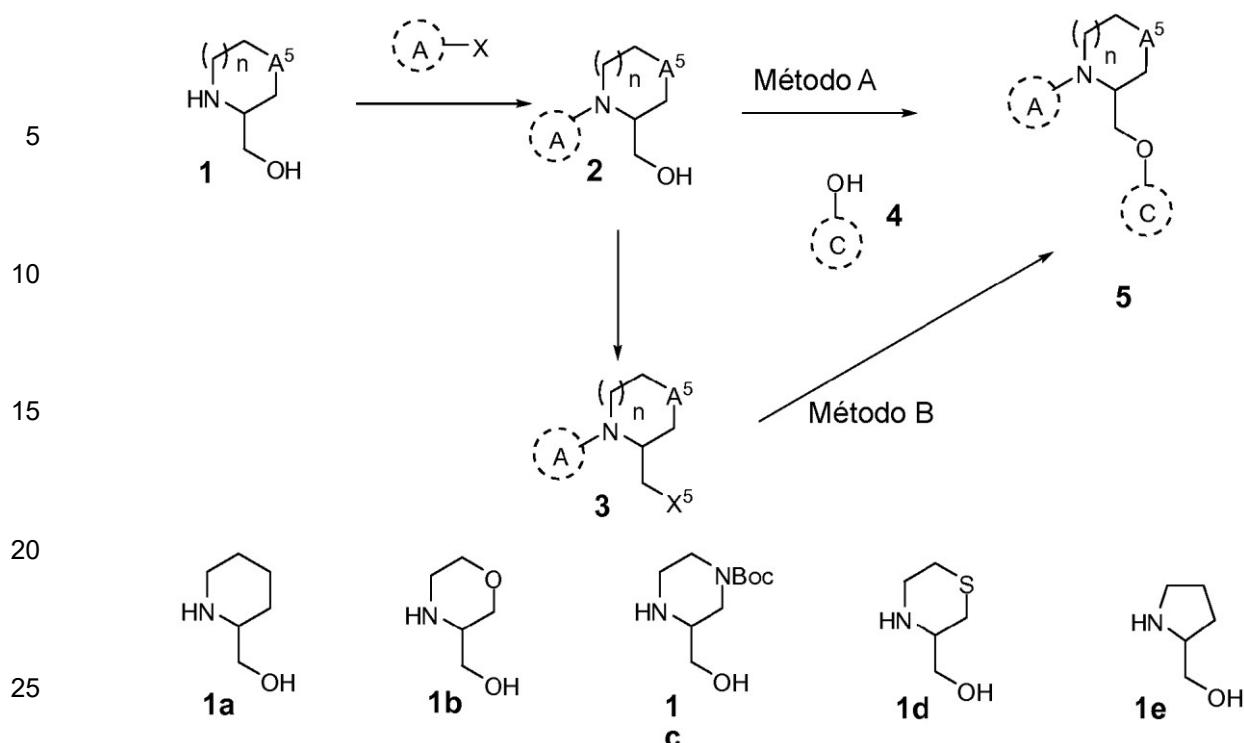
Otros análogos heterocíclicos (compuesto **5**) con enlace C-N se sintetizan aplicando condiciones de aminación de Buchwald/Hartwig. Muchas de las aminas cíclicas (**1**) están disponibles comercialmente (por ejemplo, **1a**, **1b**, **1c**, **1d** y **1e**).

50

55

60

65



30 Las amidas protegidas de fórmula -CONHR⁹⁵ y -CONHOR⁹⁵ pueden convertirse, por ejemplo, hidrolizarse en las amidas correspondientes de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Síntesis de profármacos

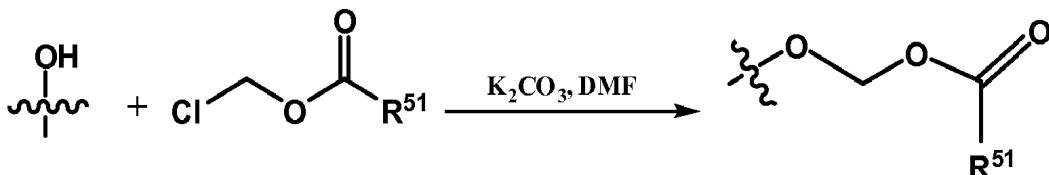
Las síntesis de los profármacos de éster comienzan con el ácido carboxílico libre que lleva la amina terciaria. El ácido libre se activa para la formación de ésteres en un solvente aprótico y luego se hace reaccionar con un grupo alcohol libre en presencia de una base inerte, como trietilamina, para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

Los ácidos libres adecuados que llevan la amina terciaria están disponibles comercialmente, como ácido 2-(N-morfolino)-propiónico, N,N-dimetil-beta-alanina y similares. Los ácidos no comerciales pueden sintetizarse de manera sencilla mediante procedimientos estándar de la bibliografía.

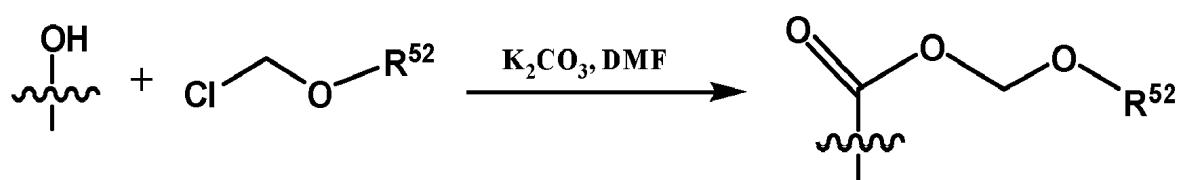
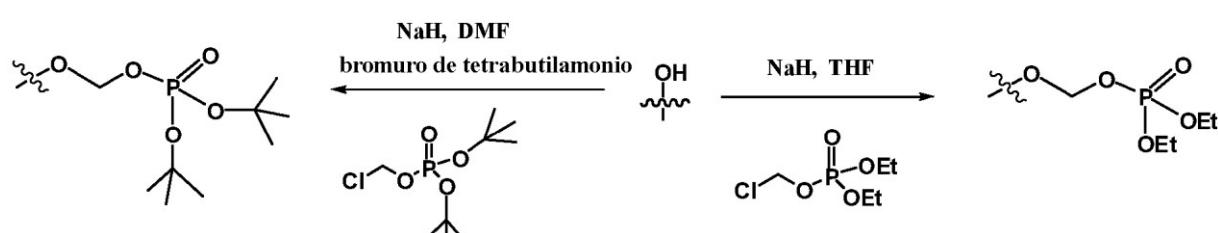
55 Los profármacos de carbonato y carbamato pueden prepararse de manera análoga. Por ejemplo, los aminoalcoholes y diaminas pueden activarse usando agentes activantes como fosgено o carbonildiimidazol, para proporcionar carbonatos activados, que a su vez pueden reaccionar con el alcohol y/o el grupo hidroxi fenólico de los compuestos utilizados en la presente para proporcionar carbonato y profármacos de carbamato.

Varios grupos protectores y métodos sintéticos relacionados con ellos que pueden usarse o adaptarse para elaborar compuestos de la invención pueden adaptarse de las referencias de Testa et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, junio de 2003, Wiley-VCH, Zurich, 419- 534 y Beaumont et al., *Curr. Drug Metab.* 2003, 4: 461-

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



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



35 Ejemplos

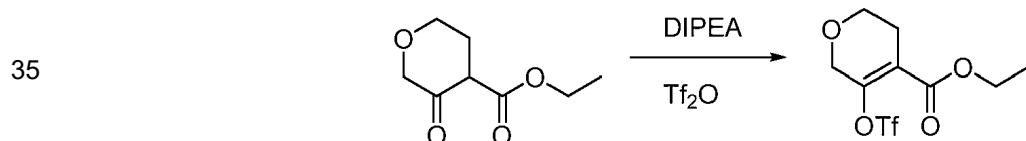
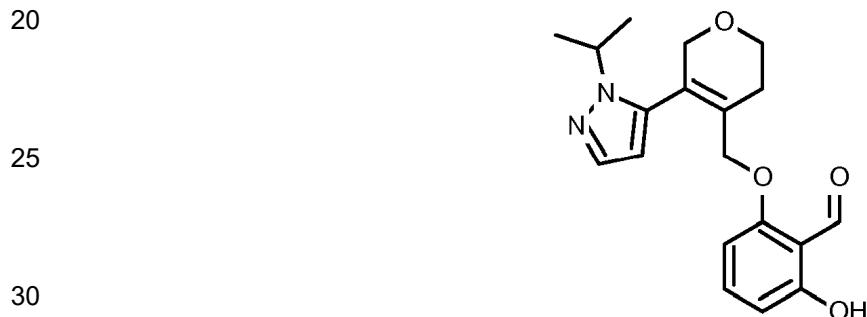
Los siguientes ejemplos se dan con el propósito de ilustrar varias realizaciones de la invención y no se pretende que limiten la presente invención de ninguna manera. Los presentes ejemplos, junto con los métodos descritos en la presente, son actualmente representativos de las realizaciones preferidas, son ejemplares y no se pretende que sean limitaciones del alcance de la invención. A los expertos en la técnica se les ocurrirán cambios en los mismos y otros usos que están abarcados dentro de la invención como se define en el alcance de las reivindicaciones.

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

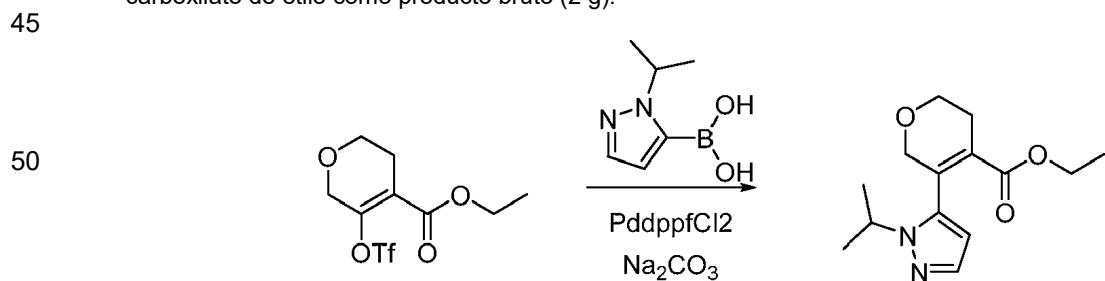
°C	= grados Celsius
TA	= Temperatura ambiente
min	= minuto(s)
50 h	= hora(s)
μl	= Microlitro
ml	= Mililitro
mmol	= Millimol
55 eq	= Equivalente
mg	= Miligramo
ppm	= Partes por millón
atm	= Presión atmosférica
MS	= Espectrometría de masas
LC-MS	= Cromatografía líquida-espectrometría de masas
60 HPLC	= Cromatografía líquida de alta resolución
NMR Sat.	= Resonancia magnética nuclear Saturado
MeOH	= Metanol
EtOH	= Etanol
EtOAc	= Acetato de etilo
65 Et ₃ N	= Trietilamina

	ACN	= Acetonitrilo
	Ac ₂ O	= Anhídrido acético
	Na(OAc) ₃ BH	= Triacetoxi borohidruro de sodio
5	PBr ₃	= tribromuro de fósforo
	Ph ₃ P	= Trifenilfosfina
	Ph ₃ PBr ₂ CBr ₄	= Dibromuro de trifenilfosfina Tetrabromometano
	DMF	= N,N-dimetilformamida
10	DCM	= Diclorometano
	LAH/LiAlH ₄	= Hidruro de litio y aluminio
	THF	= Tetrahidrofurano
15	DIBAL	= Hidruro de diisobutilaluminio
	DIAD	= Azodicarboxilato de diisopropilo
	DEAD	= Azodicarboxilato de dietilo
	DIPEA	= N,N-Diisopropiletilamina
	Tf ₂ O	= Anhídrido trifluorometanosulfónico (trílico)
	Pd(dppf)Cl ₂	= [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropalladio (II), complejo

Preparación de 2-hidroxi-6-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzaldehído

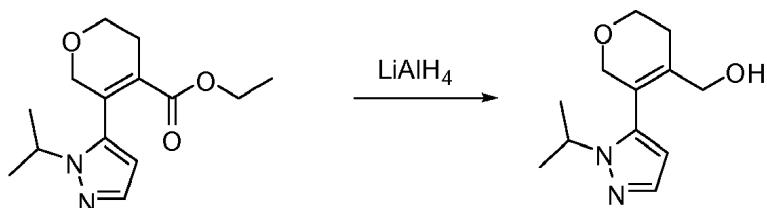


40 **Paso 1:** A una solución de 3-oxotetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 5,81 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió DIPEA (1,22 ml, 6,97 mmol) y Tf₂O (1,08 ml, 6,39 mmol) a -78° C, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, la solución se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó y se concentró para dar 5-((trifluorometil)sulfonil)oxi-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo como producto bruto (2 g).



60 **Paso 2:** A una solución de 5-((trifluorometil)sulfonil)oxi-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (bruto del paso 1) y 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,37 g, 5,82 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (430 mg, 0,58 mmol) y Na₂CO₃ (1,85 g, 17,46 mmol) en agua (6 ml), la mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min, y se calentó a 100° C durante 15 h, después de enfriarse a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, la capa orgánica se combinó, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (Hexanos/EtOAc = 3:1) para dar 5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (850 mg).

5

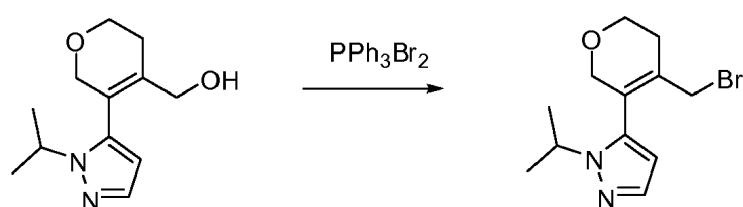


10

Paso 3: A una solución de 5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (600 mg, 2,27 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 2,72 ml, 2,72 mmol) a -20° C, la reacción se agitó a -20° C durante 30 min y se inactivó con NH₄Cl saturado, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un aceite bruto, que se purificó por columna (Hexanos/EtOAc = 100:0 a 20:80) para dar (5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metanol (500 mg).

15

20

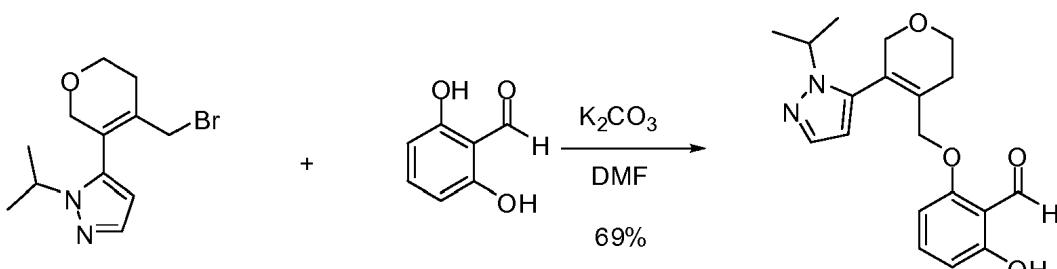


25

Paso 4: A una solución de (5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metanol (300 mg, 1,35 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió dibromotriifenilfosforano (630 mg, 1,35 mmol) a temperatura ambiente, después de agitar durante 30 min, se diluyó con DCM, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante columna (hexanos/EtOAc = 4:1) para dar 5-(4-(bromometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol (360 mg).

30

35



40

45

50

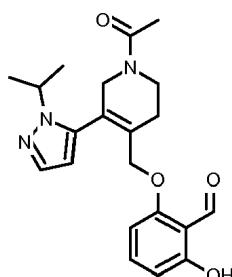
Paso 5: A una solución de 5-(4-(bromometil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol (110 mg, 0,38 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (100 mg, 0,76 mmol) en DMF (6 ml), se le añadió K₂CO₃ (110 mg, 0,76 mmol). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con agua y EtOAc, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (Hexanos/EtOAc = 1:1) para dar 2-hidroxi-6-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzaldehído (90 mg). 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.89 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.53 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.08 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.97 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.40 (d, J=6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 343.3 [M+H]⁺.

Preparación de 2-[[1-acetyl-5-(2-propan-2-ilpirazol-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído

55

60

65



15

20

25

30

35

40

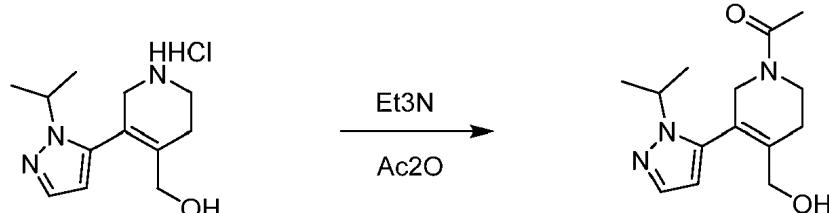
45

50

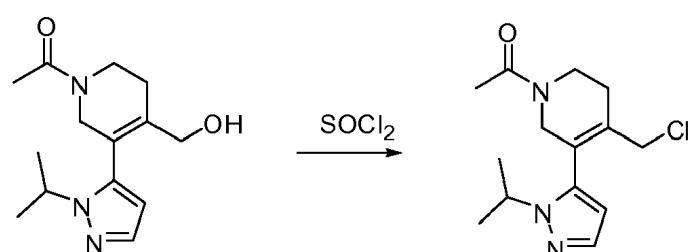
55

60

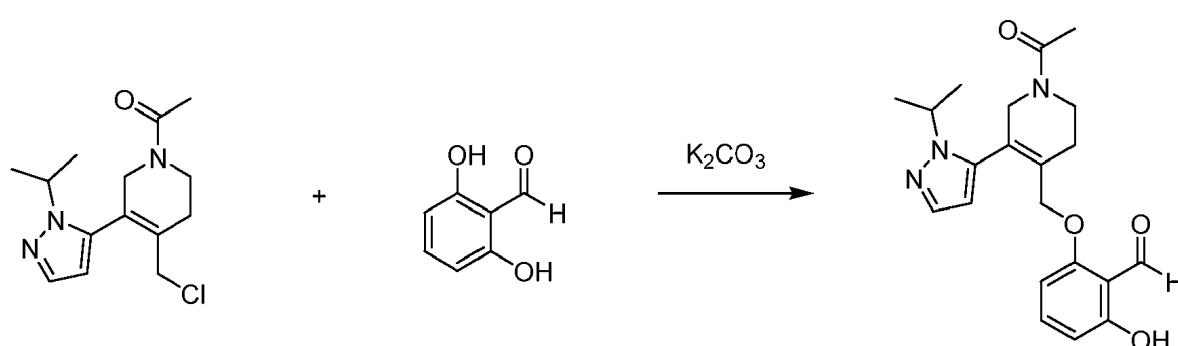
65



Paso 1: A una solución de clorhidrato de (5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metanol (110 mg, 0,41 mmol) en DCM (2 ml) a 0° C se le añadió Et₃N (0,12 ml, 0,82 mmol) y una solución de AC₂O (0,04 ml, 0,41 mmol) en DCM (0,4 ml), después de agitar durante 15 min, se diluyó con NH₄Cl saturado y EtOAc, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar 1-(4-(hidroximetil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona como producto bruto.



Paso 2: A una solución de 1-(4-(hidroximetil)-3-fenil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (88 mg, 0,41 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió SOCl₂ (0,58 ml, 8,25 mmol). Después de agitar a TA durante 15 min, la mezcla se concentró y se secó al vacío alto para dar 1-(4-(clorometil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona como producto bruto (80 mg).



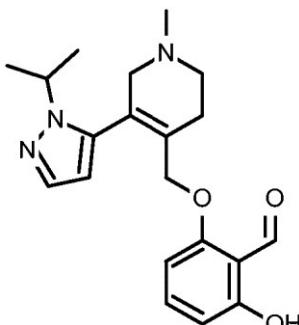
Paso 3: A una suspensión de K₂CO₃ (80 mg, 0,56 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (80 mg, 0,56 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió una solución de 1-(4-(clorometil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona (80 mg, 0,28 mmol) en DMF (2 ml), la mezcla se calentó a 50° C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite bruto, que se purificó por HPLC preparativa (eluido con ACN/H₂O) para dar 2-((1-acetyl-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahydropiridin-4-il)methoxy)-6-hidroxibenzaldehído (9 mg). 1H

NMR (400 MHz, CDCl₃, NMR muestra que existe rotámero, solo se informó un conjunto de señales) δ (ppm) 11.87 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 384.3 [M+H]⁺

5

Preparación de 2-hidroxi-6-[[1-metil-5-(2-propan-2-ilpirazol-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]metoxi]benzaldehído

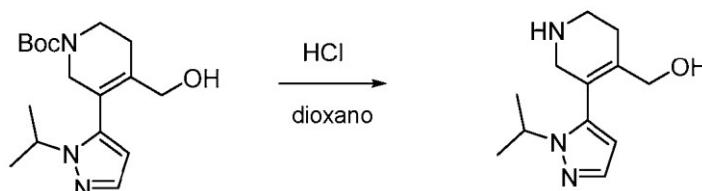
10



15

20

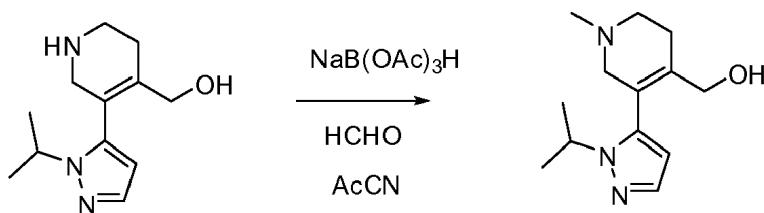
25



30

Paso 1: A un sólido de 4-(hidroximetil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,47 mmol) en un matraz de fondo redondo se añadió HCl 4N en dioxano (3 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, luego la mezcla se concentró y se secó a vacío alto para dar (5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il) metanol como sal de HCl (120 mg).

35



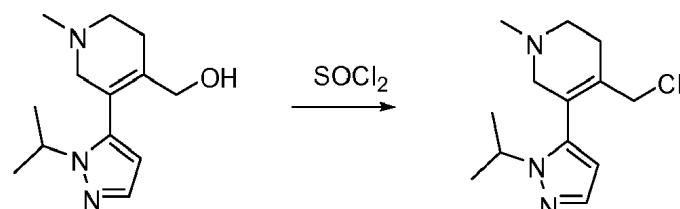
40

50

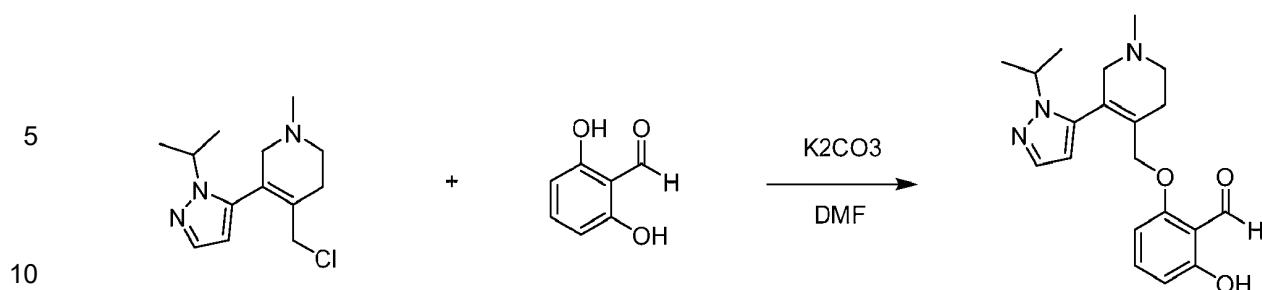
55

60

65



Paso 3: A una solución de (5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metanol (100 mg, 0,42 mmol) en DCM (2,5 ml) se le añadió SOCl₂ (0,76 ml, 10,5 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se concentró y se diluyó con tolueno y se concentró, se secó a vacío alto para dar 4-(clorometil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina como producto bruto.

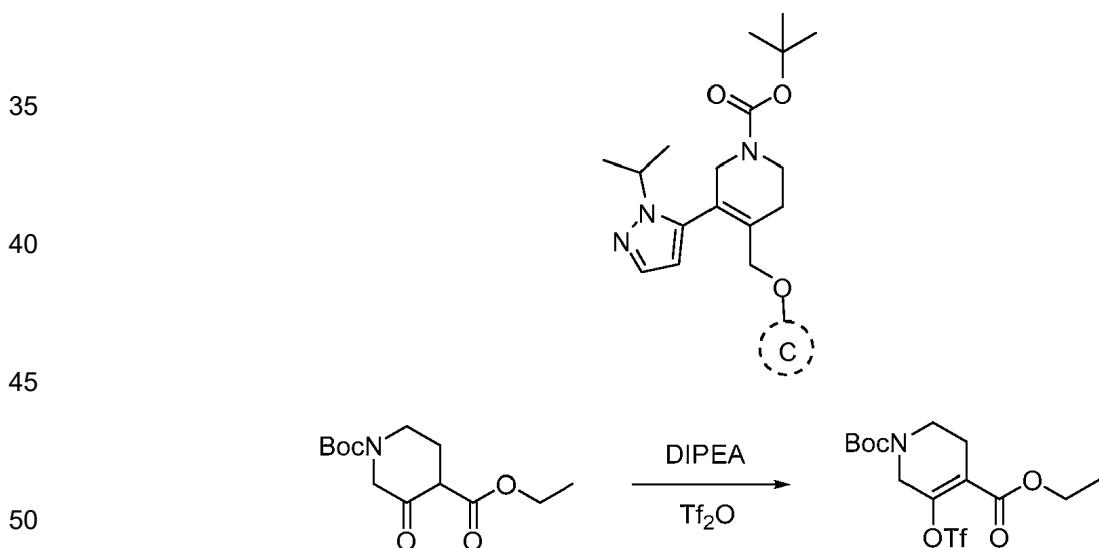


Paso 4: A una suspensión de K_2CO_3 (230 mg, 1,68 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (120 mg, 0,84 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió una solución de 4-(clorometil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (110 mg, 0,42 mmol) en DMF (3 ml), la mezcla se calentó a 50° C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se combinó, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar un aceite bruto, que se purificó por columna (Hexano/EtOAc = 65:35 seguido de DCM/MeOH = 95:5) para dar 2-hidroxi-6-((5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)metoxi)benzaldehído (44 mg). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11.89 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 356.3 [M+H]⁺.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 11.89 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H); EM (IEN) m/z 356,3 [M + H]⁺.

Los siguientes productos intermedios de anillo A y anillo B ejemplares también pueden incorporarse en los compuestos de la invención.

30 Preparación de:

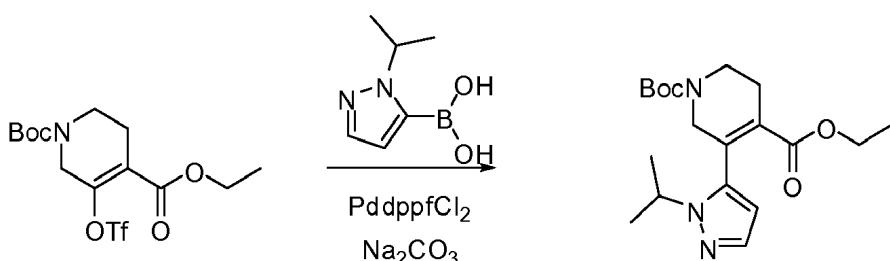


Paso 1: A una solución de 4-ethyl 3-oxopiperidina-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (2,0 g, 7,37 mmol) en DCM (45 ml) se le añadió DIPEA (1,54 ml, 8,84 mmol) y Tf_2O (1,36 ml, 8,11 mmol) a -78° C, luego la temperatura se calentó hasta temperatura ambiente y la solución se agitó a TA durante 1,5 h, la mezcla se diluyó con DCM (100 ml), la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó y se concentró para dar 4-ethyl 5-((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy-3,6-dihidropiperidina-1,4(2H)-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) que se usó para el paso siguiente sin purificación.

60

65

5



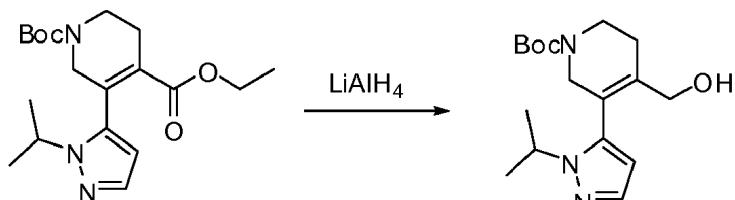
10

15

Paso 2: A una solución de 4-etyl 3-((trifluorometil)sulfonil)oxi-5,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de 1-terc-butilo (1,49 g, 3,7 mmol) y ácido (1-isopropil-1H-pirazol-5-il)borónico (0,57 g, 3,7 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,27 g, 0,37 mmol) y una solución de carbonato de sodio (1,18 g, 11,10) en agua (3 ml), la mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 min, y se calentó a 100° C durante 15 h, después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, la capa orgánica se combinó, se secó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3:1) para dar el producto deseado 830 mg (62%).

20

25

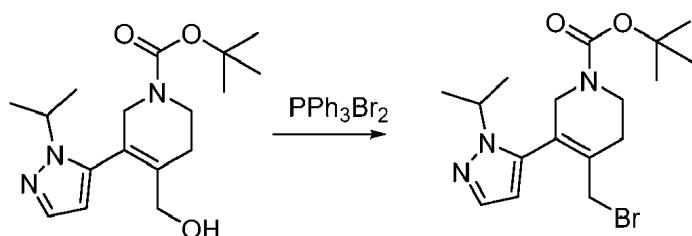


30

Paso 3: a una solución de 4-etyl 5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (450 mg, 1,24 mmol) en THF (6 ml) se le añadió LiAlH₄ (1M en THF, 1,49 ml, 1,49 mmol) a -20° C, la reacción se agitó a -20° C durante 30 min y se inactivó con NH₄Cl saturado, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un aceite bruto, que se purificó por columna (Hexanos/EtOAc = 100:0 a 40:60) para dar 4-(hidroximetil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 91%).

35

40



45

50

Paso 4: A una solución de 4-(hidroximetil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,08 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió aducto de bromo de trifenilfosfina (40 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente, después de agitar durante 30 min, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante columna para dar el 4-(bromometil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (18 mg).

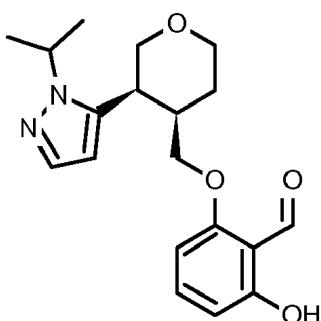
Preparación de 2-hidroxi-6-[[cis-3-(2-propan-2-ilpirazol-3-il)oxan-4-il]metoxi]benzaldehído

55

60

65

5



10

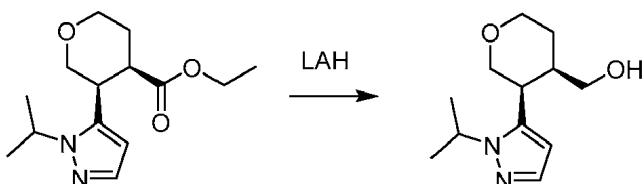
15

20

30

Paso 1: A una solución de 5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,38 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió Pd/C(50 mg), luego se cargó con H₂ (1 atm) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La espectrometría de masas muestra aproximadamente un 50% de conversión. Luego, a la mezcla se le añadió una solución de NH₄CO₂H (200 mg) en agua (2 ml) y Pd/C adicional, y la mezcla se calentó adicionalmente a 75°C durante 1,5 h, después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOH, se filtró la pd/c y el filtrado se concentró para dar un aceite bruto, que se diluyó con CHCl₃, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (Hexanos/EtOAc = 65:35) para dar (\pm) (3S,4R)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-ilo)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (70 mg).

35



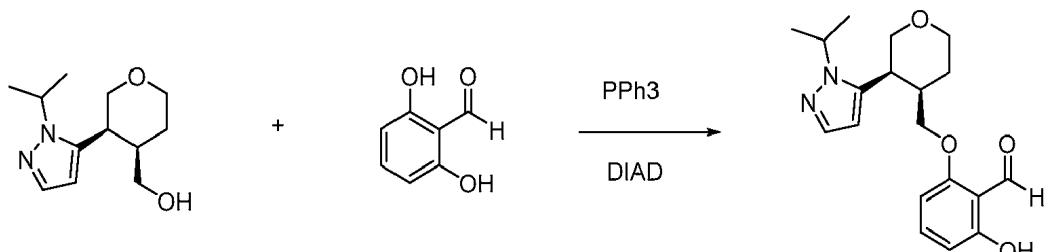
40

45

Paso 2: a una solución de (\pm) 3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de (3S, 4R)-etilo (70 mg, 0,26 mmol) en THF (1,5 ml) a -15°C se le añadió lentamente una solución de LiAlH₄ 1M en THF (0,34 ml, 0,34 mmol). Después de agitar durante 30 min, se inactivó con NH₄Cl saturado; la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar (\pm) (3S,4R)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol como producto bruto (60 mg).

50

55



60

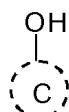
65

Paso 3: a una solución de (\pm) ((3S,4R)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (50 mg, 0,22 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (60 mg, 0,44 mmol) en THF (1 ml) se le añadió PPh₃ (120 mg, 0,44 mmol) y DIAD (0,09 ml, 0,44 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 30 min, la solución se concentró y el residuo se purificó por columna (hexanos/EtOAc = 60:40) para dar el producto impuro, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (eluyendo con ACN/H₂O) para dar (\pm) 2-hidroxi-6-((3S,4R)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzaldehído (6 mg). 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.90 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.13 (dt, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.65 (dt, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H),

3.28 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 334.3 [M+H]⁺.

5 **Paso 5:** A una solución de 4-(bromometil)-5-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 0,05 mmol) y

10



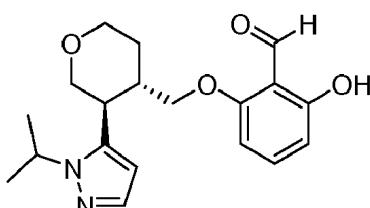
15

10 mg, 0,06 mmol) en DMF (1 ml) se le añade K_2CO_3 (14 mg, 0,1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se diluye con agua y EtOAc, se separa la capa orgánica y se extrae la capa acuosa con EtOAc, se combina la capa orgánica, se lava con salmuera, se seca y se concentra para dar un producto bruto, que se purifica por columna (Hexanos/EtOAc = 2: 1).

15

GBT902

20



25

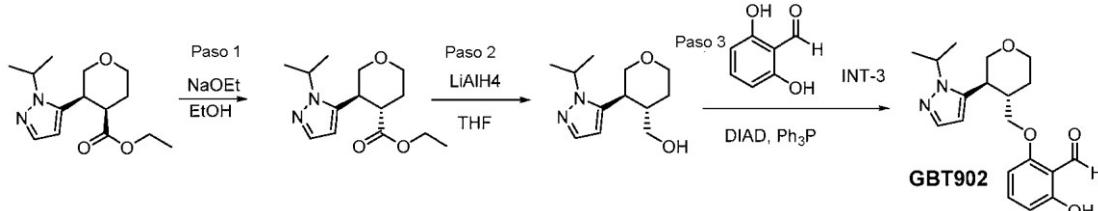
2-hidroxi-6-(((3S,4S)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzaldehído

30

GBT902- (±) 2-hidroxi-6-(((3S,4S)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzaldehído. El compuesto se sintetizó en tres pasos partiendo de (±) 3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de (3S,4R)-etilo.

35

40



45

Paso 1: A EtOH (2 ml) en un matraz de fondo redondo se le añadió NaH (dispersión al 65% en aceite mineral, 60 mg, 1,36 mmol), después de agitar durante 5 min, a la mezcla se le añadió una solución de (±) 3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de (3S,4R)-etilo (297 mg, 1,13 mmol) en EtOH. La mezcla se calentó a 80° C durante 3 h, se enfrió y se diluyó con EtOAc y NH4Cl saturado, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se combinó, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (Hexanos/EtOAc = 2:1) para dar (3S,4S)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de etilo 190 mg.

50

Paso 2: A una solución de 3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de (3S,4S)-etilo (190 mg, 0,71 mmol) en THF (3 ml) a -20° C se le añadió LiAlH4 (1 M en THF, 0,89 ml, 0,89 mmol). Después de agitar a -20° C durante 15 min, la reacción se inactivó con NH4Cl saturado, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar ((3S,4S)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol como producto bruto (160 mg).

55

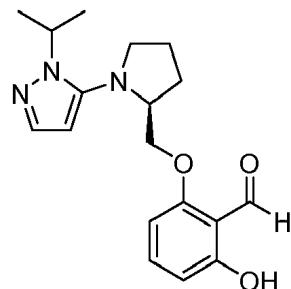
Paso 3: A una solución de ((3S,4S)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (160 mg, 0,71 mmol) en THF (2 ml) se le añadió 2,6-dihidroxibenzoaldehído (0,15 g, 1,06 mmol) a temperatura ambiente, luego se enfrió a 0° C y se añadió DIAD (0,20 ml, 1,06 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en columna para dar (±) 2-hidroxi-6-(((3S,4S)-3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzaldehído 104 mg (Hexanos/EtOAc = 100:0 a 65:35 a 55:45) para dar H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11.90 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 10.35 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.51 (dt, $J = 2.0, 0.6$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.51 (dt, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 1.9, 0.4$ Hz, 1H), 4.47 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.36 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.09 (td, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.33 - 1.21 (m, 3H). MS (M+H)⁺ encontrada para $C_{19}H_{24}N_2O_4$: 345.3.

60

65

GBT906

5



10

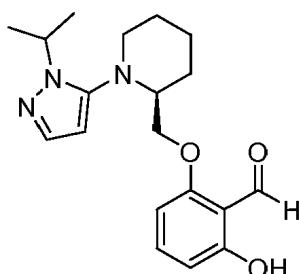
15

(S)-2-hidroxi-6-((1-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehido

GBT906 - Preparación de (S)-2-hidroxi-6-((1-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehido. El compuesto se preparó a partir de (S)-pirrolidin-2-ilmetanol y 5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol de acuerdo con el esquema 1, pasos de reacción 3 y 4. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11.92 (s, 1H), 10.07 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 2.0, 0.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 5.91 - 5.81 (m, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 7.6, 6.6, 5.5, 4.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 2.94 (dt, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 1H), 2.09 - 1.81 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS (M+H)⁺ encontrada para C₁₈H₂₃N₃O₃: 330.3.

GBT918

30



35

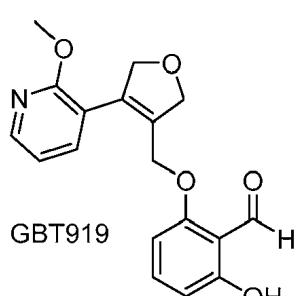
40

(S)-2-hidroxi-6-((1-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehido

GBT918 - Preparación de (S)-2-hidroxi-6-((1-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehido. El compuesto se preparó a partir de clorhidrato de (S)-piperidin-2-ilmetanol y 5-yodo-1-isopropil-1H-pirazol de acuerdo con el esquema 1, pasos de reacción 3 y 4. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11.88 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 10.31 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 6.49 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.84 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.17 (dq, *J* = 8.4, 3.8 Hz, 1H), 3.02 (dt, *J* = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 2.75 (td, *J* = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.71 (dd, *J* = 16.8, 15.4, 11.8, 7.2 Hz, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). MS (M+H)⁺ encontrada para C₁₉H₂₅N₃O₃: 344.4.

GBT919

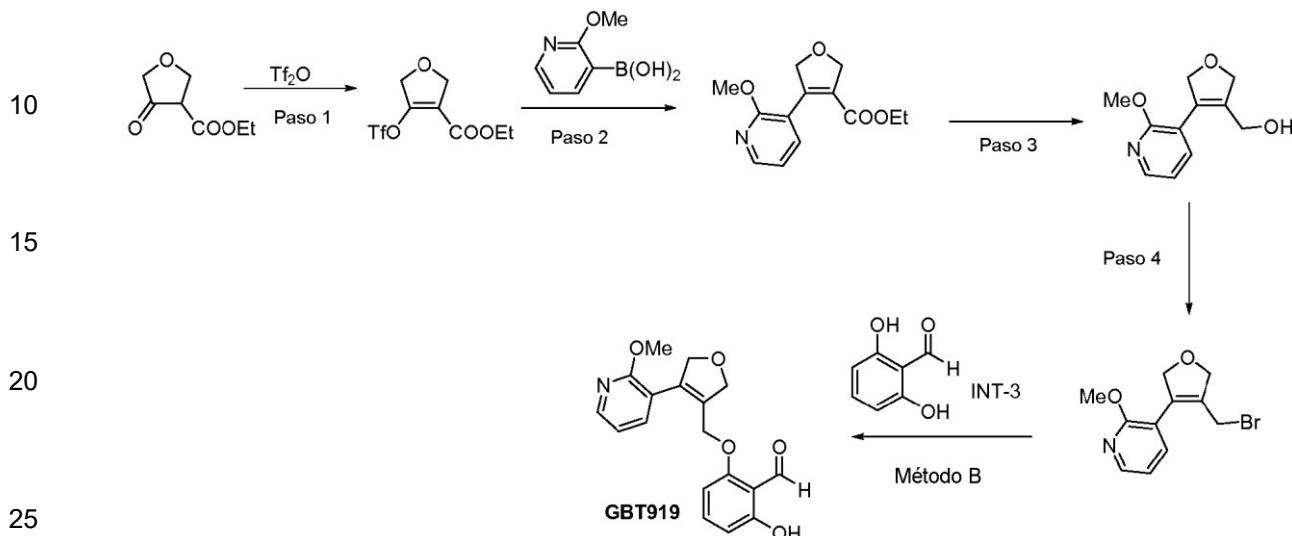
55



60

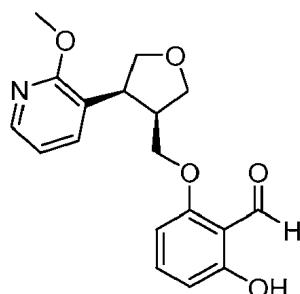
65

5 **GBT919 - 2-hidroxi-6-((4-(2-metoxipiridin-3-il)-2,5-dihidrofuran-3-il)metoxi)benzaldehído.** El compuesto se sintetizó de acuerdo con el esquema 2 en cinco pasos partiendo de 4-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de etilo usando los pasos de reacción 1, 2, 3, 4 y el método B.



GBT928

5

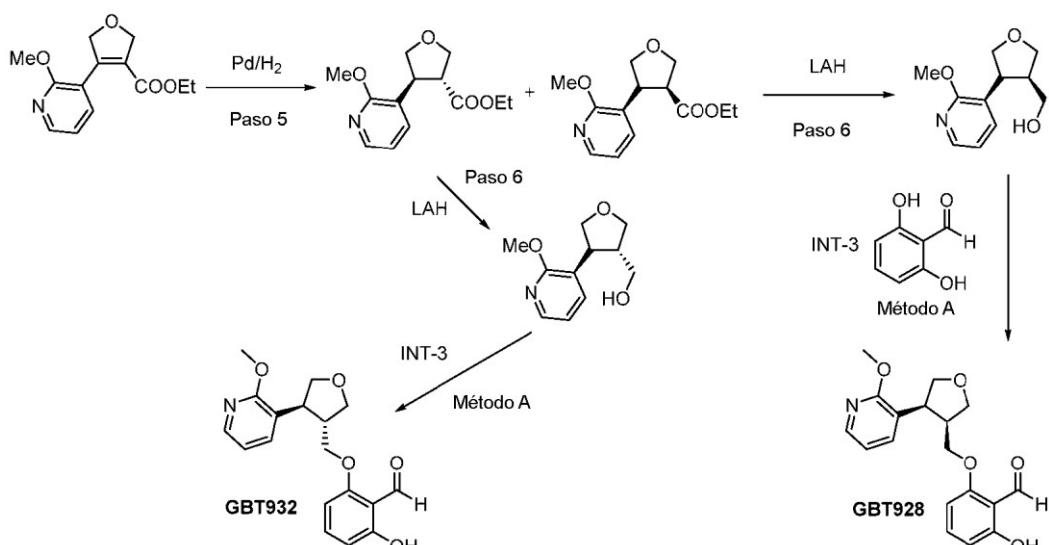


10

15

GBT928 - 2-hidroxi-6-((3S,4S)-4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)benzaldehido. El compuesto se sintetizó en tres pasos de acuerdo con el esquema 2 partiendo de 4-(2-metoxipiridin-3-il)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo usando los pasos de reacción 5, 6 y el método A.

20



25

30

35

40

Paso 5: A una solución de 4-(2-metoxipiridin-3-il)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió Pd/C(50 mg), cargado con H₂ (1 atm). Después de agitar durante 24 h, se filtró el Pd/C y el filtrado se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar (±) (3S,4S)-4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-carboxilato de etilo (140 mg) y (±) (3R,4S)-4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-carboxilato de etilo (100 mg).

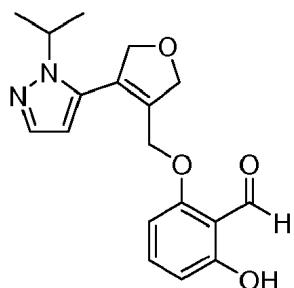
Paso 6: A una solución de 4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-carboxilato de (3S,4S)-etilo (140 mg) en THF (2 ml) se le añadió LiAlH₄ en THF a -20 °C, luego, después de 30 min, se inactivó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar ((3 R,4S)-4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-il)metanol como aceite bruto 120 mg.

Método A: a una solución de ((3 R,4S)-4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-il)metanol (120 mg, 0,57 mmol) y 2,6-dihidrobenzaldehído (0,10 g, 0,71 mmol) en THF (1 ml) se le añadió PPh₃ (0,22 g, 0,85 mmol) y DIAD (0,17 ml, 0,85 mmol) a temperatura ambiente, después de agitar durante 1 h, se concentró para dar aceite bruto, que se purificó por cromatografía en columna seguida de HPLC preparativa para dar 6 mg de 2-hidroxi-6-((3S,4S)-4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)benzaldehído. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11.90 (s, 1H), 10.12 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.3, 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 7.4, 5.0, 0.5 Hz, 1H), 6.46 (dq, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 3H), 3.92 (d, J = 0.4 Hz, 3H), 3.90 - 3.77 (m, 3H), 3.65 (dd, J = 9.3, 7.7 Hz, 1H), 3.20 (qt, J = 7.6, 6.2 Hz, 1H). MS encontrada para C₁₈H₁₉NO₅: 330.3

65

GBT929

5

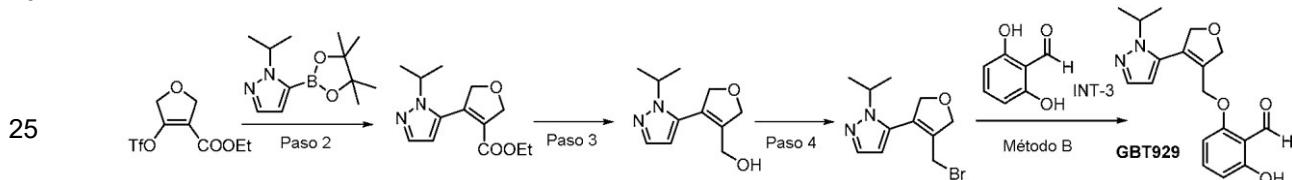


10

15 2-hidroxi-6-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidrofuran-3-il)metoxi)benzaldehido

GBT929 - 2-hidroxi-6-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidrofuran-3-il)metoxi)benzaldehido. El compuesto se sintetizó de acuerdo con el esquema 2 en cuatro pasos a partir de 4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo usando los pasos de reacción 2, 3, 4 y el método B

20



25

Paso 2: A una solución de 4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (2,76 g, 9,5 mmol) y 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,24 g, 9,50 mmol) en dioxano (20 ml), se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (700 mg, 0,95 mmol) y una solución de Na₂CO₃ (3,02 g, 28,50 mmol) en agua (10 ml), la mezcla se desgasificó y se calentó a 100° C durante 15 h, la solución se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc = 3:1) para dar 4-(2-metoxipiridin-3-il)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (900 mg).

30

Paso 3: A una solución de 4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (250 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) a -20° C se le añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol). Despues de agitar durante 20 min, se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar (4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidrofuran-3-il)metanol como producto bruto (210 mg).

35

Paso 4: A una solución de (4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidrofuran-3-il)metanol (210 mg, 1 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió PPh₃Br₂ (420 mg, 1 mmol) a temperatura ambiente, después de agitar durante 20 min, se diluyó con DCM, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (Hexanos/EtOAc = 3:1) para dar 5-(4-(bromometil)-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol (110 mg).

40

Método B: A una solución de 5-(4-(bromometil)-2,5-dihidrofuran-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol (110 mg, 0,41 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió K₂CO₃ (170 mg, 1,23 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehido (0,11 g, 0,82 mmol) a temperatura ambiente, después de agitar durante 30 min, se diluyó con agua y EtOAc, la capa de EtOAc se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por columna (Hexanos/EtOAc = 2:1) para dar 2-hidroxi-6-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidrofuran-3-il)metoxi)benzaldehido (101 mg). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11.93 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 10.23 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.5, 1H), 6.55 (dt, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.97 (dt, J = 4.9, 3.3 Hz, 2H), 4.93 - 4.86 (m, 2H), 4.70 - 4.65 (m, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 1.67 - 1.41 (m, 6H). MS encontrada para C₁₈H₂₀N₂O₄: 329.3.

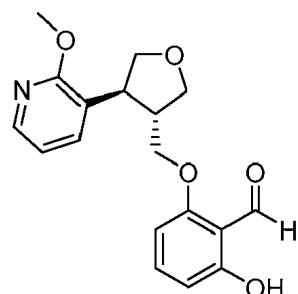
45

60

65

GBT932

5



10

15

GBT932 - **2-hidroxi-6-((3S,4R)-4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)benzaldehido.** El compuesto se sintetizó en dos pasos a partir de 4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-carboxilato de (3S,4S)-etilo usando los pasos de reacción 6 y el método A.

20

Paso 6: A una solución de 4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-carboxilato de (3S,4S)-etilo (100 mg, 0,40 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 0,48 ml, 0,48 mmol) a -20° C, después de agitar durante 30 min, se inactivó con NH₄Cl saturado, se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar ((3S,4S)-4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-ilo)metanol como aceite bruto 80 mg.

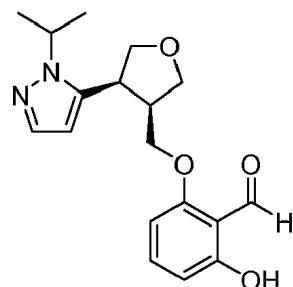
25

Método A: a una solución de ((3R,4S)-4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-il)metanol (80 mg, 0,40 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,07 g, 0,52 mmol) en THF (1 ml) se le añadió PPh₃ (0,16 g, 0,60 mmol) y DIAD (0,12 ml, 0,60 mmol) a temperatura ambiente, después de agitar durante 1 h, se concentró para dar aceite bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna para dar 2-hidroxi-6-((3S,4R)-4-(2-metoxipiridin-3-il)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)benzaldehido 20 mg. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.93 (d, *J* = 0.3 Hz, 1H), 10.13 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 7.3, 1.8, 0.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.52 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.20 (ddd, *J* = 8.7, 7.6, 5.2 Hz, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.93 (dq, *J* = 7.4, 6.6 Hz, 1H). MS encontrada para C₁₈H₁₉NO₅: 330.3.

35

GBT947

40



45

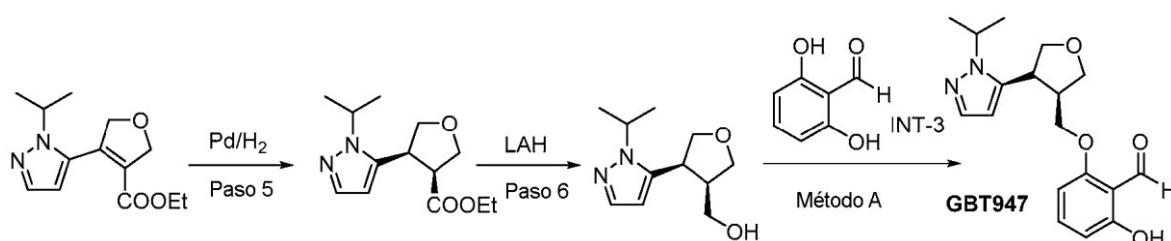
2-hidroxi-6-((3S,4S)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)benzaldehido

50

GBT947 - **2-hidroxi-6-((3S,4S)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)benzaldehido.** El compuesto se sintetizó de acuerdo con el esquema 2 en tres pasos partiendo de 4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo usando los pasos de reacción 5, 6 y el método A.

55

60



65

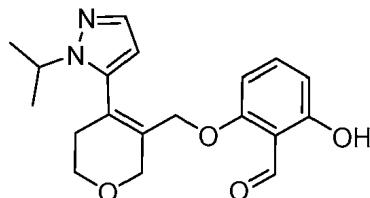
Paso 5: A una solución de 4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidrofuran-3-carboxilato de etilo (325 mg, 1,32 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió Pd/C (150 mg), luego se cargó con H₂ (1 atm) y luego se agitó a temperatura

ambiente durante 3 h, se retiró el globo de H_2 y a la mezcla se añadió $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$ en agua (1 ml) y se calentó a 75° C durante 3 h, la mezcla se enfrió y se diluyó con EtOAc y agua, la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc , las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar un aceite bruto, que se purificó por columna (Hexanos/ EtOAc = 60:40) para dar (3S,4S)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuran-3-carboxilato de etilo (216 mg).

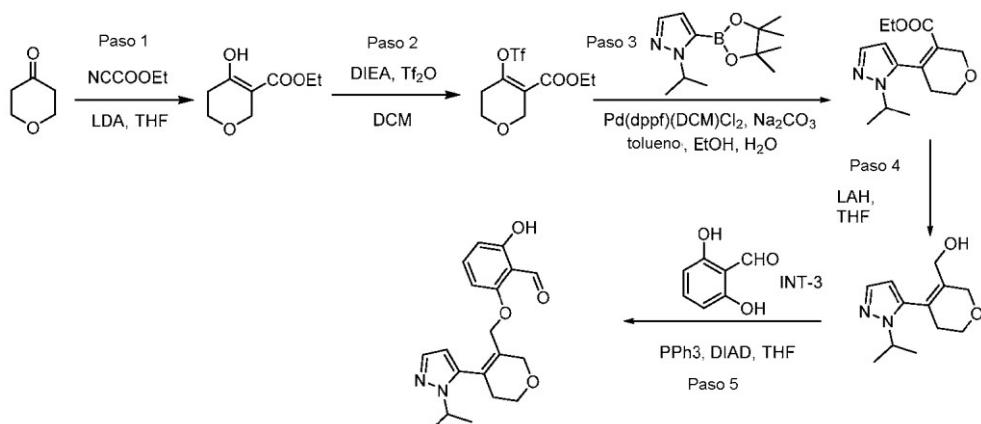
5 Paso 6: a una solución de (4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidrofuran-3-il)metanol (216 mg, 0,87 mmol) en THF (4 ml) a -20° C se le añadió LiAlH_4 (1 M en THF, 1,04 ml, 1,04 mmol). Despues de agitar durante 20 min, se inactivó con NH_4Cl saturado, la capa acuosa se extrajo con EtOAc , las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar ((3R,4S)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuran-3-il)metanol como aceite bruto (180 mg).

10 Método A: A una solución de ((3R,4S)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuran-3-il)metanol (180 mg, 0,86 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehido (150 mg, 1,12 mmol) en THF (1,6 ml) se le añadió PPh_3 (340 mg, 1,29 mmol) y DIAD (0,25 ml, 1,29 mmol) a 0° C, luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró y se purificó por columna (Hexanos/ EtOAc = 60:40) para dar 82 mg de 2-hidroxi-6-((3S,4S)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuran-3-ilo)metoxi)benzaldehido. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 11.88 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 10.27 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.5, 1H), 6.51 (dq, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 6.10 (ddt, J = 5.4, 3.5, 0.6 Hz, 1H), 4.53 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 9.3, 6.2 Hz, 1H), 3.02 (dtd, J = 13.6, 7.7, 6.1 Hz, 2H), 1.46 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 6H). MS encontrada para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: 331.3.

GBT966



GBT966- 2-hidroxi-6-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metoxi)benzaldehido. El compuesto se sintetizó en cinco pasos a partir de oxan-4-ona.



55 **Paso 1:** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de oxan-4-ona (5,0 g, 49,94 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofuran (60 ml). A esto le siguió la adición gota a gota de LDA (recién preparado a partir de diisopropilamina y BuLi) (1,20 equiv.) con agitación a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0° C. Luego, se añadió HMPA (9,8 g, 54,69 mmol, 1,10 equiv.) gota a gota a la reacción a -78° C. La mezcla se agitó durante otros 15 min a la misma temperatura. Luego, se añadió gota a gota a la reacción 2-etoxi-2-oxoacetonitrilo (5 g, 50,46 mmol, 1,01 equiv.) a -78° C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0°C y luego se inactivó con 50 ml de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío y luego se extrajo con EA (50 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x80 ml de agua y 1x80 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30) como eluyente para producir 1,82 g (21%) de 4-oxooxano-3-carboxilato de etilo como un aceite incoloro.

60 **Paso 2:** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 4-hidroxi-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (570 mg, 3,31 mmol, 1,00 equiv.) y DIEA (2,5 ml, 5,00 equiv.) en diclorometano (20 ml). Se

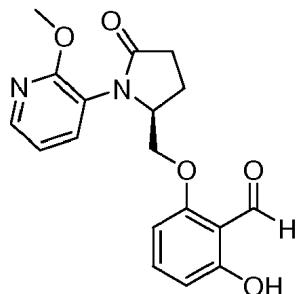
añadió gota a gota Tf₂O (1,0 ml, 2,00 equiv.) a la reacción a 0° C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0° C y durante otras 2 h a temperatura ambiente. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x40 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3x20 ml de agua y 1x20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:25) como eluyente para producir 0,67 g (67%) de 4-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo como aceite amarillo claro.

Paso 3: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 4-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (540 mg, 1,77 mmol, 1,00 equiv.), 1-(propan-2-il)-5-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (543 mg, 2,30 mmol, 1,30 equiv) en una mezcla solvente de tolueno (15,0 ml), solución acuosa de carbonato de sodio (2 M) (5,0 ml) y etanol (5,0 ml). A esto le siguió la adición de Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (115 mg, 0,08 equiv.). La solución resultante se agitó durante 4 h a 100° C bajo N₂. Luego, la reacción se inactivó con 15 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x50 ml de agua y 1x50 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15-1:6) como eluyente para producir 372 mg (79%) de 4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo claro.

Paso 4: En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de etilo (234 mg, 0,89 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (15 ml). A esto le siguió la adición de LAH (51 mg, 1,34 mmol, 1,52 equiv.) a 0° C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0° C. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de hidróxido de sodio acuoso 2,5 M. La solución resultante se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x20 ml de agua y 1x20 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:3) como eluyente para proporcionar 124 mg (63%) de [4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metanol como un aceite incoloro.

Paso 5: En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de [4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6-dihidro-2H-pirano-3-il]metanol (124 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv.), 2,6-dihidroxibenzaldehído (116 mg, 0,84 mmol, 1,50 equiv.) y PPh₃ (220 mg, 0,84 mmol, 1,50 equiv.), en tetrahidrofurano (10 ml). A esto le siguió la adición de DIAD (170 mg, 0,84 mmol, 1,50 equiv.) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0° C y durante 1 h adicional a temperatura ambiente. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x25 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x60 ml de agua y 1x40 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:7) como eluyente. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-010): columna, columna SunFire Prep C18 OBD, 5um, 19x150 mm; fase móvil, agua con TFA al 0,05% y MeCN (42,0% de MeCN hasta el 55,0% en 8 min, hasta 95,0% en 2 min, hasta 42,0% en 2 min); Detector, Waters2545 UvDector 254 y 220nm. Esto proporcionó 68 mg (36%) de 2-hidroxi-6-((4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metoxi)benzaldehído como un sólido amarillo claro. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃, ppm): 11.90 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.44-4.40 (m, 5H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ES, m/z: 343.2 [M+1]⁺

GBT999



(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-metoxipiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído

GBT999 - Preparación de (5)-2-hidroxi-6-((1-(2-metoxipiridin-3-il)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído

El compuesto se preparó a partir de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona y 3-yodo-2-metoxipiridina de acuerdo con el esquema 1, pasos de reacción 3 y 4. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.91 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 9.85 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.8, 8.1, 0.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.53 (dt, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 4.67 (dtd, J = 8.5, 4.9, 3.7 Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.93 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 2.76 - 2.56 (m, 2H), 2.50 (dd, J = 13.0, 9.5, 8.4, 7.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 1H). MS encontrada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: 343.3.

GBT1000

10

15

20

(S)-2-hidroxi-6-((1-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído

25

30

GBT1000 - Preparación de (S)-2-hidroxi-6-((1-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído. El compuesto se preparó a partir de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona y 5-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazol de acuerdo con el esquema 1, pasos de reacción 3 y 4. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.92 (s, 1H), 10.13 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (dt, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.60 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 13.3, 9.7, 8.4, 7.0 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 13.3, 9.9, 6.8, 5.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS encontrada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: 344.3.

GBT1042

35

40

45

(S)-2-hidroxi-6-((4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído

50

55

GBT1042 - Preparación de (S)-2-hidroxi-6-((4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído. El compuesto se preparó a partir de 3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (*R*)-terc-butilo y 3-yodo-2-metoxipiridina de acuerdo con el esquema 1, pasos de reacción 1, 3 y 4. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.88 (s, 1H), 10.26 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 6.51 (dt, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.79 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.10 (ddd, J = 11.4, 3.4, 0.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 3H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 3H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H). MS encontrada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$: 346.3.

60

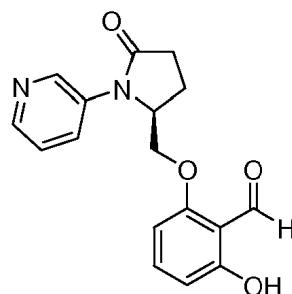
65

GBT1059

5

10

15



20 (S)-2-hidroxi-6-((5-oxo-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehido

25

GBT1059 - Preparación de (S)-2-hidroxi-6-((5-oxo-1-(piridin-3-il)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehido. El compuesto se preparó a partir de (S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona y 3-yodopiridina de acuerdo con el esquema 1, pasos de reacción 3 y 4. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.88 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.64 (dd, *J* = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.3, 2.6, 1.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 6.55 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.22 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.72 (dq, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 2.84 - 2.61 (m, 2H), 2.54 (ddt, *J* = 13.2, 10.0, 8.3 Hz, 1H), 2.22 (dddd, *J* = 13.5, 9.9, 4.9, 3.7 Hz, 1H). MS encontrada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: 313.3.

GBT1060

30

35

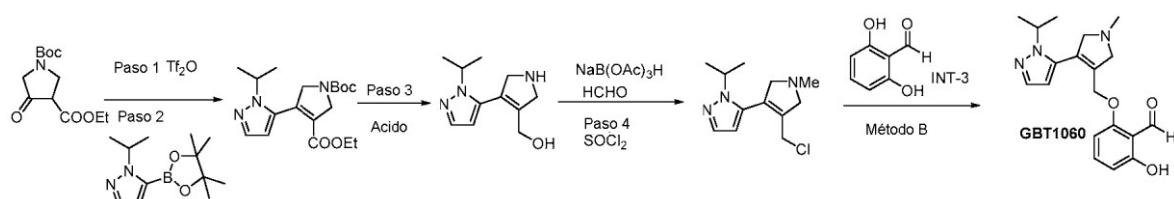
40

2-hidroxi-6-((4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-1-metil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)metoxi)benzaldehido

45

GBT1060 - 2-hidroxi-6-((4-(1-isopropilo)-1*H*-pirazo)-5-y)-1-metil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)metoxi)benzaldehido. El compuesto se sintetizó en 7 pasos de acuerdo con un esquema 2 modificado partiendo de 3-etyl 4-oxopirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo.

50



55

Pasos 1 y 2: A una solución de 3-etyl 4-oxopirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo (1,49 g, 5,81 mmol) en DCM (15 ml) a -78° C se le añadió DIPEA (1,22 ml) y Tf_2O (1,08 ml), luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h, la mezcla se diluyó con más DCM, la capa de DCM se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar triflato bruto. A una solución de este triflato bruto en dioxano (15 ml) se le añadió 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,37 g, 5,81 mmol) y $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2$ (0,42 g, 0,58 mmol) y una solución de Na_2CO_3 (1,23 g, 11,62 mmol) en agua (5 ml). Después de calentar a 100° C durante 15 h, la solución se diluyó con EtOAc , la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3-etyl 4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirrol-1,3 (2*H*,5*H*)-dicarboxilato de 1-terc-butilo (0,59 g).

60

Paso 3: A una solución de 3-etyl 4-(1-isopropil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirrol-1,3(2*H*,5*H*)-dicarboxilato de 1-terc-butilo

65

(590 mg, 1,69 mmol) en THF (6 ml) a -20° C se le añadió LiAlH₄ 1 M en THF (2,03 ml, 2,03 mmol). Después de agitar durante 20 min, se inactivó con NH₄Cl saturado, la mezcla se extrajo con EtOAc (3X), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar 3-(hidroximetil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo como producto bruto, que se usó sin purificación en el paso siguiente.

5 Pasos 4a y 4: A una suspensión de (4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)metanol (200 mg, 0,96 mmol) en AcCN (2 ml) se le añadió TEA (0,14 ml, 0,96 mmol) y solución acuosa de HCHO (0,24 g). Después de agitar durante 30 min, se añadió NaB(OAc)₃H (0,41 g, 1,92 mmol). Otros 15 min más tarde, se filtró y el filtrado 10 se concentró para dar el producto bruto, el cual se purificó por columna (DCM/MeOH = 100:0 a 80:20) para dar (4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)metanol (170 mg). A una solución de 4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)metanol en DCM (3 ml) se le añadió SOCl₂ (0,2 ml) a 0° C, después de agitar durante 30 min, luego se concentró para dar 5-(4-(clorometil)-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol como sal de HCl bruta (140 mg).

15 Método B: A una solución de 5-(4-(clorometil)-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-isopropil-1H-pirazol (140 mg, 0,60 mmol) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (170 mg, 1,20 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió K₂CO₃ (330 mg, 2,4 mmol). Después de agitar a 50° C durante 30 min, se añadió agua a la mezcla, se extrajo con EtOAc (3X), se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar 2-hidroxi-6-((4-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)metoxi)benzaldehído (6 mg). ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.26 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.47 - 4.33 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). MS (M+H) encontrada para C₁₉H₂₃N₃O₃: 342.2.

20 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I'):

5

10

15

20

25

30

35

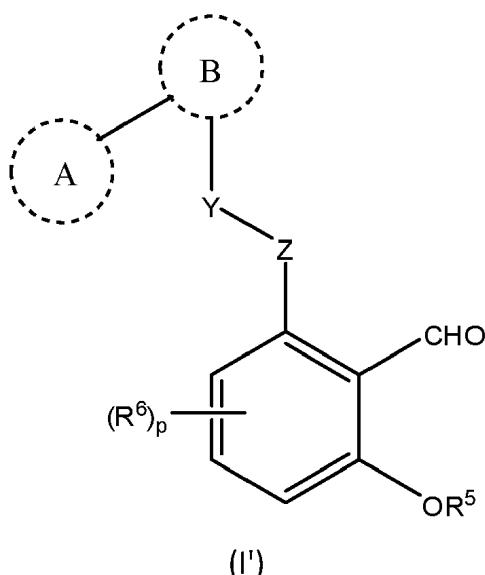
40

50

55

60

65



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

el anillo A es un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 3 átomos de N, O y/o S en el anillo, y formas oxidadas de átomos de N y/o S;

en donde el anillo A está α sustituido con respecto al sustituyente Y;

el anillo B es un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S, y las formas oxidadas de N y S;

Y-Z es -CH₂O-, en donde el lado derecho del sustituyente está unido con el anillo de fenilo sustituido;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halo;

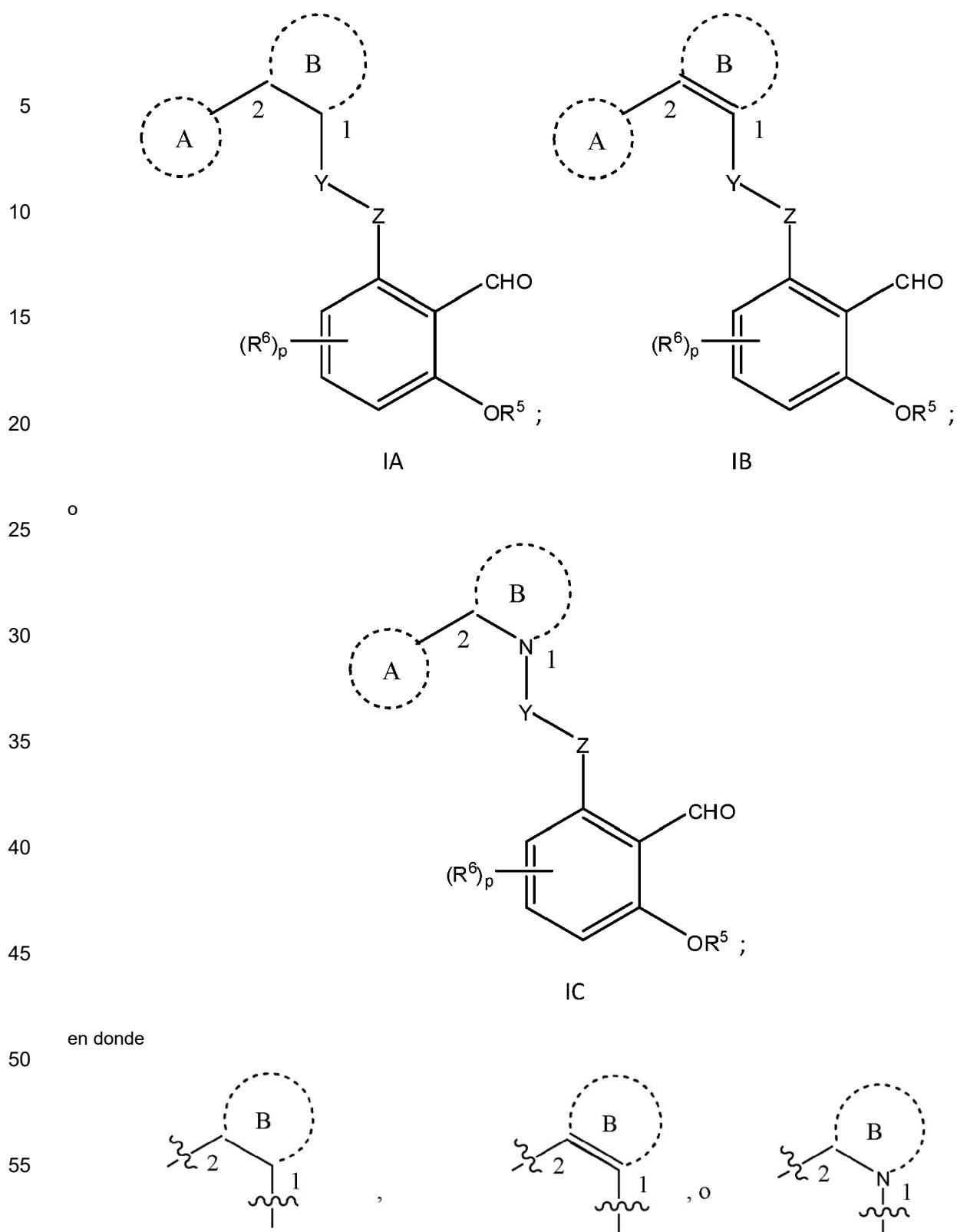
R⁶ es halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-S(O)-, o alquilo C₁-C₆-S(O)₂-, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halo; o

R⁶ es cicloalquilo de 4-10 miembros o heterociclo sustituido con una fracción R'R'N- en donde cada R' es independientemente alquilo C₁-C₆ o hidrógeno;

p es 0, 1, 2 o 3; y

el término heterociclo se refiere a un anillo no aromático, mono, bi o tricíclico que contiene 2-12 átomos de carbono en el anillo y 1-8 heteroátomos en el anillo, siempre que el anillo contenga por lo menos 3 átomos en el anillo.

45 2. El compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde el compuesto es de Fórmula IA, IB o IC:



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

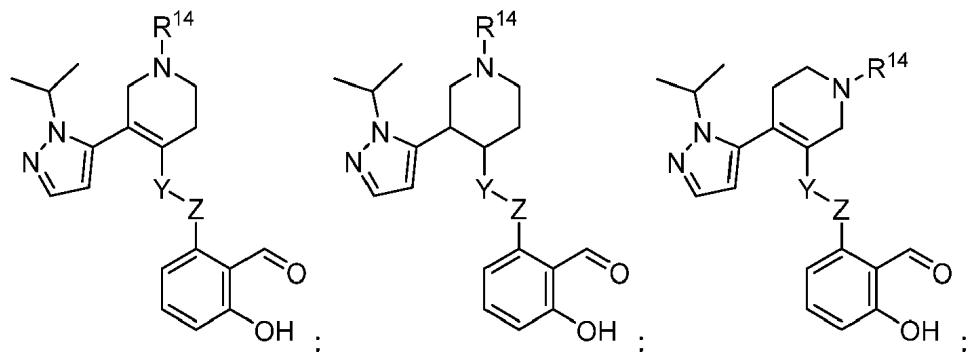
65 3. El compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada de los mismos, en donde el anillo A está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 halo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada de los mismos, en donde el anillo B está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de: halo, alquilo C₁-C₆, COR¹⁵, y COOR¹⁵; y

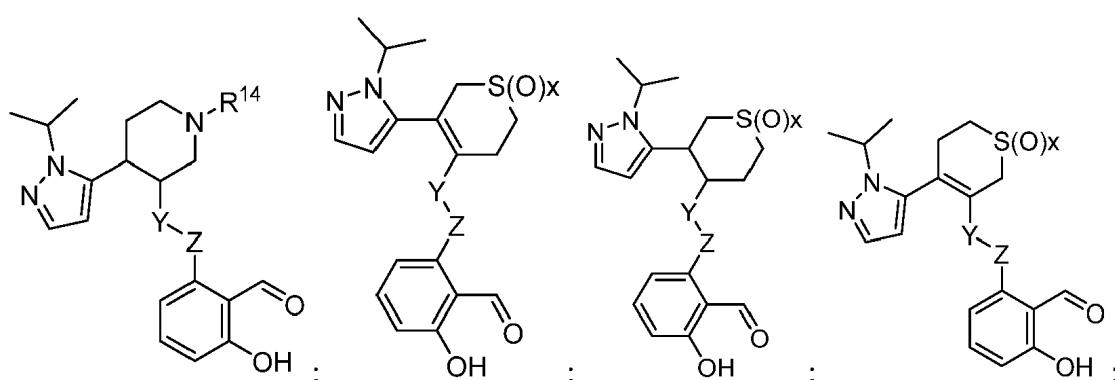
5 R¹⁵ es alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros o un heterociclo de 4-10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S y formas oxidadas de N y S, en donde el alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo está opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de

10



25



40

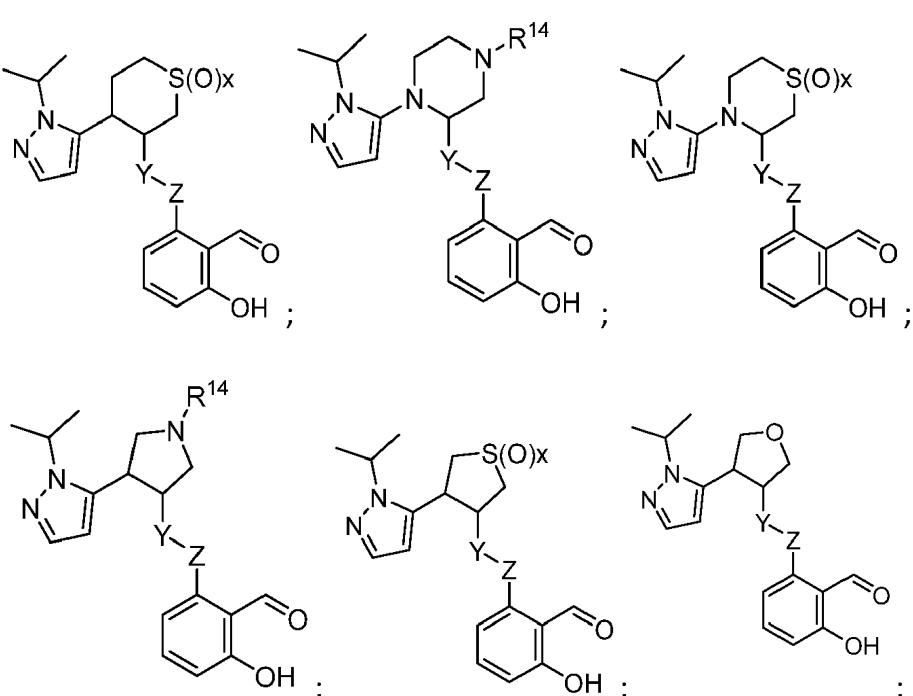
45

50

55

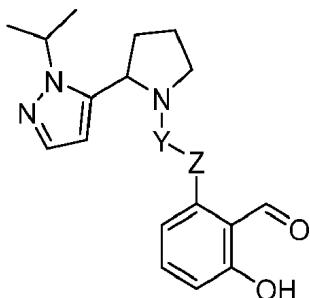
60

65



y

5



10

15

;

o un N óxido del mismo, en donde

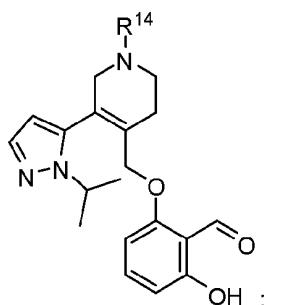
20 x es 0, 1 o 2;

R⁴ es alquilo C₁-C₆, COR¹⁵ o COOR¹⁵;y R¹⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S y formas oxidadas de N y S.

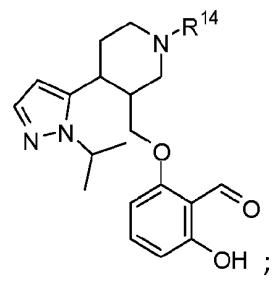
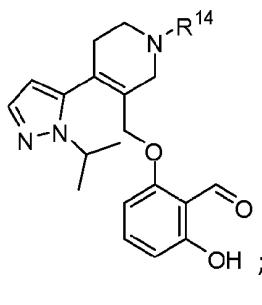
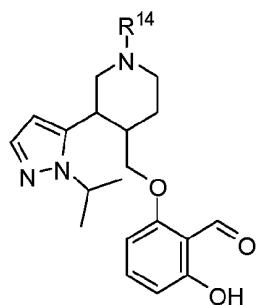
25

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste de

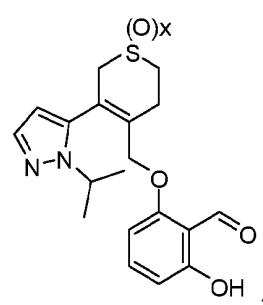
30



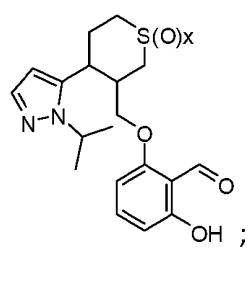
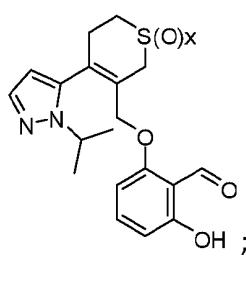
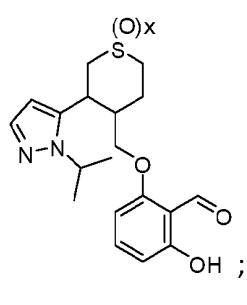
35



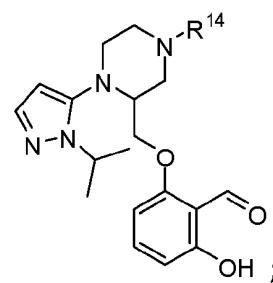
40



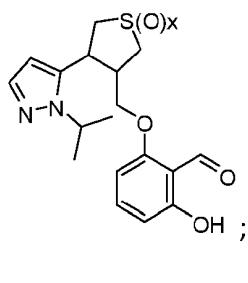
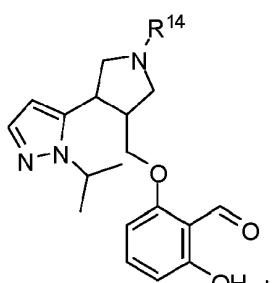
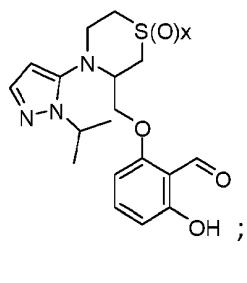
45



50



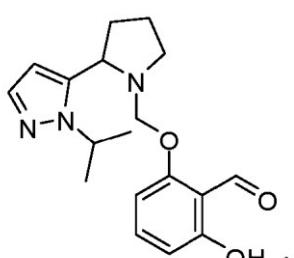
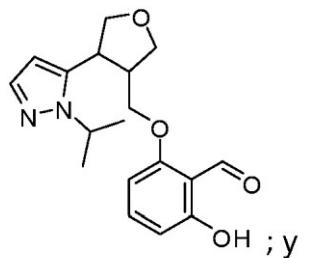
55



60

65

5



10

o un N óxido del mismo en donde

x es 0, 1 o 2;

R¹⁴ es alquilo C₁-C₆, COR¹⁵ o COOR¹⁵;

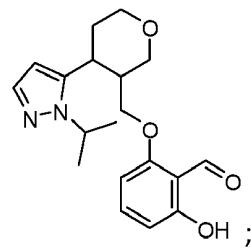
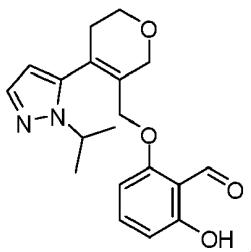
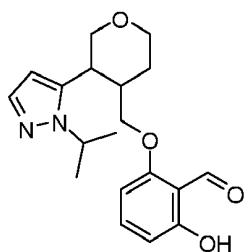
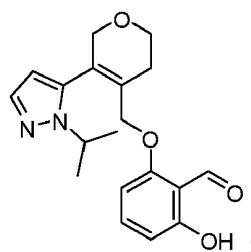
15

y R¹⁵ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene hasta 5 heteroátomos en el anillo, en donde el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, N, S y formas oxidadas de N y S.

20

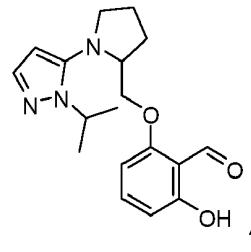
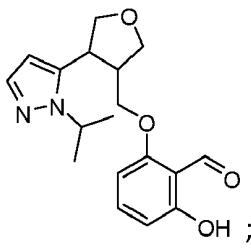
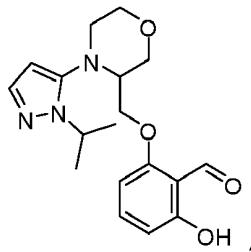
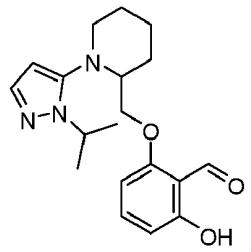
7. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

25



30

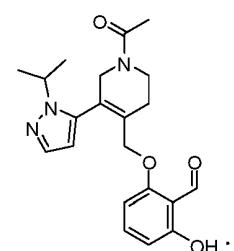
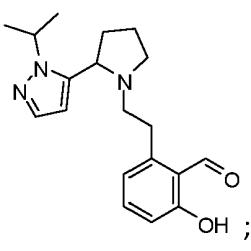
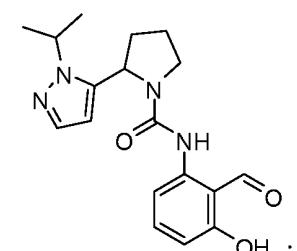
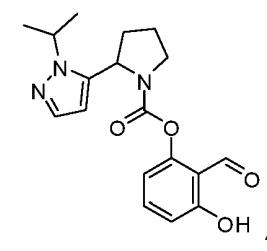
35



40

45

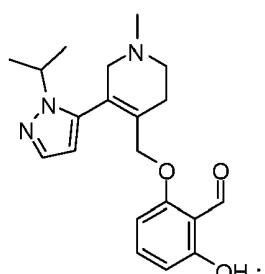
50

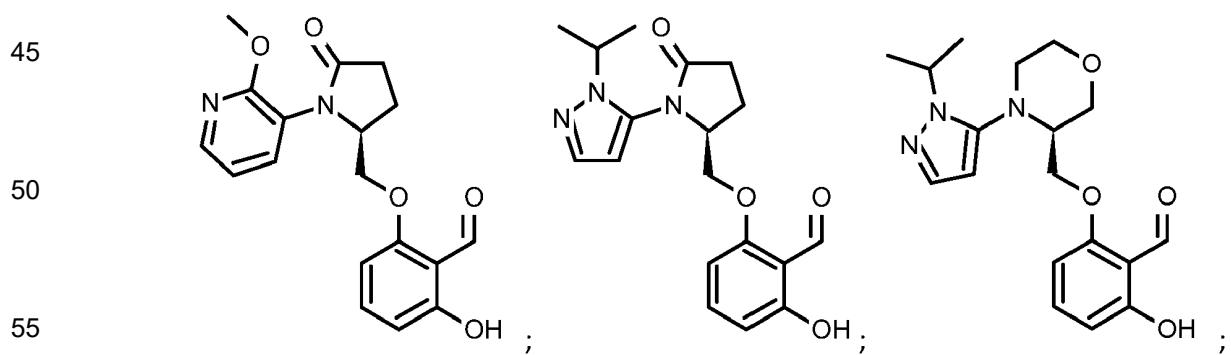
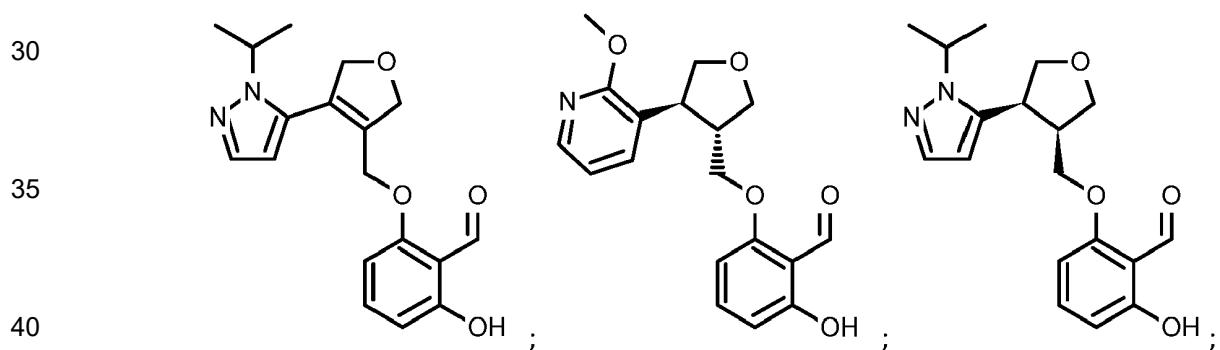
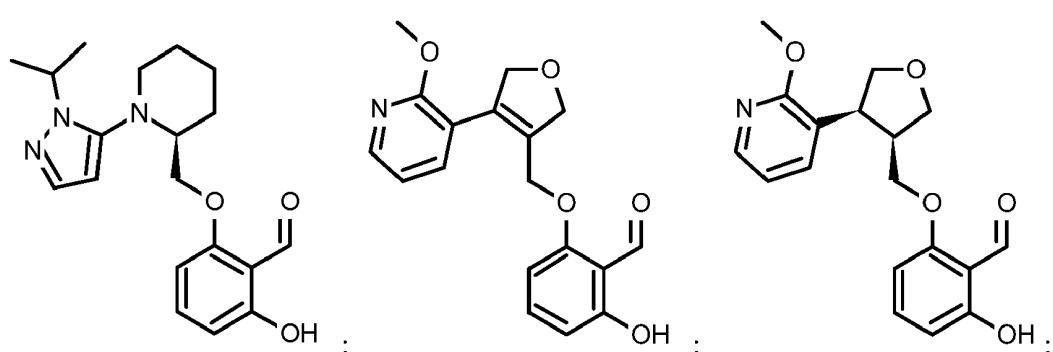
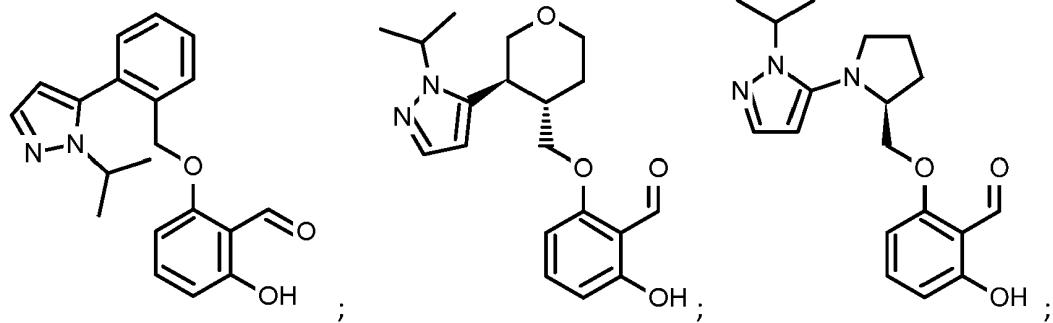


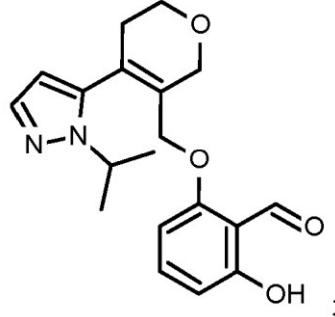
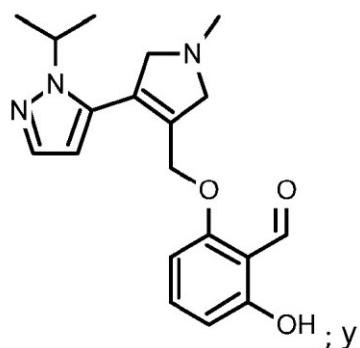
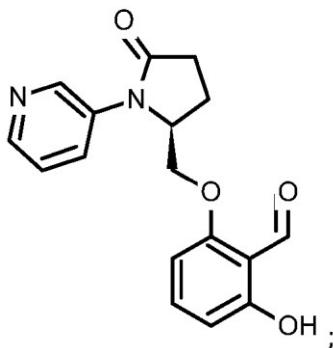
55

60

65







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

8. Una composición que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 8 para su uso en un método para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, el método comprendiendo administrar a un sujeto con necesidad de ello el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o el tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 8.

25 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 8 para su uso en un método para tratar una condición α asociada con la deficiencia de oxígeno, el método comprendiendo administrar a sujeto α con necesidad de ello, el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o el tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de la reivindicación 8.

30 11. El compuesto, o el tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la afección se selecciona entre cáncer, trastorno pulmonar α , ataque cerebral, mal de altura, úlcera, úlcera por presión α , enfermedad de Alzheimer, síndrome de enfermedad respiratoria aguda y herida α .

35 12. El compuesto, o el tautómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la afección es anemia de células falciformes.