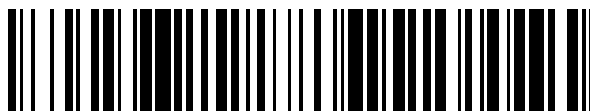


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 380**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014** **PCT/US2014/022742**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14150261**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014** **E 14768759 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018** **EP 2970184**

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

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201313815810
26.08.2013 US 201314010455

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2019

73 Titular/es:

GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
171 Oyster Point Boulevard, Suite 300
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 710 380 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y usos de los mismos para la modulación de hemoglobina

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso como moduladores alostéricos de la hemoglobina, métodos e intermedios para su preparación, y métodos para 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

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

La hemoglobina (Hb) transporta las moléculas de oxígeno de los pulmones a diversos tejidos y órganos en 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 con la valina, lo que permite que la HbS se vuelva susceptible a la polimerización para dar a la HbS que contiene glóbulos rojos su forma característica de hoz. Las células falciformes también son más rígidas que los glóbulos rojos normales, y su falta de flexibilidad puede conducir al bloqueo de los vasos sanguíneos. La patente de Estados Unidos n.º 7.160.910 describe compuestos que son moduladores alostéricos de la hemoglobina. Sin embargo, existe la necesidad de terapias adicionales que puedan tratar los trastornos que están mediados por la Hb o por la Hb anormal, como la HbS.

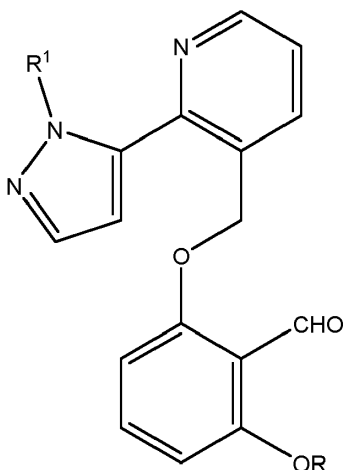
El documento WO 2010/031589 A1 se refiere a moléculas pequeñas que se ha informado que son moduladores del receptor de bradiquinina B2.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere en general a compuestos y composiciones farmacéuticas adecuadas como moduladores alostéricos de la hemoglobina. En algunos aspectos, la presente invención se refiere a métodos para tratar trastornos mediados por hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de la oxigenación tisular y/o celular.

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier ejemplo descrito en el presente documento que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones se describe solo con fines de referencia.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



(II)

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

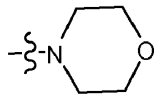
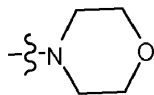
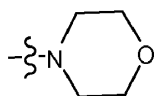
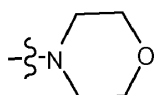
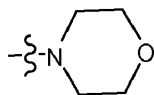
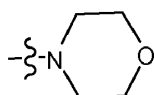
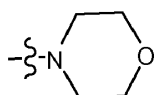
Donde R es un fosfato, un difosfato, un fosfonato o un resto que contiene fosforamidato; o

R es -C(O)R³¹, C(O)O³¹, o CONR¹³R¹⁴, donde cada R³¹ es independientemente una alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈,

heterociclo de 4-9 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene al menos 1 resto de nitrógeno básico; y R^{13} y R^{14} independientemente son alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclo de 4-9 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene al menos 1 resto de nitrógeno básico; o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclo de 4-9 miembros sustituido con al menos 1 amino, alquilamino C_1-C_6 , o grupo dialquilamino C_1-C_6 ; o

5

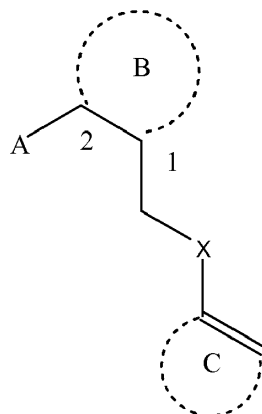
R es $C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$ o $C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$, donde m, R^{34} y R^{35} se definen como se indica en la tabla a continuación:

R	m	R^{34}	R^{35}	$NR^{34}R^{35}$
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			

10

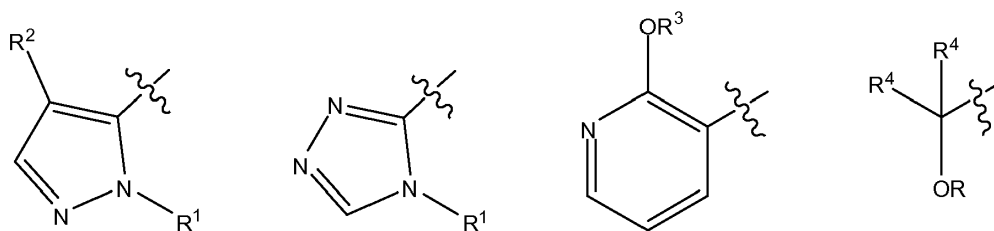
y R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 3-6 átomos de flúor.

Se describe un compuesto de fórmula (I):



5 (I)

o un óxido de N del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, donde A se selecciona del grupo que consiste en:



10 ;

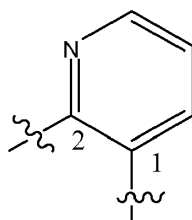
donde R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 3-6 átomos de flúor;

15 R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6

R^3 es alquilo C_1-C_6

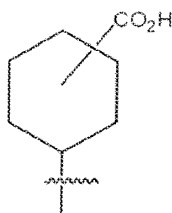
cada R^4 independientemente es hidrógeno o alquilo C_1-C_6

20 el anillo B es



o el anillo B junto con A es:

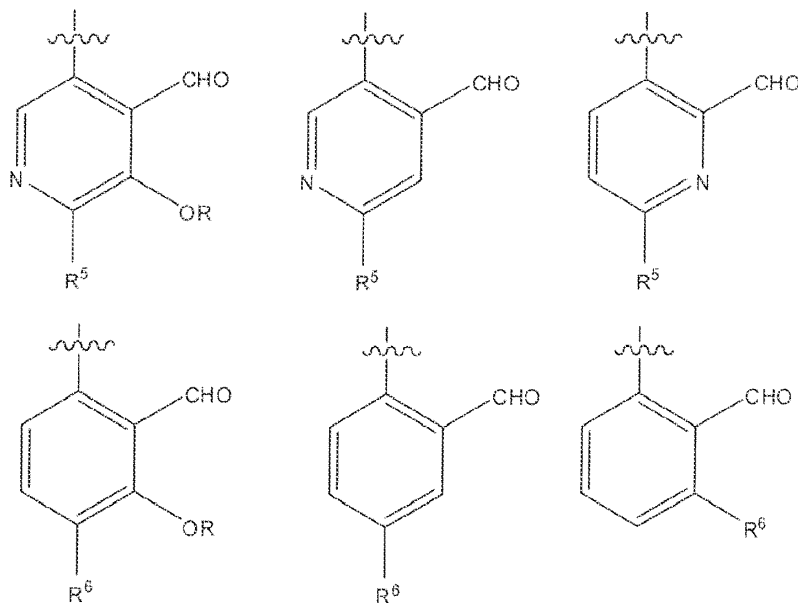
25



y sus estereoisómeros;

X es oxígeno, S, SO o SO₂;

el anillo C se selecciona del grupo que consiste en:



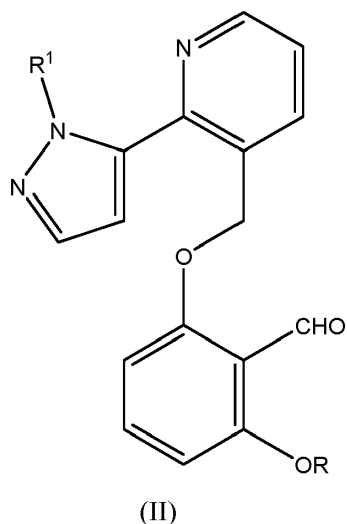
donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alcoxi C₁-C₆, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆o con hasta 3 átomos de flúor; C₁-C₆ alquilo y halo;

R⁶ es hidrógeno o halo;

R es hidrógeno, un fosfato, un difosfato, un fosfonato o un resto que contiene fosforamidata, u otro pro-resto;

siempre que el compuesto de fórmula (I) comprenda al menos 1 grupo OR en el que R no es hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



donde

R es hidrógeno, un fosfato o un resto que contiene difosfato, u otro pro-resto; y

R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 3-6 átomos de flúor;

siempre que el compuesto de fórmula (I) comprenda al menos 1 grupo OR en el que R no es hidrógeno.

En aspectos adicionales, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II).

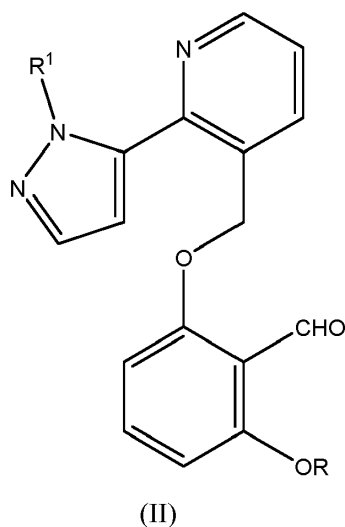
donde R es $-\text{COR}^{31}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}^{31}$, o $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$.

- 5 cada R^{31} es independientemente una alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterociclo de 4-9 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene al menos 1 resto de nitrógeno básico; y

- R^{13} y R^{14} independientemente son alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, heterociclo de 4-9 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene al menos 1 resto de nitrógeno básico; o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno se unen a un heterociclo de 4-9 miembros sustituido con al menos 1 amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, o grupo dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), donde R^1 es isopropilo.

- 15 En ciertos aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):

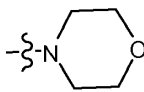
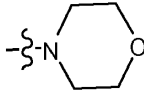
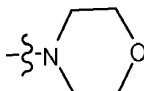
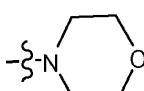


donde R es fosfato, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, o $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, y

20

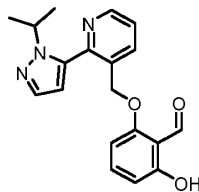
donde m, R^{34} y R^{35} se definen como se indica en la tabla a continuación:

R	m	R^{34}	R^{35}	$\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$
$\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$	1	Me	Me	
$\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$	2	Me	Me	
$\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$	3	Me	Me	
$\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$	4	Me	Me	
$\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$	1			
$\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$	2			
$\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$	3			

R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			

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

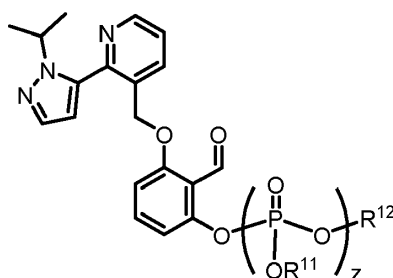
La presente invención surge en parte del descubrimiento de que un profármaco de fosfato de un compuesto de fórmula (III):



(III)

proporciona una solubilidad acuosa mejorada al tiempo que proporciona una exposición a la sangre total equivalente a la del compuesto de fórmula (III) en la administración oral. La presente invención se refiere en general a compuestos y composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso como moduladores alostéricos de la hemoglobina. En algunos aspectos, la presente invención se refiere a métodos para tratar trastornos mediados por hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de la oxigenación tisular y/o celular.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

o una sal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En aspectos adicionales de la invención, se proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en un método para tratar una afección asociada con deficiencia de oxígeno.

En otros aspectos de la invención, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se proporcionan para su uso en un método para tratar el cáncer, un trastorno pulmonar, un derrame cerebral, enfermedad de altura, una úlcera, una úlcera por presión, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de enfermedad respiratoria aguda, o una herida.

En aspectos adicionales de la invención, se proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en un método para tratar la enfermedad de células falciformes.

Se describe un método que se proporciona para aumentar la afinidad al oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento.

En aspectos adicionales de la invención, se proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en un método para tratar la deficiencia de oxígeno asociada con la anemia de células falciformes.

Los métodos para aumentar la afinidad al oxígeno de la hemoglobina S y los métodos para tratar la deficiencia de oxígeno asociada con la anemia de células falciformes son bien conocidos y/o serán evidentes para el experto en la materia a la vista de esta descripción.

Breve descripción de la figura.

La figura 1 ilustra gráficamente la *en vivo* liberación del compuesto de fórmula (III) de un compuesto profármaco de monofosfato (V-B) de la presente invención, cuando se administra a 10 mg/kg a un sujeto de prueba.

Descripción detallada de la invención

Debe observarse que, tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un disolvente" incluye una pluralidad de dichos disolventes.

Como se usa en el presente documento, el término "que comprende" o "comprende" significa que las composiciones y los métodos incluyen los elementos citados, pero no los demás, "que consiste esencialmente en" cuando se usa para definir composiciones y métodos, significará excluir otros elementos de cualquier significado esencial para la combinación para el propósito declarado. Por lo tanto, una composición o proceso que consiste esencialmente en los elementos como se definen en el presente documento no excluiría otros materiales o pasos que no afecten materialmente a la (s) característica (s) básica (s) y novedosa (s) de la invención reivindicada, "que consiste en" significará excluir más que elementos traza de otros ingredientes y pasos de métodos sustanciales. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de La presente invención.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., utilizados en la especificación y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la siguiente especificación y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones. Cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos reportados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias. El término "aproximadamente" cuando se usa antes de una designación numérica, por ejemplo, la temperatura, el tiempo, la cantidad y la concentración, incluido el rango, indicanc aproximaciones que pueden variar en (+) o (-) 10%, 5% o 1%.

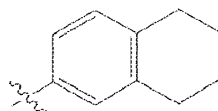
Como se usa en el presente documento, C_m-C_n , como C_1-C_{12} , C_1-C_8 o C_1-C_6 cuando se usa después de un grupo se refiere a ese grupo que contiene de m a n átomos de carbono.

El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_{12}) o 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, tales como metilo (CH_3 -), etilo (CH_3CH_2 -), *n*-propilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), isopropilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), *n*-butilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), isobutilo ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ -), *sec*-butilo ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}$ -), *t*-butilo ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), *n*-pentilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), y neopentilo ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$ -).

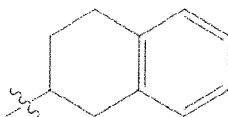
El término "arilo" se refiere a un anillo monovalente, aromático, mono o bicíclico que tiene 6-10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo. El anillo condensado puede o no ser aromático siempre que el punto de unión esté en un átomo de carbono aromático, por ejemplo,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



El término "-CO₂H éster" se refiere a un éster formado entre el -CO₂Grupo H y un alcohol, preferentemente un alcohol alifático. Un ejemplo preferido incluía -CO₂R¹³, donde R¹³ Es un grupo alquilo o arilo opcionalmente sustituido con un grupo amino.

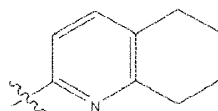
El término "resto quiral" se refiere a un resto que es quiral. Tal resto puede poseer uno o más centros asimétricos. Preferentemente, el resto quiral está enriquecido enantioméricamente, y más preferentemente un único enantiómero. Los ejemplos no limitantes de restos quirales incluyen ácidos carboxílicos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

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

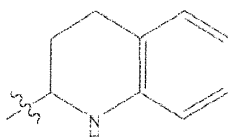


El término "halo" se refiere a F, Cl, Br y/o I.

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



El término "heterociclilo" 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 preferentemente entre N, O, S y P y formas oxidadas de N, S y P, siempre que el anillo contenga al menos 3 átomos de anillo. Si bien heterociclilo se refiere preferentemente a sistemas de anillos saturados, también incluye sistemas de anillos que contienen 1-3 enlaces dobles, siempre que su anillo no sea aromático. Los ejemplos no limitantes de heterociclilo incluyen azalactonas, oxazolina, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Los anillos condensados pueden o no contener un anillo que contiene heteroátomos no aromáticos, siempre que el punto de unión sea un grupo heterociclilo, por ejemplo, y sin limitación, el siguiente es un grupo heterociclilo:



El término "hidrolizar" se refiere a romper una $R^H-O-CO-$, $R^H-O-CS-$, o una R^H-O-SO_2- mitades a una R^H-OH , preferentemente agregando agua a través del enlace roto. Se realiza una hidrólisis usando diversos métodos bien conocidos por el experto en la técnica, cuyos ejemplos no limitativos incluyen hidrólisis ácida y básica.

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

- 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. Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en oxo, halo, $-CN$, NO_2 , $-N_2^+$, $-CO_2R^{100}$, $-O^{100}$, $-SR^{100}$, $-SOR^{100}$, $-SO_2R^{100}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-CONR^{101}R^{102}$, $-SO_2NR^{101}R^{102}$, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , $-CR^{100}=C(R^{100})_2$, $-CCR^{100}$, cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{12} y Heteroarilo C_2-C_{12} , donde cada R^{100} independientemente es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 cicloalquilo C_3-C_{12} ; heterociclilo C_3-C_{10} ; arilo C_6-C_{12} o Heteroarilo C_2-C_{12} ; donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 halo, 1-3 alquilo C_1-C_6 , 1-3 C_1-C_6 haloalquilo o 1-3 grupos alcoxi C_1-C_6 . Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en cloro, flúor, $-OCH_3$, metilo, etilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, vinilo, etinilo, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$ y $-OCHF_2$.

- Como se usa en el presente documento, R^{101} y R^{102} independientemente es 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} , heterociclilo C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{12} o heteroarilo C_2-C_{12} , donde cada R^{103} independientemente es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 cicloalquilo C_3-C_{12} ; heterociclilo C_3-C_{10} ; arilo C_6-C_{12} o heteroarilo C_2-C_{12} ; donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos alquilo o 1-3 grupos halo, o R^{101} y R^{102} junto con el átomo de nitrógeno, se unen para formar un heterociclo de 5-7 miembros.

- El término "grupo protector" como se usa en el presente documento, es bien conocido en la técnica e incluye los descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3 edición, John Wiley & Sons, 1999 y revisiones posteriores, la totalidad de cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento como referencia. Los grupos protectores adecuados incluyen bencilo, metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometo (MTM), *t*-butiltiometo (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metil (*p*-AOM), guaiacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropirano (THP), 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopirano, *S,S*-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-cloro-4-metilo)-fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a, 4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo *n*-óxido, difenilmetilo, *p*-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroformilidifenil)metilo, 4,4',4"-tris(levuliniloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4'-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditolan-2-ilo, *S,S*-dióxido de benzotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilsopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilexexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribenzilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), formiato, benzoilformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio) pentanoato (levulinoyldithioacetato), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), alquil metil carbonato, 9-fluorenilmetil carbonato (Fmoc), alquiletilcarbonato, alquilo 2,2,2-tricloroetil carbonato (Troc), 2-(trimetilsilil)etilcarbonato (TMSEC), 2-(fenilsulfonil)etilcarbonato (Psec), 2-(trifenilfosfonio)etilcarbonato (Peoc), alquilisobutilcarbonato, alquilvinil carbonatoalquilalilcarbonato, alquil-*p*-carbonato de nitrofenilo, carbonato de alquilbencilo, alquilo *p*-carbonato de metoxibencilo, carbonato de alquil 3,4-dimetoxibencilo, alquilo *o*-carbonato de nitrobencilo, alquilo *p*-carbonato de nitrobencilo, alquilo *S*-tiocarbonato de bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, α -(dibromometil) benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometo) etilo, 4-(metiltiometo) butirato, 2-(metiltiometo) benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutilo) fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil) fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*m*)-2-metil-2-butenato, α -(metoxicarbonil) benzoato, α -naftoato, nitrato, alquilo *N,N,N'*, *N'*-tetrametilfosforodiamidato, alquilo *n*-fenilcurbamato, borato, dimetilfosfinotioilo, alquil 2,4-dinitrofenilsulfonato, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bisulfonato y tosilato (Ts). Para proteger los 1,2- o 1,3-dioles, los grupos protectores incluyen acetal de metileno, acetal de etilideno, 1-*t*-butiletilideno cetal, 1-feniletiliden cetal, (4-metoxifenil) etilideno acetal, 2,2,2-tricloroetilideno acetal, acetona, ciclopentiliden cetal, ciclohexiliden cetal, cicloheptiliden cetal, benziliden-acetal, *p*-metoxibencilideno acetal, 2,4-dimetoxibencilideno cetal, 3,4-dimetoxibencilidenoacetal, 2-nitrobencilideno acetal, metoximetilenacetal, etoximetileno acetal, dimetoxietileno acetal ético en el caso de que exista un particular, éster, α -metoxibenciliden orto éster, 1-(*N,N*-derivado de dimetilamino) etilideno, α -(*N,N*-dimetilamino) bencilideno derivado, 2-oxaciclopentilideno orto éster, di-*t*-grupo butilsilileno (DTBS), 1,3-(1,1,3,3-

tetraisopropildisiloxanilideno) derivado (TIPDS), tetra-*t*-butoxidisiloxano-1,3-diilideno derivado (TBDS), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, boronato de etilo y boronato de fenilo.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a seguro y no tóxico para administración *in vivo*, preferentemente a seres humanos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable.

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

Los términos "tratar", "tratar" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, reducir o mejorar una enfermedad o afección o uno o más de sus síntomas, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o condición, por ejemplo, detener o suprimir el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o suprimir los síntomas de la enfermedad o afección, y está previsto para incluir la profilaxis. Los términos también incluyen el alivio de la enfermedad o condiciones, 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 el alivio 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 está afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un individuo con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un individuo que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Los términos "prevenir" o "prevención" se refieren a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, causando que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimente o muestre 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 así sustancialmente el inicio de la enfermedad o trastorno.

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

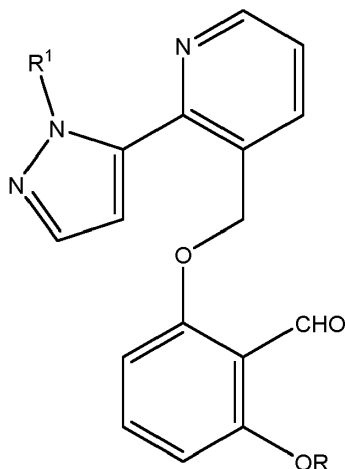
El término "vehículo", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos químicos o agentes relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en las células, por ejemplo, las células rojas de la sangre, o tejidos.

Como se usa en el presente documento, un "profármaco" es un compuesto que, después de la administración, se metaboliza o se convierte de otro modo en una forma activa o más activa con respecto a al menos una propiedad. Para producir un profármaco, un compuesto farmacéuticamente activo puede modificarse químicamente para hacerlo menos activo o inactivo, pero la modificación química es tal que una forma activa del compuesto es generada por procesos metabólicos u otros procesos biológicos. Un profármaco puede tener, en relación con el fármaco, la estabilidad metabólica alterada o las características de transporte, menos efectos secundarios o menor toxicidad, por ejemplo, véase la referencia, Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, páginas 388-391. Los profármacos también se pueden preparar utilizando compuestos que no son medicamentos.

La invención proporciona profármacos de compuestos de benzaldehído sustituidos que aumentan la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S. También se proporcionan las estructuras de los compuestos y sus derivados, así como los métodos de síntesis, las formulaciones farmacéuticas de los mismos y los métodos de uso.

Compuestos

En ciertos aspectos de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (II):



5 (II)

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

Donde R es un fosfato, un difosfato, un fosfonato o un resto que contiene fosforamidato; o.

10

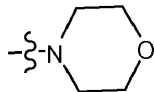
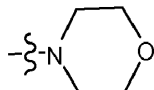
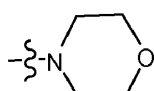
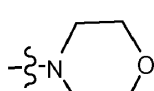
R es $-C(O)R^{31}$, $C(O)O^{31}$, o $CONR^{13}R^{14}$ donde

cada R^{31} es independientemente una alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclo de 4-9 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene al menos 1 resto de nitrógeno básico; y R^{13} y R^{14} independientemente son alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclo de 4-9 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene al menos 1 resto de nitrógeno básico; o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclo de 4-9 miembros sustituido con al menos 1 amino, alquilamino C_1-C_6 , o grupo dialquilamino C_1-C_6 ; o R es $C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$ o $C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$.

15

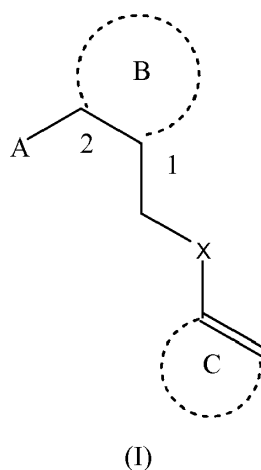
20 donde m, R^{34} y R^{35} se definen como se indica en la tabla a continuación:

R	m	R^{34}	R^{35}	$NR^{34}R^{35}$
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			

R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
				
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			
P(O)(OH) ₂				

y R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 3-6 átomos de flúor

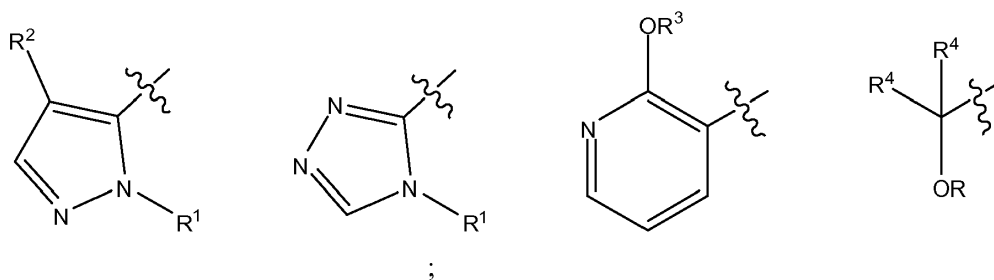
- 5 Se describe un compuesto de fórmula (I):



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

10

A se selecciona del grupo que consiste en:



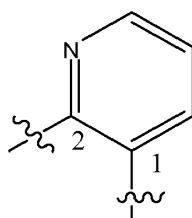
donde R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 3-6 átomos de flúor;

5 R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆

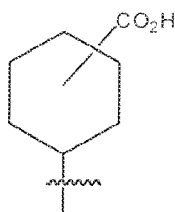
R³ es alquilo C₁-C₆

cada R⁴ independientemente es hidrógeno o alquilo C₁-C₆

10 el anillo B es

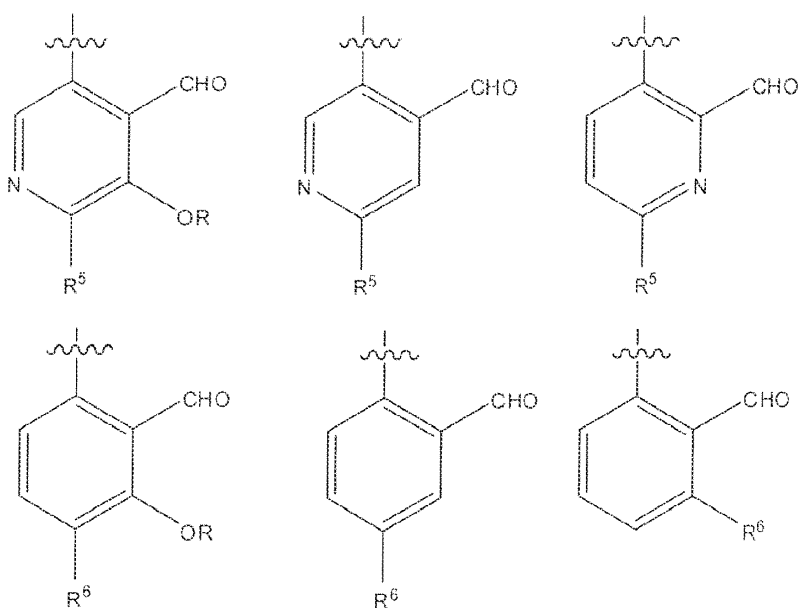


15 o el anillo B junto con A es:



X es oxígeno, S, SO o SO₂;

20 el anillo C se selecciona del grupo que consiste en:



donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alcoxi C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_6 o con hasta 3 átomos de flúor; C_1-C_6 alquilo y halo;

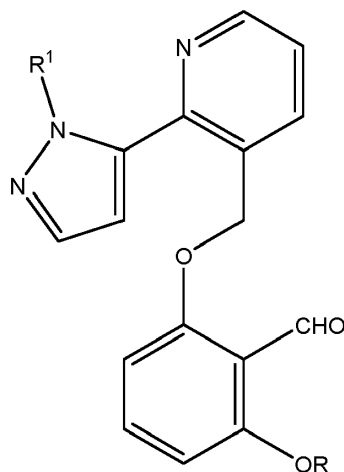
R^6 es hidrógeno o halo;

R es hidrógeno, un fosfato, un difosfato, un fosfonato o un resto que contiene fosforamidata, u otro pro-resto;

siempre que el compuesto de fórmula (I) comprenda al menos 1 grupo OR en el que R no es hidrógeno; y

Las pro-restos se definen estructural y funcionalmente en el presente documento.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (II):



(II)

donde

R es hidrógeno, un fosfato, un difosfato, un fosfonato o un resto que contiene fosforamidata, u otro pro-resto;

R^1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 3-6 átomos de flúor;

siempre que el compuesto de fórmula (I) comprenda al menos 1 grupo OR en el que R no es hidrógeno y

Las pro-restos se definen estructural y funcionalmente en el presente documento.

En un aspecto, **R** es un fosfato, un difosfato, un fosfonato o un resto que contiene fosforamidata. Preferentemente, el resto de profármaco imparte al menos 2 veces, más preferentemente 4 veces, solubilidad y/o biodisponibilidad aumentada al resto activo (Donde R es hidrógeno), y más preferentemente se hidroliza in vivo.

En ciertas realizaciones, R es $-C(O)R^{31}$, $C(O)O^{31}$, o $CONR^{13}R^{14}$.

cada R^{31} es independientemente una alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclo de 4-9 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene al menos 1 resto de nitrógeno básico; y

R^{13} y R^{14} independientemente son alquilo C_1-C_6 cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclo de 4-9 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene al menos 1 resto de nitrógeno básico; o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno se unen a un heterociclo de 4-9 miembros sustituido con al menos 1 amino, alquilamino C_1-C_6 , o grupo dialquilamino C_1-C_6 .

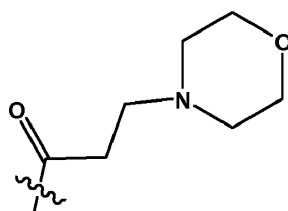
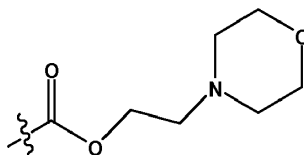
Preferentemente, R^1 es isopropilo.

En una realización preferida, el enlace del resto profármaco con el resto de la molécula activa es lo suficientemente estable como para que la vida media en suero del profármaco sea de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

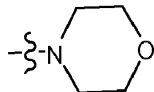
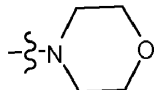
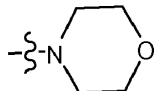
En una realización de la invención, el resto profármaco comprende una amina terciaria que tiene un pK_a cerca del pH fisiológico de 7,5. Cualquier amina que tenga un pK_a dentro de 1 unidad de 7,5 es aminas alternativas adecuadas para este propósito. La amina puede ser proporcionada por la amina de un grupo morfolino. Este rango

de pKa de 6,5 a 8,5 permite que concentraciones significativas de la amina neutra básica estén presentes en el intestino delgado ligeramente alcalino. La forma básica y neutra del profármaco de amina es lipófila y se absorbe a través de la pared del intestino delgado hacia la sangre. Después de la absorción en el torrente sanguíneo, el resto del profármaco se escinde por las esterasas que están presentes naturalmente en el suero para liberar un compuesto activo.

Ejemplos de **R** Incluir, sin limitación:



R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1			
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2			
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3			
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2			

R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
				
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			
P(O)(OH) ₂				

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

5 Cada sistema de anillo heterocíclico y heteroarilo está opcionalmente sustituido con grupos alquilo Me, -OH, amino y carboxilo.

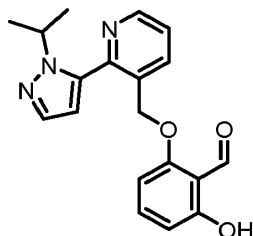
Cada heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente, 1-3, Me, -OH, amino y/o carboxilo.

10 Cada sistema de anillo heterocíclico y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más, preferentemente 1-3, Me, -OH, amino y/o carboxilo.

15 En otro aspecto, **R** comprende un enlazador escindible, en el que el término "enlazador escindible" se refiere a un enlazador que tiene una semivida in vivo corta. El desglose del enlazador Z en un compuesto libera o genera el compuesto activo. En una realización, el enlazador escindible tiene una vida media de menos de diez horas. En una realización, el enlazador escindible tiene una vida media de menos de una hora. En una realización, la vida media del enlazador escindible está entre uno y quince minutos. En una realización, el enlazador escindible tiene al menos una conexión con la estructura: C* -C (= X *) X * -C* Donde C* es un grupo metileno sustituido o no sustituido, y X * es S u O. En una realización, el enlazador escindible tiene al menos una conexión C* -C (= O) OC*. En una
20 realización, el enlazador escindible tiene al menos una conexión C* -C (= O) S-C*. En una realización, el enlazador escindible tiene al menos una conexión -C (= O) N* -C* -SO₂-N*, donde N* es -NH- o alquilamino C₁-C₆. En una realización, el enlazador escindible se hidroliza por una enzima esterasa.

25 En una realización, el enlazador es un enlazador autoinmolable, tal como el descrito en Publicación de patente de Estados Unidos 2002/0147138, concedida a Firestone; Solicitud PCT N.º US05/08161 y Publicación PCT N.º 2004/087075. En otra realización, el enlazador es un sustrato para enzimas. Ver en general Rooseboom et al., 2004, Pharmacol, Rev, 56: 53-102.

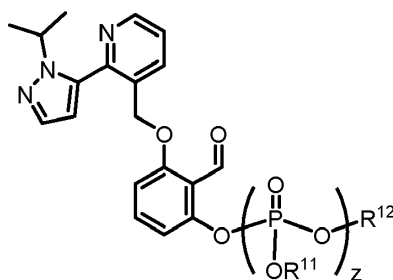
30 En ciertos aspectos de la invención, se proporcionan profármacos de un compuesto de fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otros aspectos de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R^{11} y R^{12} son seleccionados independientemente del grupo que consiste en
hidrógeno.

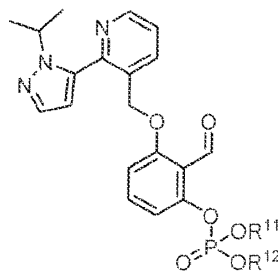
10 alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1-3 grupos arilo C_6-C_{12} , opcionalmente sustituidos;
arilo C_6-C_{12} , opcionalmente sustituido; y

15 un grupo protector; y

z es 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones, z es 1. En algunas realizaciones, z es 2. En algunas realizaciones, z es 3.

20 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (V):



(V)

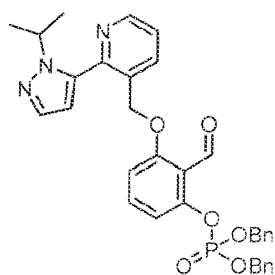
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} son independientemente alquilo C_1-C_6 . En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} se seleccionan entre metilo, etilo o propilo. En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} son metilo. En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} son etílicos. En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} son propilo. En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} son alquilo C_1-C_6 sustituido con 1-3 grupos arilo C_6-C_{12} , opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} son metilo sustituido con 1-3 grupos fenilo, opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} son metilo sustituido con un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo y nitro.

35 En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} son independientemente arilo C_6-C_{12} , opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo y nitro. En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} son fenilo sustituido con 1-3 grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo y nitro. En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} son fenilo.

40 En algunas realizaciones, R^{11} y R^{12} independientemente son grupos protectores. En algunas realizaciones, los grupos protectores se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 2-cianoetilo, 2-ciano-1,1-dimetiletilo, 2-benzamidoetilo, alilo, 4-metiltio-1-butilo, 2-(trimetilsilil) etilo, 2-(trifenilsilil) etilo, 2,2,2, -triclouroetilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 4-clorobencilo y fluorenil-9-metilo.

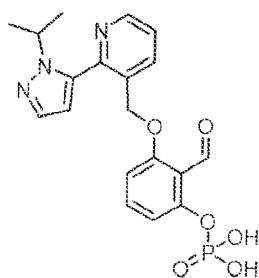
45 En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (V-A):



(V-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En un aspecto adicional, se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula (V-B)



(V-B)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **Composiciones farmacéuticas**

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables no son tóxicos, ayudan a la administración y no afectan adversamente el beneficio terapéutico del compuesto de la presente invención. Dichos excipientes pueden ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición de aerosol, un excipiente gaseoso que está 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.

35 Las composiciones descritas en el presente documento 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, disolventes acuosos o no acuosos, aceites, derivados de parafina, glicoles, etc. También se pueden agregar colorantes y agentes aromatizantes a las preparaciones, particularmente a las de administración oral. Las soluciones pueden prepararse usando agua o disolventes orgánicos fisiológicamente compatibles, como etanol, 1,2-propilenglicol, poliglicoles, dimetilsulfóxido, alcoholes 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 deshidratada y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluidos 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 memoria comprenden

uno o más de α -tocoferol, goma arábica y/o hidroxipropilcelulosa.

En una realización, la presente invención proporciona formulaciones de liberación sostenida tales como depósitos de medicamentos o parches que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. En otra realización, el parche comprende además goma arábica o hidroxipropilcelulosa por separado o en combinación, en presencia de alfa-tocoferol. Preferentemente, la hidroxipropilcelulosa tiene un MW promedio de 10,000 a 100,000. En una realización más preferida, la hidroxipropilcelulosa tiene un MW promedio de 5,000 a 50,000.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de La presente invención se pueden usar solos o en combinación con otros compuestos. Cuando se administra con otro agente, la administración conjunta puede ser de cualquier manera en que los efectos farmacológicos de ambos se manifiesten en el paciente al mismo tiempo. Por lo tanto, la administración conjunta no requiere que se utilice una única composición farmacéutica, la misma forma de dosificación o incluso la misma vía de administración para la administración tanto del compuesto de La presente invención como del otro agente o que los dos agentes se administren precisamente al mismo tiempo. Sin embargo, la administración conjunta se realizará de la manera más conveniente mediante 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 nueva composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

Compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en métodos de tratamiento

Se describe un método para aumentar la oxigenación de tejidos y/o células, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento.

Se describe un método para aumentar la afinidad al oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones descritos en el presente documento.

En aspectos de la invención, se proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en un método para tratar una afección asociada con deficiencia de oxígeno.

En aspectos adicionales de la invención, se proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en un método para tratar la deficiencia de oxígeno asociada con la anemia de células falciformes.

En aspectos adicionales de la invención, se proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en un método para tratar la enfermedad de células falciformes. En otros aspectos adicionales de la invención, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se proporcionan para su uso en un método para tratar el cáncer, un trastorno pulmonar, un derrame cerebral, enfermedad a gran altitud, una úlcera, una úlcera por presión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de enfermedad respiratoria aguda, y una herida.

Metodos de síntesis

Se describen ciertos métodos para preparar los compuestos descritos en el presente documento. Las reacciones se llevan a cabo preferentemente en un disolvente inerte adecuado que será evidente para el experto en la materia al leer esta descripción, durante un período de tiempo suficiente para asegurar una finalización sustancial de la reacción según lo observado por cromatografía de capa fina. RMN ^1H etc. Si es necesario para acelerar la reacción, la mezcla de reacción puede calentarse, como es bien sabido por el experto en la materia. Los compuestos finales e intermedios se purifican, si es necesario, mediante diversos métodos conocidos en la técnica, tales como cristalización, precipitación, cromatografía en columna y similares, como será evidente para el experto en la materia al leer esta descripción.

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

A lo largo de la aplicación, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados,

$^{\circ}\text{C}$ = grados centígrados

RT= Temperatura ambiente

min= minuto (s)

h= hora (s)

μL = Microlitro

5 ml= Mililitro

mmol= Milimol

eq= Equivalente

10 mg= Miligramo

ppm= Partes por millón

15 LC-MS= Cromatografía líquida-espectrometría de masas

HPLC= Cromatografía líquida de alto rendimiento

RMN= Resonancia magnética nuclear

20 Ph_3PBr_2 = Dibromuro de trifenilfosfina

DMF= *N,N*-Dimetilformamida

25 DCM= Diclorometano

THF= Tetrahidrofurano

DIAD= Azodicarboxilato de diisopropilo

30 DEAD= Dietil azodicarboxilato

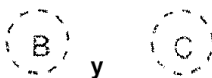
PEG= Polietilenglicol

35 $\text{H}\beta\text{CD}$ = Hidroxi-propil- β -ciclodextrina

En los siguientes Esquemas, "A" se refiere al sustituyente "A" como se describe en el presente documento,



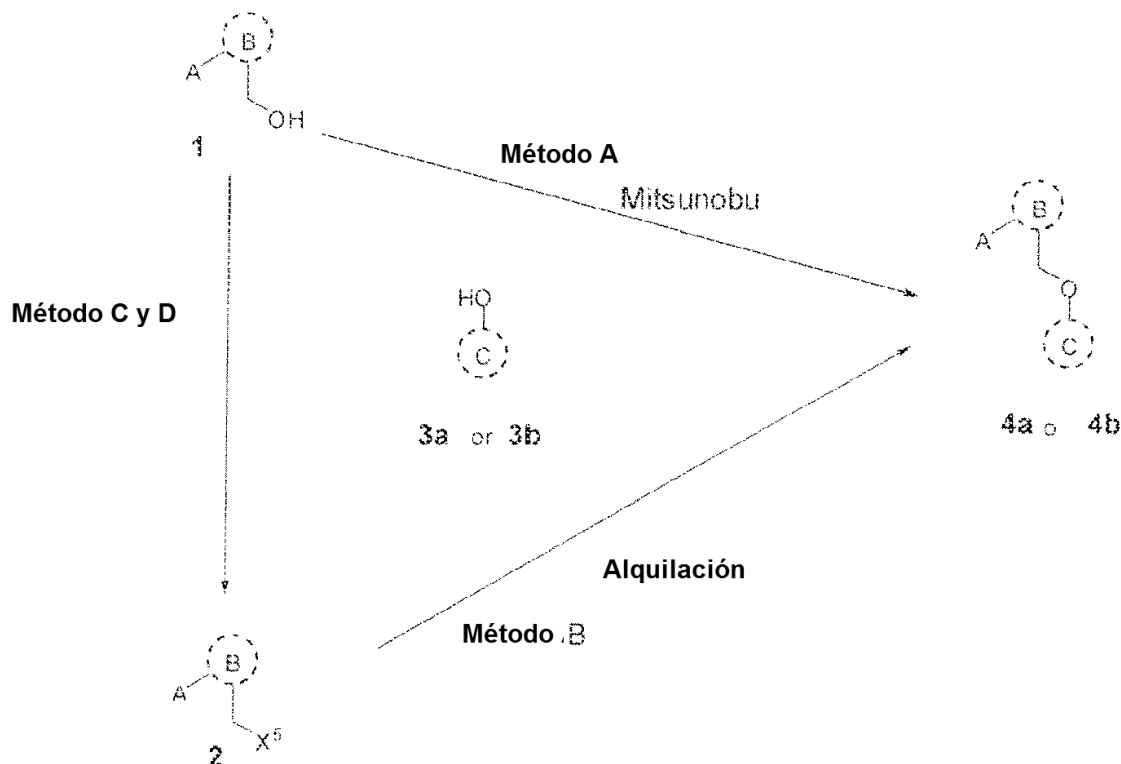
40 se refiere a miembros arilo o heteroarilo del sustituyente "A" como se describe en el presente documento,



45 refiérase a los anillos B y C como se describe en el presente documento,

50

Esquema 1



- 5 **Método general A (Esquema 1) para preparar análogos ariloxi/heteroariléter (4a/4b) a partir de alcohol de metileno sustituido (1) y derivados de hidroxil(hetero)arilaldehído (3a/3b).** Derivados de un hidroxilo (hetero) arilaldehído (3a/3b) (0,1-2 mmol) mezcla con alcohol de metileno sustituido (1) (0,8 a 1,2eq) y PPh₃ (1-1,5 eq) en THF anhidro (1-10 ml) se agitó bajo nitrógeno hasta la 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 minutos. Se dejó que el baño de enfriamiento con hielo expirara durante 90 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2-48 horas. La mezcla se agitó durante 10 min, luego se filtró a través de una capa de sílice. La sílice se lavó con acetato de etilo de 2 a 20 ml. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa o cromatografía ultrarrápida en gel de sílice.
- 10
- 15 **Método general A (Esquema 1) para preparar análogos ariloxi/heteroariléter (4a/4b) a partir de haluro de metileno sustituido (2) y derivados de hidroxil(hetero)arilaldehído (3a/3b).** Una mezcla de derivados de hidroxil(hetero)arilaldehído (3a/3b) (0,1-2 mmol, 1-4 eq.), cloruro o bromuro de de metileno sustituido (2) (1eq), y K₂CO₃ (2-5 eq.) (cantidad catalítica de NaI o Bu₄Ni también se puede agregar) en DMF o acetonitrilo (1 a 10 ml) se agitó a temperatura ambiente o se calentó a 120 °C durante 0,5-8 h en atmósfera de nitrógeno. En el ensayo A, se añadió agua a la mezcla de reacción, se recogió el producto precipitado, se lavó con agua y luego se sometió a HPLC preparativa o purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. En la preparación B (para productos que no precipitaron), HCl diluido o NH₄ acuoso se añadió Cl a 0 °C para ajustar el pH a 7, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo o diclorometano y cloruro de sodio acuoso y la capa orgánica se separó, se secó y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice automatizada utilizando una mezcla de disolventes apropiada (por ejemplo, acetato de etilo/hexanos).
- 20
- 25

- 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 (1-10 ml) se añadió SOCl₂ gota a gota (2eq a 5eq) a 0 °C o RT. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min a 6 h, o hasta que la reacción se juzgó completa (LC/MS). La mezcla de reacción se concentra a sequedad sobre un evaporador rotatorio. El residuo de cloruro crudo se suspendió en tolueno, se sonicó y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar el cloruro de metileno sustituido (2), generalmente como un sólido blanquecino, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. Como alternativa, una solución de IN acuoso, CO₂ luego se agrega para producir una solución de pH 8. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10-50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta obtener el cloruro de metileno sustituido en bruto (2a), que luego se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-100% acetato de etilo-hexanos).
- 30
- 35

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 (1-10 ml) se añadió Ph_3PBr_2 gota a gota (2eq a 5eq) a 0 °C o RT. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min a 2 h, o hasta que la reacción se juzgó completa (LC/MS). La mezcla de reacción se concentra a sequedad sobre un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por

La síntesis de los profármacos éster comienza con el ácido carboxílico libre que contiene la amina terciaria. El ácido libre se activa para la formación de éster en un disolvente aprótico y luego se hace reaccionar con un grupo de alcohol libre en presencia de una base inerte, tal como trietilamina, para proporcionar el profármaco éster. Las condiciones de activación del ácido carboxílico incluyen la formación del cloruro de ácido utilizando cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en un disolvente aprótico, opcionalmente con una cantidad catalítica de dimetilformamida, seguido de evaporación. Los ejemplos de disolventes apróticos incluyen, entre otros, cloruro de metileno, tetrahidrofurano y similares. Como alternativa, las activaciones se pueden realizar in situ utilizando reactivos como BOP (benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio hexafluorolfosfato, y similares (véase Nagy et al., 1993, Proc. Natl Acad Sci, USA 90: 6373-6376) seguido de reacción con el alcohol libre. El aislamiento de los productos éster puede verse afectado por extracción con un solvente orgánico, como acetato de etilo o cloruro de metileno, contra una solución acuosa ligeramente ácida; seguido de un tratamiento de base de la fase acuosa ácida para hacerla básica; seguido de extracción con un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o cloruro de metileno; evaporación de la capa de disolvente orgánico; y recristalización en un disolvente, tal como etanol. Opcionalmente, el disolvente puede acidificarse con un ácido, tal como HCl o ácido acético para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como alternativa, la reacción bruta se puede pasar sobre una columna de intercambio iónico que contiene grupos de ácido sulfónico en forma protonada, se lava con agua desionizada y se eluye con amoníaco acuoso; seguido por la evaporación.

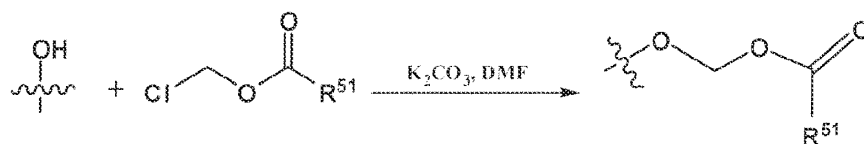
Los ácidos libres adecuados que contienen la amina terciaria están disponibles comercialmente, tales como ácido 2-(N-morfolino)-propiónico, *N,N*-dimetil-beta-alanina, y similares. Los ácidos no comerciales se pueden sintetizar de manera directa a través de procedimientos estándar de la literatura.

Los profármacos de carbonato y carbamato se pueden preparar de manera análoga, por ejemplo, los aminoalcoholes y las diaminas pueden activarse utilizando agentes activadores tales como fosgeno o carbonil diimidazol, para proporcionar carbonatos activados, que a su vez pueden reaccionar con el alcohol y/o el grupo hidroxilo fenólico en los compuestos utilizados en el presente documento para proporcionar carbonato y profármacos de carbamato.

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

Esquema 2 A continuación se proporciona un método para sintetizar una versión aciloximetil de un profármaco mediante la adaptación de un método de la referencia, Sobolev et al., 2002, J, Org, Chem, 67: 401-410,

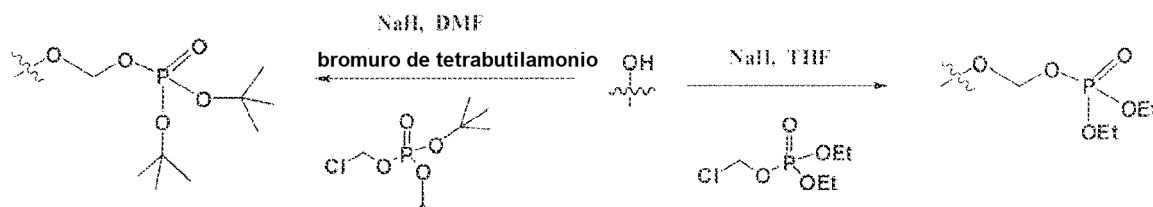
Esquema 2



donde R^{51} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$

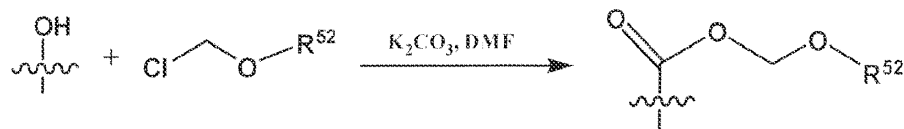
Esquema 3 a continuación se proporciona un método para sintetizar una versión de fosfonooximetil de un profármaco mediante la adaptación de un método de Mantyla et al., 2004, J, Med, Chem, 47: 188-195,

Esquema 3



Esquema 4 A continuación se proporciona un método para sintetizar una versión de aloximetilo de un profármaco,

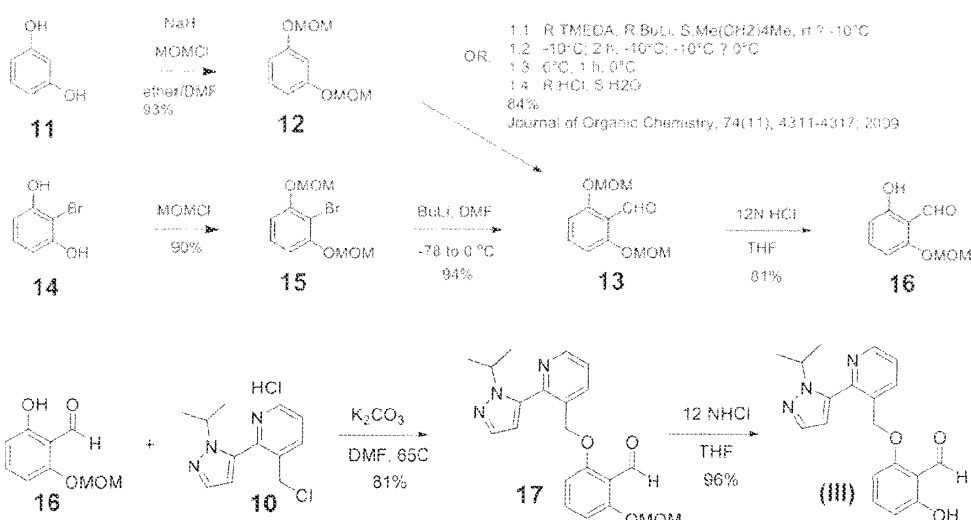
Esquema 4



donde R⁵² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo C₃-C₉, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo C₃-C₉.

El compuesto de fórmula (III) se sintetizó como se describe esquemáticamente a continuación y se elaboró posteriormente,

1.1 R: TMEDA, R: BuLi, S: THF, 2 h, -10 °C
1.2 1 h, 0 °C; 83%
Org Lett 14(10): 2518-2519, 2012

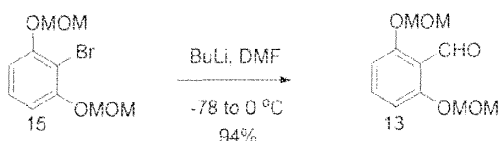


Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 15



A una solución de 2-bromobenceno-1,3-diol (5 g, 26,45 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se le añadió DIPEA (11,54 ml, 66,13 mmol) y MOMCl (4,42 ml, 58,19 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, y luego se calentó a temperatura ambiente. La solución se diluyó con DCM, se lavó con una solución sat, NaHCO₃, salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (hexanos/EtOAc = 4:1) para dar el producto deseado 15,58 g (90 %).

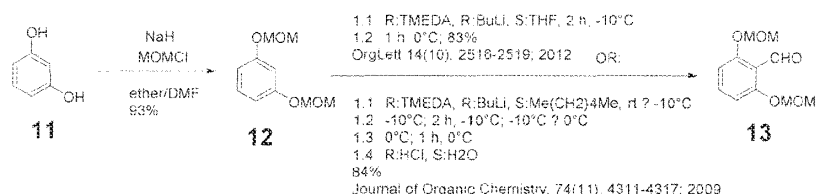
Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 13 a partir de 15



A una solución de 2-bromo-1,3-bis (metoximetoxi) benceno (15) (19,9 g, 71,8 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C se añadió BuLi (2,5 M, 31,6 mL, 79,0 mmol) gota a gota. La solución se agitó a -78 °C durante 25 min (mezcla blanca turbia resultante), luego se calentó a 0 °C y se agitó durante 25 min. La mezcla de reacción se vuelve lentamente homogénea. A la solución se le añadió DMF a 0 °C. Después de 25 minutos, la HPLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con una solución de NH₄Cl saturada (150 ml), diluido con éter (300 ml). La capa orgánica se separó. La capa se extrajo adicionalmente con éter (2 x 200 ml) y la capa orgánica se combinó, se

lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se trituró para dar 14,6 g del producto deseado. Después, el filtrado se concentró y se purificó por columna para dar 0,7 g adicionales, la masa total es de 15,3 g.

5 Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 13 a partir de resorcinol 11

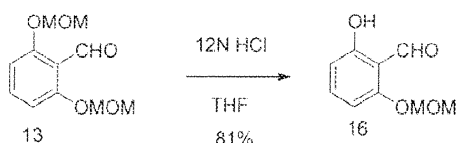


10 Un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con agitador mecánico se cargó con 0,22 moles de NaH (suspensión al 50 % en aceite mineral) en atmósfera de nitrógeno. Se lavó en NaH con 2 porciones (100 ml) de n-hexano y luego con 300 ml de éter dietílico seco; luego se agregaron 80 ml de DMF anhidro. A continuación, gota a gota se añadieron 0,09 mol de resorcinol **11**, **disuelto en** 100 ml de éter dietílico y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se agregaron lentamente 0,18 mol de MOMCl. Después de 1 h con agitación a temperatura ambiente, se agregaron 250 ml de agua y la capa orgánica se extrajo con éter dietílico. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), luego se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto **12** (rendimiento del 93 %).

20 Un matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó con 110 ml de n-hexano, 0,79 moles de BuLi y 9,4 ml de tetrametiletilendiamina (TMEDA) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a -10 °C y lentamente se añadieron 0,079 mol de éter bis-fenílico **12**. La mezcla resultante se dejó con agitación magnética a -10 °C durante 2 horas. A continuación, la temperatura se elevó a 0 °C y se agregaron gota a gota 0,067 mol de DMF. Después de 1 h, se añadió HCl acuoso hasta que el pH fue ácido; La mezcla se extrajo luego con éter etílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para dar aldehído **13** (84 %).

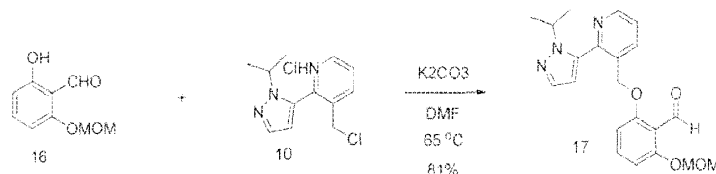
2,6-bis (metoximetoxi) benzaldehído (**13**): pf 58-59 °C (n-hexano); IR (KBr) ν : 1685 (C = O) cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,51 (s, 6H, 2 OCH₃), 5,28 (s, 4H, 2 OCH₂O), 6,84 (d, 2H, J = 8,40 Hz, H-3, H-5), 7,41 (t, 1H, J = 8,40 Hz, H-4), 10,55 (s, 1H, CHO); MS, m/e (intensidad relativa) 226 (M +, 3), 180 (4), 164 (14), 122 (2), 92 (2), 45 (100); Anal, Calc, para C₁₁H₁₄O₅: C, 58,40; H, 6,24, encontrado: C, 57,98; H, 6,20.

Ejemplo 4: La síntesis del compuesto 16



35 A una solución de 2,6-bis (metoximetoxi) benzaldehído (**13**) (15,3 g, 67,6 mmol) en THF (105 ml) (el disolvente se purgó con N₂) se añadió HCl conc. (12N, 7 ml) en N₂, luego se agitó más bajo N₂ durante 1,5 h. A la solución se le añadió salmuera (100 ml) y éter (150 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter (2 x 200 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó por columna (300 g, hexanos/ETOAc = 85:15) para dar el producto deseado **16** (9,9 g) como liquido amarillo.

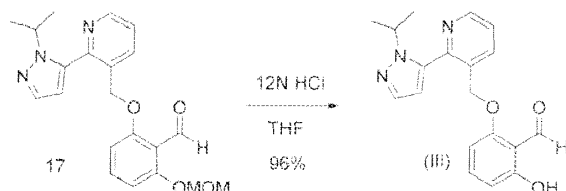
45 Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 17



50 A una solución de 2-hidroxi-6-(metoximetoxi) benzaldehído (**16**) (10,88 g, 59,72 mmol) en DMF (120 ml) (la solución de DMF se purgó con N₂ durante 10 min) se añadió K₂CO₃ (32,05 g, 231,92 mmol) y clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il) piridina (**10**) (15,78 g, 57,98 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 1,5 h, se enfrió

a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo (800 ml). Los sólidos precipitados se aislaron por filtración, se secaron y se concentraron para dar el producto deseado (**17**, 18 g).

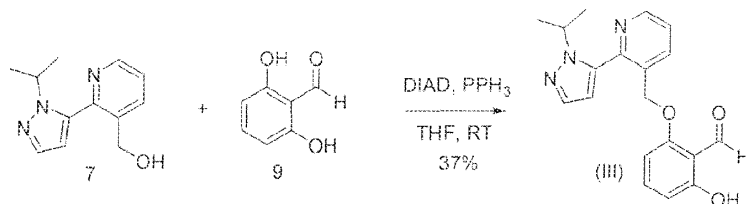
Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto (III)



A una solución de 2-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il) pirin-3-il)metoxi)-6-(metoximetoxi) benzaldehído (**17**) (18 g, 47,19 mmol) en THF (135 ml, la solución se purgó con N₂) se añadió HCl conc. (12N, 20 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h cuando la HPLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se añadió a una solución de NaHCO₃ (15 g) en agua (1,2 l), y el precipitado resultante se recogió por filtración, se secó para dar un sólido bruto, que se purificó adicionalmente mediante columna (DCM/EtOAc = 60:40) para dar un producto puro (15,3 g).

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto III (base libre) y su forma de sal HCl

La base libre del compuesto (III) (40 g) se obtuvo del acoplamiento del alcohol intermedio **7** y 2,6-dihidroxibenzaldehído **9** En condiciones de Mitsunobu. A continuación se proporciona un procedimiento:

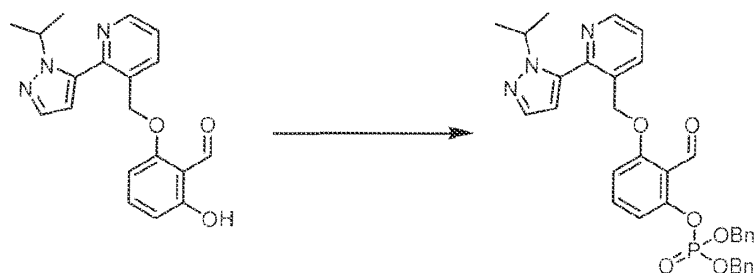


Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto (III) por acoplamiento de Mitsunobu

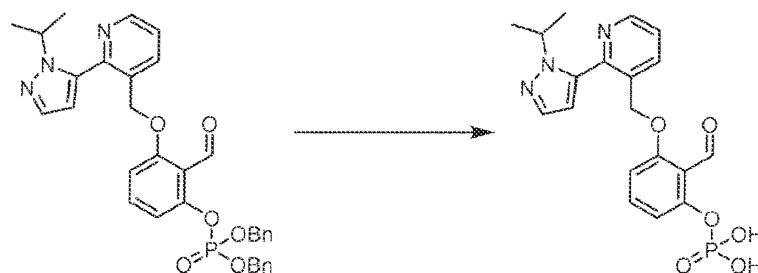
En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2000 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de [2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridin-3-il]metanol (**7**) (70 g, 322,18 mmol, 1,00 equiv, en tetrahidrofurano (1000 ml), 2,6-dihidroxibenzaldehído (**9**) (49,2 g, 356,21 mmol, 1,10 equiv) y PPh₃ (101 g, 385,07 mmol, 1,20 equiv,) se agregaron a la mezcla de reacción. Esto fue seguido por la adición de una solución de DIAD (78,1 g, 386,23 mmol, 1,20 equiv,) En tetrahidrofurano (200 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 500 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con EA: PE (1: 50-1: 3) como eluyente para producir el producto bruto. El producto crudo se recrystalizó en i-propanol/H₂O en la relación de 1/1,5. Esto produjo 40 g (37 %) de 2-hidroxi-6 -([2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-5-il] piridin-3-il] metoxi) benzaldehído como un Sólido amarillo claro. El compuesto exhibió un punto de fusión de 80-82 ° C, MS *m/z*: 338,1 [M + 1]. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,76 (d, J = 3,6Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,7Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 6,55 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,37 (d, J = 5,1Hz, 6H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,96 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,67 (sep, J = 6,7 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

En otro enfoque, se preparan lotes múltiples de base libre de Compuesto (III) en cantidades de varios gramos (20 g). La ventaja de esta ruta es el uso de 2,6-dihidroxibenzaldehído mono-protegido (**16**), lo que elimina efectivamente la posibilidad de productos secundarios de bis-alquilación. El éter mono-MOM de 2,6-dihidroxibenzaldehído (**16**) Se puede obtener a partir de dos puntos de partida, bromoresorcinol (**14**) o resorcinol (**11**) [procedimientos descritos en el Journal of Organic Chemistry, 74 (11), 4311-4317; 2009]. Todas las etapas y procedimientos se proporcionan a continuación. Debido a la presencia de un grupo aldehído fenólico, se deben tomar precauciones (es decir, llevar a cabo todas las reacciones con gas inerte, como el nitrógeno) para evitar la oxidación del grupo fenol y/o aldehído.

Ejemplo 9. Formación de profármaco monofosfato.



A una solución de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il) metoxi)benzaldehído (1,06 g, 3,13 mmol) en acetronitrilo seco se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,10 ml, 6,27 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,038 g, 0,31 mmol) y tetracloruro de carbono (1,52 ml, 15,7 mmol). La mezcla resultante se purgó con gas argón (15 minutos), se enfrió (-10 °C) y se añadió gota a gota fosfonato de dibencilo (0,73 ml, 3,3 mmol) durante 10 minutos. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con KH_2PO_4 y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (10-100% -Et () Ac/hexanos) proporcionó dibencil (2-formil-3 -((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il) piridin-3-il) metoxi) fenil) fosfato (1,2 g, 65% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,39 (s, 1H), 8,72 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,17 (ddt, $J = 7,9, 1,5, 0,7$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 1,9, 0,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 10H), 7,02 (dt, $J = 8,4, 1,0$ Hz, 1H), 6,66 (dt, $J = 8,6, 0,8$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 5,17 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,66 4,58 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). RMN ^{31}P (162 MHz, cloroformo-*d*) δ -7,09, MS (ES) para $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$: 598 (MH^+).



A una solución de (2-formil-3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il) piridin-3-il) metoxi) fenil) fosfato (0,600 g, 1,00 mmol) en MeOH (15 Se agregó Pd (10% en carbono, 50 mg). El recipiente de reacción se evacuó y luego se purgó con una atmósfera de hidrógeno tres veces. Después de 1 hora, el recipiente fue evacuado y purgado con N_2 Tres veces y se filtra sobre celita. La torta del filtro se lavó con MeOH y los filtrados combinados se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para producir 2-formil-3 -((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il) piridin-3-il) metoxi) fenil dihidrógeno fosfato (32 mg, 8%), rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,71 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,63 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 7H), ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ -6,46, MS (ES) para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$: 418 (MH^+).

Ejemplo 10. Propiedades farmacocinéticas ventajosas del profármaco monofosfato

Una sal de sodio del compuesto profármaco monofosfato (Fórmula (V-B)) se administró por vía oral a ratas en una dosis de 10 mg/kg (5 ml/kg). El vehículo administrado fue dimefilacetamida: PEG400: 30 % HpCD (5:25:70). Los resultados farmacocinéticos se tabulan a continuación y se ilustran gráficamente en la Figura 1.

Sangre

N,° de animal	T1/2 (h)	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	Cmax (uM)	AUCALL (h* ng/ml)	AUC (0-∞) (h* ng/ml)	Proporción B/P
7	12,5	8	27500	81,5	464873	668159	50,9
8	24,0	4	29700	88,0	577713	1190229	67,1
9	19,2	8	21200	62,8	411205	740923	28,3
Media	18,6	6,67	26133	77,5	484597	866437	48,7
Dakota del Sur	5,78	2,31	4412	13,1	84988	282762	19,5
%CV	31,1	34,6	16,9	16,9	17,5	32,6	39,9

Plasma

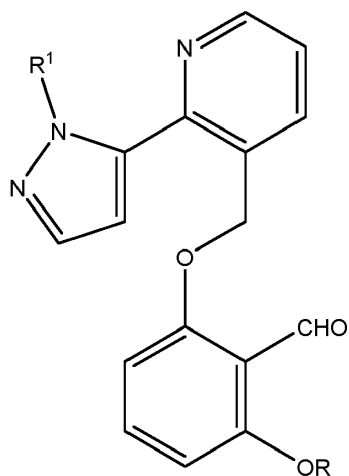
N,º de animal	T1/2 (h)	Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	Cmax (uM)	AUCALL (h* ng/ml)	AUC (0-∞) (h* ng/ml)
7	19,3	0,5	1170	3,47	11315	17405
8	26,4	1	1380	4,09	11355	22007
9	28,1	1	1920	5,69	17414	36253
Media	24,6	0,833	1490	4,42	13361	25222
Dakota del Sur	4,67	0,289	387	1,15	3510	9827
%CV	19,0	34,6	26,0	26,0	26,3	39,0

5 El profármaco monofosfato se convirtió eficientemente en compuesto de fórmula (III). A la dosis de monofosfato administrada, la Cmax de la sangre completa del compuesto de fórmula (III) fue de aproximadamente 78 uM, que es equivalente a la Cmax alcanzada después de la administración del compuesto de fórmula (III) a la misma dosis.

10 De lo anterior se apreciará que, aunque se han descrito en el presente documento realizaciones específicas de la invención con fines ilustrativos, pueden realizarse diversas modificaciones sin desviarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



5

(II)

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

en la que R es un fosfato, un difosfato, un fosfonato o un resto que contiene fosforamidato; o.

10

R es $-C(O)R^{31}$, $C(O)O^{31}$, o $CONR^{13}R^{14}$, donde cada R^{31} es independientemente una alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclo de 4-9 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene al menos 1 resto de nitrógeno básico; y

15

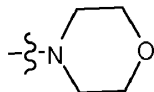
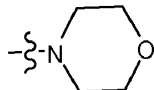
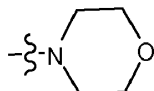
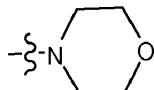
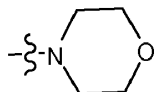
R^{13} y R^{14} independientemente son alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclo de 4-9 miembros, o un heteroarilo de 5-10 miembros, que contiene al menos 1 resto de nitrógeno básico; o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno se unen para formar un heterociclo de 4-9 miembros sustituido con al menos 1 amino, alquilamino C_1-C_6 , o grupo dialquilamino C_1-C_6 ; o

20

R es $C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$ o $C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$.

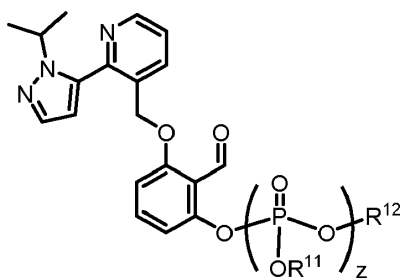
donde m, R^{34} y R^{35} se definen como se indica en la tabla a continuación:

R	m	R^{34}	R^{35}	$NR^{34}R^{35}$
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	1			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			

R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
				
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3			
C(O)O(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4			

y R¹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 3-6 átomos de flúor.

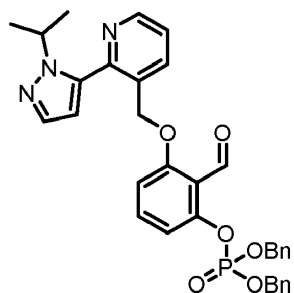
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es isopropilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (IV):



(IV)

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde
- R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno;
- 15 alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1-3 grupos arilo C₆-C₁₂, opcionalmente sustituidos; arilo C₆-C₁₂, opcionalmente sustituido; y
- un grupo protector; y
- 20 z es 1, 2 o 3.

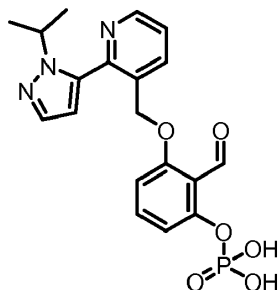
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto es de fórmula (V-A):



(V-A)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 3 de fórmula (V-B),



(V-B)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 para su uso en un método para tratar una afección asociada con deficiencia de oxígeno.

20 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 para su uso en un método para tratar cáncer, un trastorno pulmonar, un derrame cerebral, mal de altura, una úlcera, una úlcera por presión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de enfermedad respiratoria aguda o una herida.

25 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o la composición farmacéutica de la reivindicación 6 para su uso en un método para tratar la enfermedad de células falciformes.

Figura 1

