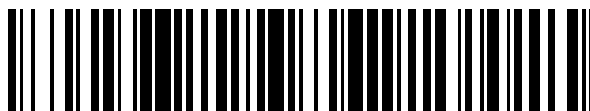


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 790 358**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2012 PCT/US2012/072183**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13102145**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2012 E 12862096 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 2797597**

54 Título: **Compuestos de heteroaril aldehído sustituido y métodos para su uso en el aumento de la oxigenación tisular**

30 Prioridad:

28.12.2011 US 201161581063 P
18.06.2012 US 201261661327 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.10.2020

73 Titular/es:

GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC. (50.0%)
181 Oyster Point Blvd.
South San Francisco, CA 94080, US y
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (50.0%)

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 790 358 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de heteroaril aldehído sustituido y métodos para su uso en el aumento de la oxigenación tisular

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a heteroaril aldehídos sustituidos y derivados de los mismos que actúan como moduladores alostéricos de la hemoglobina, a métodos y a intermedios para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los moduladores, y a dichos heteroaril aldehídos sustituidos y derivados de los mismos para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por la hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de una oxigenación tisular aumentada.

Antecedentes de la invención

15 La hemoglobina (Hb) es una proteína tetramérica de los glóbulos rojos que transporta hasta cuatro moléculas de oxígeno desde los pulmones a diversos tejidos y órganos en todo el cuerpo. La hemoglobina se une y libera oxígeno a través de cambios conformacionales, y está en el estado tenso (T) cuando no está unida a oxígeno y en el estado relajado (R) cuando está unida a oxígeno. El equilibrio entre los dos estados conformacionales está bajo regulación alostérica. Compuestos naturales tales como el 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG), los protones y el dióxido de carbono
20 estabilizan la hemoglobina en su estado desoxigenado T, mientras que el oxígeno estabiliza la hemoglobina en su estado oxigenado R. Además, se han encontrado otros estados relajados R, sin embargo, su papel en la regulación alostérica no se ha aclarado por completo.

La anemia de células falciformes es una enfermedad prevalente, en particular entre los descendientes de africanos y de países mediterráneos. La hemoglobina drepanocítica (HbS) contiene una mutación en que un ácido glutámico se reemplaza por una valina, lo que permite que el estado T se vuelva susceptible a la polimerización, proporcionando a los glóbulos rojos que contienen HbS su característica forma de hoz. Las células falciformes son, además, más rígidas que los glóbulos rojos normales, y su falta de flexibilidad puede provocar el bloqueo de los vasos sanguíneos. Se ha descubierto que determinados aldehídos sintéticos cambian el equilibrio del estado T que forma polímeros al estado R que no forma polímeros (Nnamani *et al.* Chemistry & Biodiversity Vol. 5, 2008 pág. 1762-1769) actuando como moduladores alostéricos para estabilizar el estado R a través de la formación de una base de Schiff con un grupo amino de la hemoglobina.

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

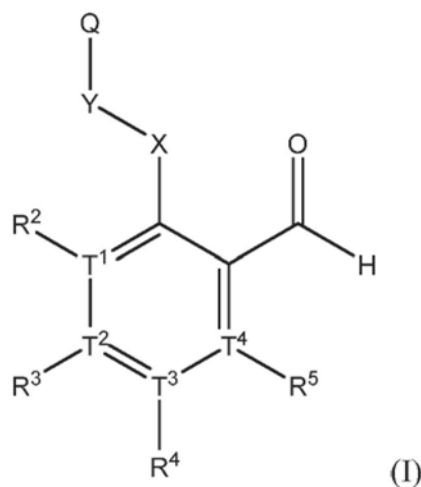
Existe la necesidad de opciones terapéuticas que puedan cambiar el equilibrio entre los estados desoxigenado y oxigenado de la Hb para tratar trastornos mediados por la Hb o por la Hb anómala, tal como HbS. Además, existe la necesidad de opciones terapéuticas para tratar trastornos que se beneficiarían de tener una Hb en el estado R con una afinidad aumentada por el oxígeno. Dichas opciones terapéuticas tendrían aplicaciones que van, por ejemplo, desde sensibilizar las células tumorales hipóxicas que son resistentes a la radioterapia o quimioterapia convencional debido a los bajos niveles de oxígeno en la célula, hasta tratar trastornos pulmonares e hipertensivos, y estimular la curación de heridas.

Heimgärtner *et al.* (Tetrahedron, 2005, 61, 643-655) describen una síntesis eficaz de (-)-swainsonina y (-)-2,8a-di-*epi*-swainsonina a partir de 2-piridinacetaldehído y 3-hidroxipiridina fácilmente disponibles. Lin *et al.* (J Med Chem, 1972, 15(6), 615-618) describen la síntesis de una serie de derivados de 3- y 5-benciloxi-2-formilpiridina tiosemicarboazona, y su actividad antineoplásica. Desideri *et al.* (Eur J Med Chem, 1991, 26, 455-460) describen la síntesis de algunas guanilhidrazonas de (3-benciloxi)-2-piridincarboxaldehído y de (3-piridiniloxi sustituido en 2)acetaldehído, y su posible actividad como inhibidores de la biosíntesis de prostanoides en suero humano. Il Hong *et al.* (J Pharm Sci, 1970, 59(11), 1637-1645) describen la síntesis de una serie de pirimidina-6-carboxaldehídos sustituidos en 5 y sus derivados, y sus propiedades inhibitorias del carcinoma ascítico de Ehrlich y del carcinoma de Ehrlich. Epszajn *et al.* (Tetrahedron, 1991, 47(9), 1697-1706) describen la síntesis y metalación de 4-cloropicolina y 2-cloroisonicotinanilidas. Gibson *et al.* (J Med Chem, 2009, 52, 4370-4379) describen el desarrollo de antagonistas del receptor B₂ altamente potentes con un peso molecular de aproximadamente 500 g/mol. Bradbury *et al.* (J Med Chem, 1993, 36, 1245-1254) describen una serie de antagonistas no peptídicos del receptor de angiotensina II. Wendt *et al.* (Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17, 5396-5399) describen la síntesis y las actividades farmacológicas de una serie de potentes antagonistas de 2-aril pirido [2,3-d] pirimidina del receptor de mGlu5. Zhu *et al.* (Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16, 3150-3155) describen las relaciones estructura-actividad de una serie de antagonistas de la proteína quinasa B/Akt basados en isoquinolina-piridina. El documento US 2004/0186077 describe análogos específicos de piridina y *N*-óxido de piridina, sales biológicamente aceptables de los mismos, compuestos relacionados, composiciones farmacéuticas relacionadas, y métodos para tratar diversos trastornos utilizando tales composiciones. El documento WO 00/75145

describe compuestos útiles para tratar la inflamación, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para inhibir/tratar enfermedades inflamatorias en un mamífero. Manna *et al.* (II Farmaco, 1996, 51(8,9), 579-587) describen la síntesis de [[3-(alquilamina)-2-hidroxipropil]-2-oximino]piridinas y 0-[3-(alquilamina)-2-hidroxipropil]metilpiridina cetona oximas, y su actividad de bloqueo de los receptores adrenérgicos β *in vitro* e *in vivo*.
 5 El compuesto de CID 54009805 de Pubchem es 4-fenilmetoxipiridina-3-carbaldehído. El documento US 4.410.537 describe compuestos de éter que se dice que tienen valor como medicamento en la atenuación de hemoglobinopatías y en la disfunción pulmonar, la protección frente a los efectos de la hipoxia y la radiosensibilización de los tumores. El documento WO 99/48490 describe compuestos que modifican alostéricamente el piruvato quinasa e inhiben o activan la actividad enzimática. El documento US 2003/0022923 describe la preparación y el uso de un aldehído orgánico
 10 protegido en donde se mejora la biodisponibilidad del aldehído terapéutico administrado por vía oral.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección asociada con la deficiencia de oxígeno
 15



en la que:

- Y es CH₂;
- X es O o CH₂;
- T¹, T², T³ y T⁴ son C o N, con la condición de que al menos uno, pero no más de uno de T¹, T², T³ y T⁴ es N;
- Q se selecciona entre el grupo que consiste en

i) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^a; en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3;

ii) arilo sustituido con uno a tres -(CH₂)_kCO₂R^d; en la que R² y R⁵ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3; y R³ y R⁴ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d, y N₃ donde z es 1, 2 o 3;

iii) arilo sin sustituir; en la que R², R³ y R⁴ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d, y N₃ donde z es 1, 2 o 3; y R⁵ está ausente o es OR^d; y

iv) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^a; en los que R², R³, R⁴ y R⁵ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3;

3;

5 cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_uOR^d, O(CH₂)_uNR^dR^d, O(CH₂)_uNR^dC(O)R^e, O(CH₂)_uNR^dC(O)₂R^e, O(CH₂)_uNR^dS(O)₂R^e, NH₂, -(CH₂)_kOC(O)R^e, -(CH₂)_kSR^d, CN, NO₂, -(CH₂)_kCO₂(alquil C₁₋₈)OH, -(CH₂)_kCO₂(alquil C₁₋₈)(heteroaril)C(O)(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kCO₂R^d, -(CH₂)_kCONR^dR^d, -(CH₂)_kNR^dC(O)R^e, -(CH₂)_kNR^dC(O)₂R^e, -(CH₂)_kC(O)R^d, -(CH₂)_kOC(O)NR^dR^d, -NR^d(CH₂)_uOR^d, NR^d(CH₂)_uN- R^dR^d, -NR^d(CH₂)_uNR^dC(O)R^e, -NR^d(CH₂)_uNR^dC(O)₂R^e, -NR^d(CH₂)_uNR^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kNR^dC(O)₂R^d, -(CH₂)_kN- R^dC(O)NR^dR^d, -(CH₂)_kS(O)R^e, -(CH₂)_kS(O)₂R^e, -(CH₂)_kNR^dS(O)₂R^e, -C(O)(CH₂)_kNR^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kC(O)NR^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kS(O)₂NR^dR^d, N₃, -(CH₂)_karilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -NR^d(CH₂)_karilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -(CH₂)_kheteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, y -NR^d(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c donde k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y u es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

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

20 cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, haloalqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquino C₂₋₈, (CH₂)_mOR^f, OC(O)R^g, SR^f, CN, NO₂, (CH₂)_mCO₂R^f, CONR^fR^f, C(O)R^f, OC(O)NR^fR^f, (CH₂)_mNR^fR^f, NR^fC(O)R^g, NR^fC(O)₂R^g, NR^fC(O)NR^fR^f, S(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^fS(O)₂R^g, S(O)₂NR^fR^f, N₃, (R^f)_mSialquilo C₁₋₈, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h, cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h, donde m se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

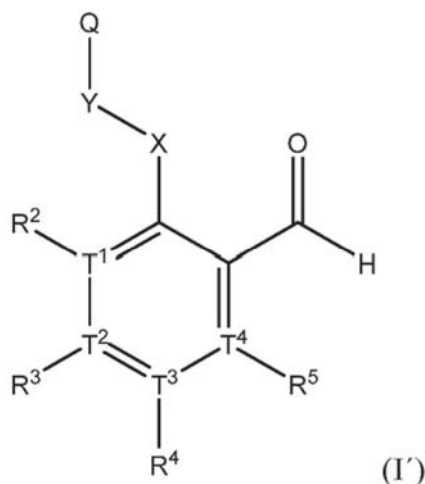
25 cada R^h se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, ORⁱ, OC(O)R, SRⁱ, NO₂, CO₂Rⁱ, CONRⁱRⁱ, C(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)₂Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ y S(O)₂NRⁱRⁱ;

30 R^d, R^f y Rⁱ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, haloalqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ y haloalquino C₂₋₈; y

R^e, R^g y R^t se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, haloalqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ y haloalquino C₂₋₈;

35 en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en anemia de células falciformes, cáncer, un trastorno pulmonar, ictus, mal de las alturas, una úlcera, una escara de decúbito, enfermedad de Alzheimer, síndrome de enfermedad respiratoria aguda y una herida.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en la que:

40 Y es CH₂;
X es O o CH₂;
T¹, T², T³ y T⁴ son C o N, con la condición de que al menos uno, pero no más de uno de T¹, T², T³ y T⁴ es N;
Q se selecciona entre el grupo que consiste en

45 i) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^a; en la que R², R³, R⁴ y R⁵ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es

1, 2 o 3;

ii) arilo sustituido con uno a tres $-(CH_2)_kCO_2R^d$; en la que

R^2 y R^5 están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, OR^d , $O(CH_2)_zOR^d$, $O(CH_2)_zNR^dR^d$, $OC(O)R^e$, SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , $CONR^dR^d$, $C(O)R^d$, $OC(O)NR^dR^d$, NR^dR^d , $NR^dC(O)R^e$, $NR^dC(O)_2R^e$, $NR^dC(O)NR^dR^d$, $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^dS(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^dR^d$ y N_3 donde z es 1, 2 o 3; y R^3 y R^4 están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b , OR^d , $O(CH_2)_zOR^d$, $O(CH_2)_zNR^dR^d$, $OC(O)R^e$, SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , $CONR^dR^d$, $C(O)R^d$, $OC(O)NR^dR^d$, NR^dR^d , $NR^dC(O)R^e$, $NR^dC(O)_2R^e$, $NR^dC(O)NR^dR^d$, $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^dS(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^dR^d$ y N_3 donde z es 1, 2 o 3;

iii) arilo sin sustituir; en la que

R^2 , R^3 y R^4 están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b , OR^d , $O(CH_2)_zOR^d$, $O(CH_2)_zNR^dR^dOC(O)R^e$, SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , $CONR^dR^d$, $C(O)R^d$, $OC(O)NR^dR^d$, NR^dR^d , $NR^dC(O)R^e$, $NR^dC(O)_2R^e$, $NR^dC(O)NR^dR^d$, $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^dS(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^dR^d$ y N_3 donde z es 1, 2 o 3; y

R^5 está ausente o es OR^d ; y

iv) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^a ; en la que

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, R^b , OR^d , $O(CH_2)_zOR^d$, $O(CH_2)_zNR^dR^d$, $OC(O)R^e$, SR^d , CN, NO_2 , CO_2R^d , $CONR^dR^d$, $C(O)R^d$, $OC(O)NR^dR^d$, NR^dR^d , $NR^dC(O)R^e$, $NR^dC(O)_2R^e$, $NR^dC(O)NR^dR^d$, $S(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^dS(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^dR^d$ y N_3 donde z es 1, 2 o 3;

cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, R^b , OR^d , $O(CH_2)_uOR^d$, $O(CH_2)_uNR^dR^d$, $O(CH_2)_uNR^dC(O)R^e$, $O(CH_2)_uNR^dC(O)_2R^e$, $O(CH_2)_uNR^dS(O)_2R^e$, NH_2 , $-(CH_2)_kOC(O)R^e$, $-(CH_2)_kSR^d$, CN, NO_2 , $-(CH_2)_kCO_2$ (alquilo C_{1-8})OH, $-(CH_2)_kCO_2$ (alquil C_{1-8})(heteroaril)C(O)(alquilo C_{1-8}), $-(CH_2)_kCO_2R^d$, $-(CH_2)_kCONR^dR^d$, $-(CH_2)_kNR^dC(O)R^e$, $-(CH_2)_kNR^dC(O)_2R^e$, $-(CH_2)_kC(O)R^d$, $-(CH_2)_kOC(O)NR^dR^d$, $NR^d(CH_2)_uOR^d$, $NR^d(CH_2)_uN-R^dR^d$, $NR^d(CH_2)_uNR^dC(O)R^e$, $NR^d(CH_2)_uNR^dC(O)_2R^e$, $NR^d(CH_2)_uNR^dS(O)_2R^e$, $-(CH_2)_kNR^dC(O)_2R^d$, $-(CH_2)_kN-R^dC(O)NR^dR^d$, $-(CH_2)_kS(O)R^e$, $-(CH_2)_kS(O)_2R^e$, $-(CH_2)_kNR^dS(O)_2R^e$, $C(O)(CH_2)_kNR^dS(O)_2R^e$, $-(CH_2)_kC(O)NR^dS(O)_2R^e$, $-(CH_2)_kS(O)_2NR^dR^d$, N_3 , $-(CH_2)_k$ arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c , $NR^d(CH_2)_k$ arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c , $-(CH_2)_k$ heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c , $-(CH_2)_k$ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c , y $NR^d(CH_2)_k$ heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c donde k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y u es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

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

cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , haloalqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , haloalquino C_{2-8} , $(CH_2)_mOR^f$, $OC(O)R^g$, SR^f , CN, NO_2 , $(CH_2)_mCO_2R^f$, $CONR^fR^f$, $C(O)R^f$, $OC(O)NR^fR^f$, $(CH_2)_mNR^fR^f$, $NR^fC(O)R^g$, $NR^fC(O)_2R^g$, $NR^fC(O)NR^fR^f$, $S(O)R^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^fS(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^fR^f$, N_3 , $(R^f)_m$ Sialquilo C_{1-8} , heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h , cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h , donde m se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

cada R^h se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , OR^i , $OC(O)R$, SR^i , NO_2 , CO_2R^i , $CONR^iR^i$, $C(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NR^iR^i , $NR^iC(O)R^t$, $NR^iC(O)_2R^t$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $S(O)R^t$, $S(O)_2R^t$, $NR^iS(O)_2R^t$ y $S(O)_2NR^iR^i$;

R^d , R^f y R^j se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , haloalqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} y haloalquino C_{2-8} ; y

R^e , R^g y R^t se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , haloalqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} y haloalquino C_{2-8} ,

y en la que, además

a) T^2 es N; R^2 y R^5 son H; R^3 está ausente; y R^4 se selecciona entre alcoxi C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} y $O(CH_2)_2$ alquilo C_{1-8} ;

b) T^2 es N; R^2 y R^4 son H; R^3 está ausente; y R^5 se selecciona entre hidroxi y alcoxi C_{1-8} ; o

c) T^4 es N; R^2 y R^3 son H; R^5 está ausente; y R^4 se selecciona entre alquilo C_{1-8} y alcoxi C_{1-8} .

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I') como se ha definido anteriormente o y tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados salvo que se especifique de otro modo.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son convencionales, a menos que se defina de otro modo: ac = acuoso; Boc = t-butilcarboxi, (Boc)₂O = dicarbonato de di-*tert*-butilo, °C = grados celsius, mCPBA = ácido m-cloroperoxisbenzoico, DCM = diclorometano (CH₂Cl₂), DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio, DIEA = diisopropiletilamina; DMF = dimetilformamida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, g = gramo, H₂ = hidrógeno; H₂O = agua; HBr = bromuro de hidrógeno; HCl = cloruro de hidrógeno, HPLC = cromatografía líquida de alta presión, h = hora, LAH = hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄); MeCN = acetonitrilo; LRMS = Espectro de masa de baja resolución; EM = Espectro de masas, m/z = relación masa a carga, MHz = Megahercio, MeOH = metanol, mM = micromolar, ml = microlitro, mg = miligramo, mM = milimolar, mmol = milimol, ml = mililitro, min = minuto, M = molar, Na₂CO₃ = carbonato sódico, ng = nanogramo, N = Normal, RMN = resonancia magnética nuclear, Pd/C = paladio sobre carbono, fi = fase inversa, sat = saturado, ta = temperatura ambiente, SEM = (2-(trimetilsilil)etoxi)metilo, TEA = trietilamina, THF = tetrahidrofurano, TFA = ácido trifluoroacético, TLC = cromatografía de capa fina, y TMS = trimetilsililo.

Debe indicarse aquí que según se usa esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", y "el/la" incluyen la referencia en plural a menos que el contexto estipule claramente otra cosa.

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

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

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

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

La expresión "moduladores alostéricos" se refiere a compuestos que se unen a la hemoglobina para modular su afinidad por el oxígeno. En un grupo de realizaciones, los moduladores alostéricos actúan estabilizando o desestabilizando una conformación particular de la hemoglobina. En un grupo de realizaciones, los moduladores estabilizan el estado relajado R. En otras realizaciones, los moduladores desestabilizan el estado tenso T. En un grupo de realizaciones, los moduladores alostéricos pueden desestabilizar una conformación mientras estabilizan otra. En algunas de dichas realizaciones, los moduladores estabilizan un estado relajado R y desestabilizan el estado tenso T. Los moduladores, además de modular la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, pueden conferir también propiedades adicionales a la hemoglobina, tal como aumentar su solubilidad. La presente divulgación no pretende limitarse al mecanismo por el cual los moduladores alostéricos interactúan con, y regulan, la hemoglobina. En un grupo de realizaciones, los moduladores alostéricos inhiben la polimerización de la HbS y la formación de células falciformes. En un grupo de realizaciones, la unión de los moduladores alostéricos proporcionados en el presente documento a la hemoglobina puede producirse a través de interacciones covalentes o no covalentes. En una realización, los moduladores alostéricos reaccionan a través de su sustituyente de aldehído con un grupo amina en una cadena lateral aminoácida de la hemoglobina para formar una base de Schiff.

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

"Ariilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático poliinsaturado, que contiene de 6 a 14 átomos de carbono, que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados entre sí o unidos covalentemente. Por tanto, la frase incluye, pero sin limitación, grupos tales como fenilo, bifenilo, antraceno, naftilo a modo de ejemplo. Los ejemplos no limitantes de grupos ariilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y 4-bifenilo.

"Enlace" cuando se usa como elemento en un grupo de Markush significa que el grupo correspondiente no existe, y los grupos de ambos lados están unidos directamente.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono y ningún heteroátomo en el anillo y que tiene un solo anillo o múltiples anillos incluyendo sistemas de anillo condensados,

punteados y espiro. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalqueno, un anillo cicloalquilo parcialmente saturado que tiene al menos un sitio de insaturación de anillo $>C=C<$. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y ciclohexenilo. "Cicloalquilo C_{u-v} " se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de u' a v' átomos de carbono como miembros del anillo. "Cicloalqueno C_{u-v} " se refiere a grupos cicloalqueno que tienen de u' a v' átomos de carbono como miembros del anillo.

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

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

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

"Halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos, tales como "haloalquilo", pretenden incluir alquilo en el que uno o más hidrógenos están sustituidos con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que varía desde uno hasta el número máximo de halógenos permitidos, por ejemplo, alquilo, $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, la expresión "haloalquilo C_{1-8} " pretende incluir difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares. Los términos "haloalqueno" y "haloalquinilo" se refieren a radicales alqueno y alquinilo que tienen uno o más átomos de halógeno. Además, el término "haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno. En un grupo de realizaciones, los grupos haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo y haloalcoxi tiene de uno a 5 o de uno a 3 átomos de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen difluorometoxi y trifluorometoxi. En un grupo de realizaciones, los átomos de halógeno de los grupos haloalqueno y haloalquinilo están unidos a las porciones alifáticas de estos grupos.

Los términos "opcional" u "opcionalmente", como se usan a lo largo de la memoria descriptiva, significa que el evento o circunstancia descrito a continuación puede suceder, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede estar presente, pero no necesariamente, y la descripción incluye situaciones donde el grupo heteroarilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones donde el grupo heteroarilo no está sustituido con el grupo alquilo.

"Oxo" se refiere al átomo divalente =O.

En cada una de las realizaciones anteriores que designan un número de átomos, por ejemplo " C_{1-8} " pretende incluir todas las realizaciones posibles que tienen un átomo menos. Los ejemplos no limitantes incluyen C_{1-4} , C_{1-5} , C_{1-6} , C_{1-7} ,

C₂₋₈, C₂₋₇, C₃₋₈, C₃₋₇ y similares.

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

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

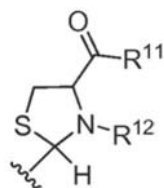
La expresión "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, ni biológicamente, o de otro modo, no deseada, e incluye un vehículo o excipiente que es aceptable para el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

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

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede retirarse selectivamente según se desee durante el transcurso de una síntesis. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3ª ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y en Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vol. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y grupos tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("Nvoc") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos donde el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tales como bencil y tritil éteres, así como alquil éteres, tetrahidropiraniil éteres, trialkilsilil éteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y alil éteres.

La expresión "grupo protector de aldehído" se refiere a cualquier grupo protector conocido usado para enmascarar la funcionalidad aldehído. Los grupos protectores de aldehído incluyen acetales y hemiacetales. Los acetales y hemiacetales pueden prepararse a partir de alcoholes C₁₋₈ o dioles C₂₋₈. el grupo protector de aldehído puede ser un acetal cíclico de cinco o seis miembros formado a partir de la condensación del aldehído con etileno o propilenglicol. Como alternativa, el grupo protector de aldehído puede ser una imina o hidroxiimina. El grupo protector de aldehído puede ser un grupo profármaco de tiazolidina o *N*-acetiltiazolidina. El grupo protector de aldehído puede ser un grupo profármaco de tiazolidina desvelado en el documento US 6.355.661. Los moduladores proporcionados en el presente

documento pueden condensarse con L-cisteína o un derivado de L-cisteína para formar el profármaco de aldehído protegido con tiazolidina correspondiente. Dicha tiazolidina puede tener la fórmula



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

La expresión "anemia de células falciformes" se refiere a enfermedades mediadas por la hemoglobina falciforme (HbS) que es el resultado de una mutación puntal única en la hemoglobina (Hb). Las anemias de células falciformes incluyen la anemia drepanocítica, la enfermedad de la hemoglobina C drepanocítica (HbSC), la talasemia beta-plus falciforme (HbS/β⁺) y talasemia beta cero falciforme (HbS/β⁰).

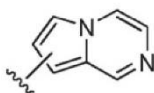
En el presente documento, la definición de "sujeto" incluye animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En algunas realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

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

Los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y variaciones gramaticales del mismo como se usan en el presente documento, incluye el retardo parcial o total, el alivio, la mitigación o la reducción de la intensidad, la progresión o el empeoramiento de uno o más síntomas asociado de un trastorno o afección, y/o el alivio, la mitigación o el impedimento de una o más causas de un trastorno o afección. Los tratamientos de acuerdo con la invención pueden aplicarse de forma preventiva, de forma profiláctica, paliativa o curativa.

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

La expresión "línea ondulada" significa el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula. Cuando la línea ondulada no se representa unida específicamente un átomo específico del anillo, el punto de unión puede ser a cualquier átomo sustituible del sustituyente. Por ejemplo, la línea ondulada en la siguiente estructura:



pretende incluir, como punto de unión, cualquiera de los seis átomos de carbono sustituibles.

50 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero se diferencian en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". "Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que existen en formas estereoisoméricas diferentes si poseen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con una sustitución asimétrica y, por tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro

asimétrico, por ejemplo, este está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuencia R- y S- de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir tanto como un enantiómero individual como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se llama una "mezcla racémica". A menos que se indique otra cosa, la descripción pretende incluir estereoisómeros individuales, así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase una discusión en el capítulo 4 de *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY*, 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992), difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros.

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

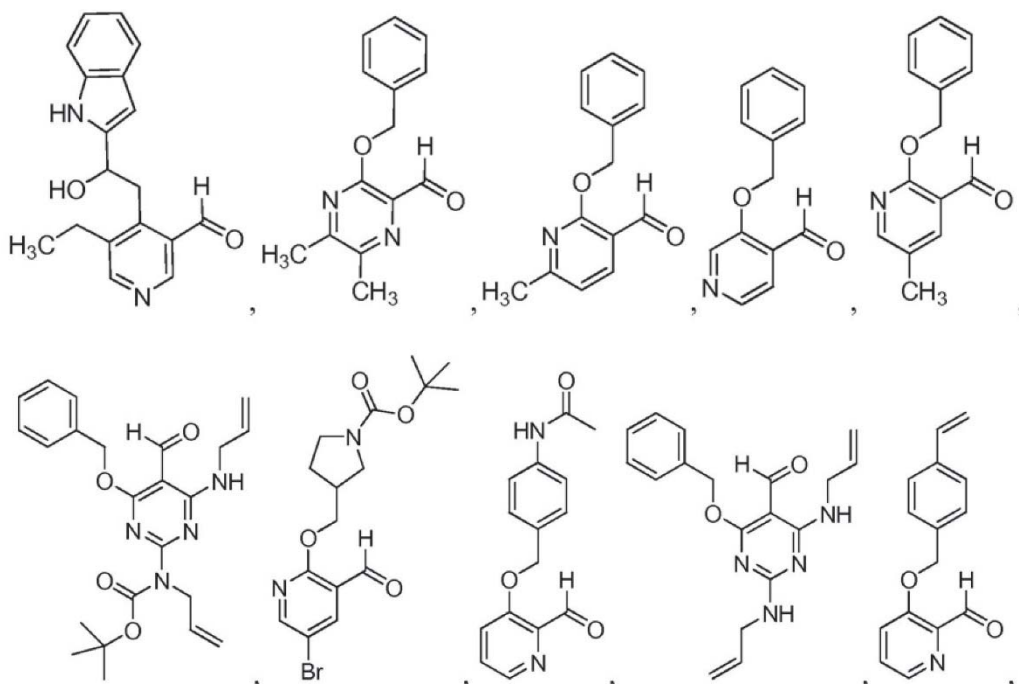
A menos que se indique otra cosa, se llega a la nomenclatura de sustituyentes que no se definen explícitamente en el presente documento nombrando la porción terminal de la funcionalidad, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "alcoxilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con alcoxi e "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con hidroxilo. Para ambos de estos sustituyentes, el punto de unión está en el grupo alquilo.

Se entiende que las definiciones y fórmulas proporcionadas en el presente documento no están destinadas a incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Dichos patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos para el técnico experto.

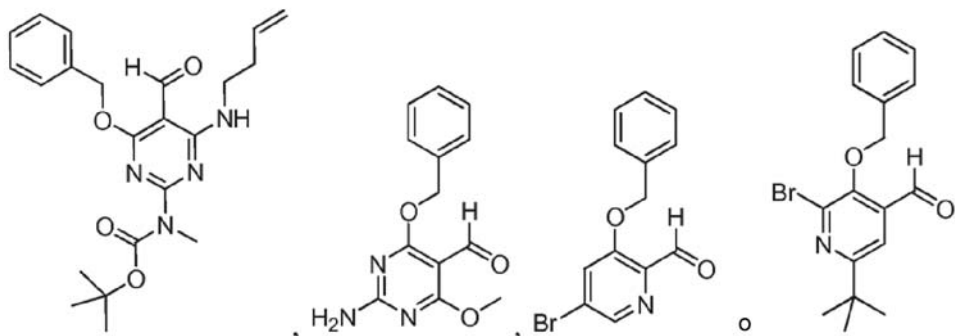
II. Moduladores de hemoglobina

En un grupo de realizaciones, z es 1 en la Fórmula (I). En otro grupo de realizaciones, z es 2. En otro grupo más de realizaciones, z es 3.

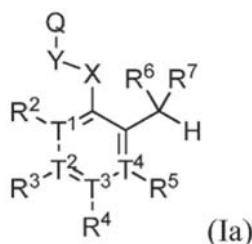
En un grupo de realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) no es



35



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



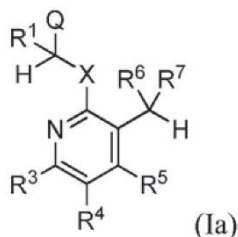
5

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como se ha definido anteriormente, en la que:

- 10 Q, Y, X, T¹, T², T³, T⁴, R², R³, R⁴, R⁵, R^b, R^d, R^e, R^f y R^g son como se han definido para la Fórmula (I) anterior; R⁶ y R⁷ forman juntos oxo;
- 15 cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, R^b, OR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^d, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d, N₃, arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c; y
- 20 cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, haloalquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, haloalquinilo C₂₋₈, (CH₂)_mOR^f, OC(O)R^g, SR^f, CN, NO₂, CO₂R^f, CONR^fR^f, C(O)R^f, OC(O)NR^fR^f, (CH₂)_mNR^fR^f, NR^fC(O)R^g, NR^fC(O)₂R^g, NR^fC(O)NR^fR^f, S(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^fS(O)₂R^g, S(O)₂NR^fR^f, y N₃ donde m se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

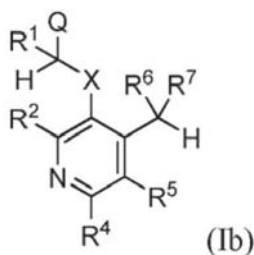
20

En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (Ia)



- 25 o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como se ha definido anteriormente.

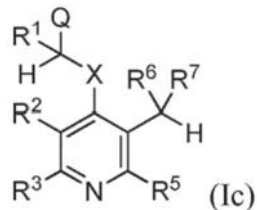
En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (Ib):



o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como se ha definido anteriormente.

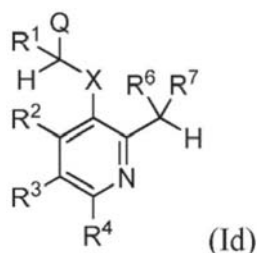
En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (Ic):

5



o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como se ha definido anteriormente.

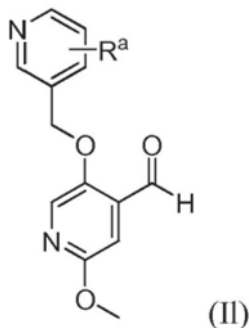
10 En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (Id):



o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como se ha definido anteriormente.

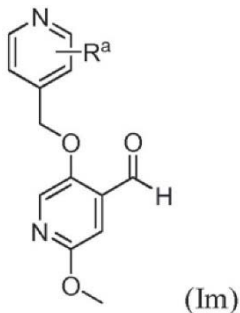
15

En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (II):



20 o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (Im):



25

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c.

30 En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es heteroarilo unido a Q en el átomo del anillo adyacente al átomo del

anillo que porta Y.

En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es heteroarilo sustituido con al menos un alquilo C₁₋₈. En un grupo de realizaciones, al menos un heteroarilo de R^a está sustituido con al menos un metilo.

5 En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es pirazolilo sustituido con al menos un alquilo C₁₋₈. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es pirazóilo sustituido con al menos un alquilo C₁₋₈. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es pirazol-5-ilo. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es 4-metil-pirazol-5-ilo.

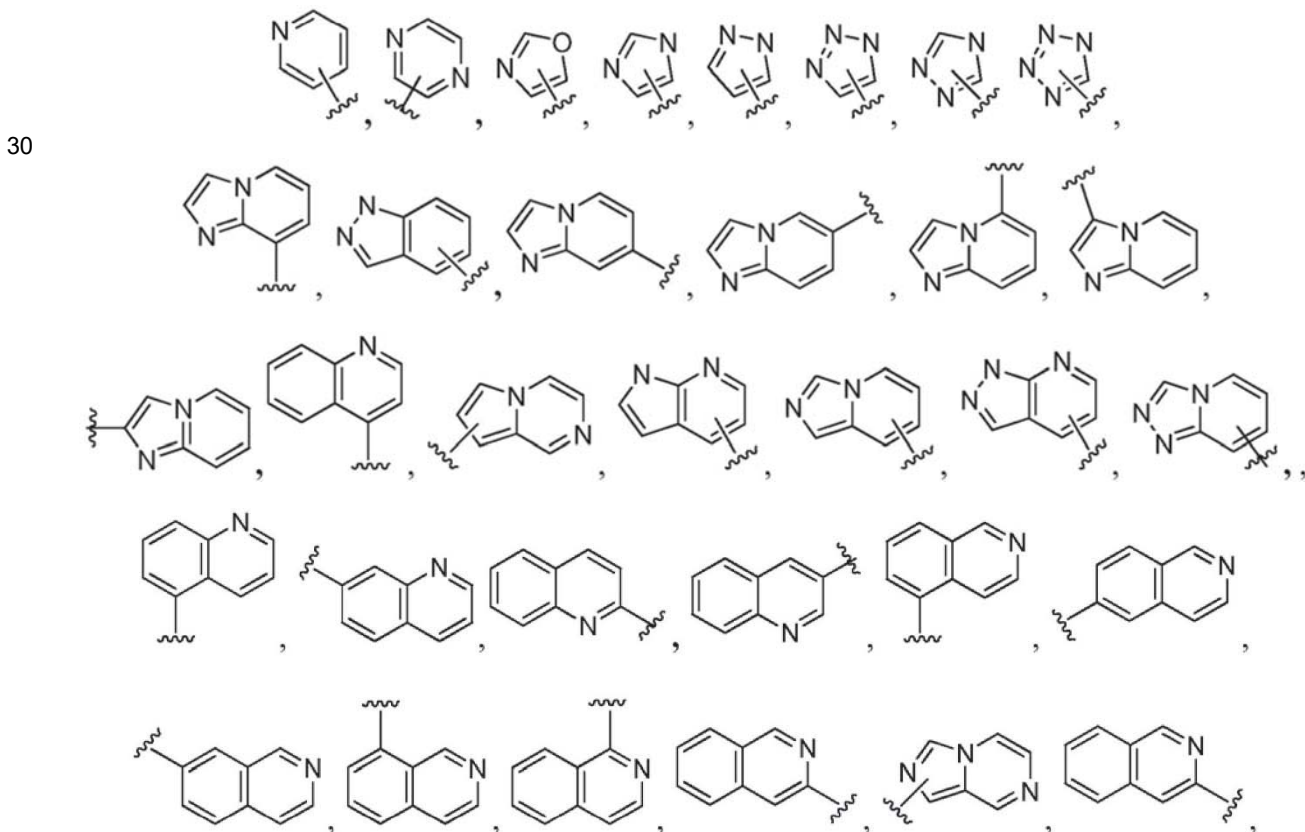
10 En un grupo de realizaciones, Q es un grupo heteroarilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^a.

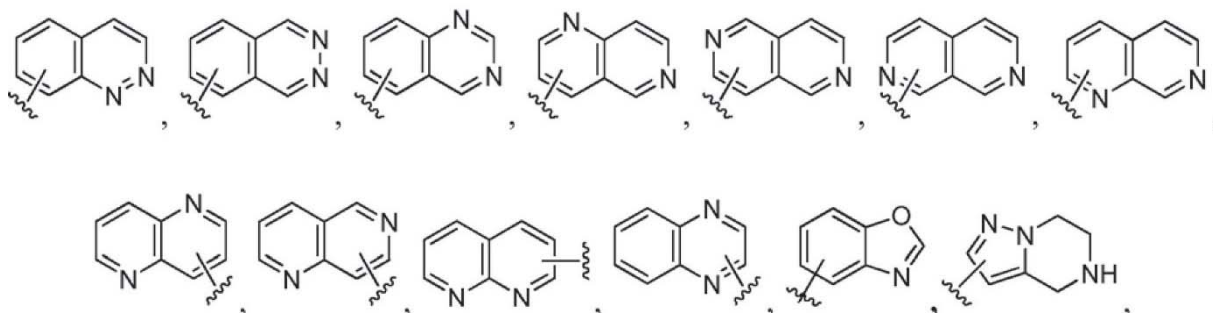
En un grupo de realizaciones, Q es un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno a tres R^a.

15 En un grupo de realizaciones, Q es un grupo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno a tres R^a.

En un grupo de realizaciones, Q es un grupo heteroarilo bicíclico sustituido con uno a tres R^a. En un grupo de realizaciones, Q es isoquinolin-4-ilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^a, en el que al menos un R^a es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es heteroarilo unido a dicho Q en el átomo del anillo adyacente al átomo del anillo que porta Y. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es heteroarilo sustituido con al menos un alquilo C₁₋₈. En un grupo de realizaciones, al menos un heteroarilo de R^a está sustituido con al menos un metilo. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es pirazolilo sustituido con al menos un alquilo C₁₋₈. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es pirazóilo sustituido con al menos un metilo. En un grupo de realizaciones, R^a es pirazol-5-ilo. En un grupo de realizaciones, R^a es 4-metil-pirazol-5-ilo.

En un grupo de realizaciones, Q se selecciona entre el grupo que consiste en

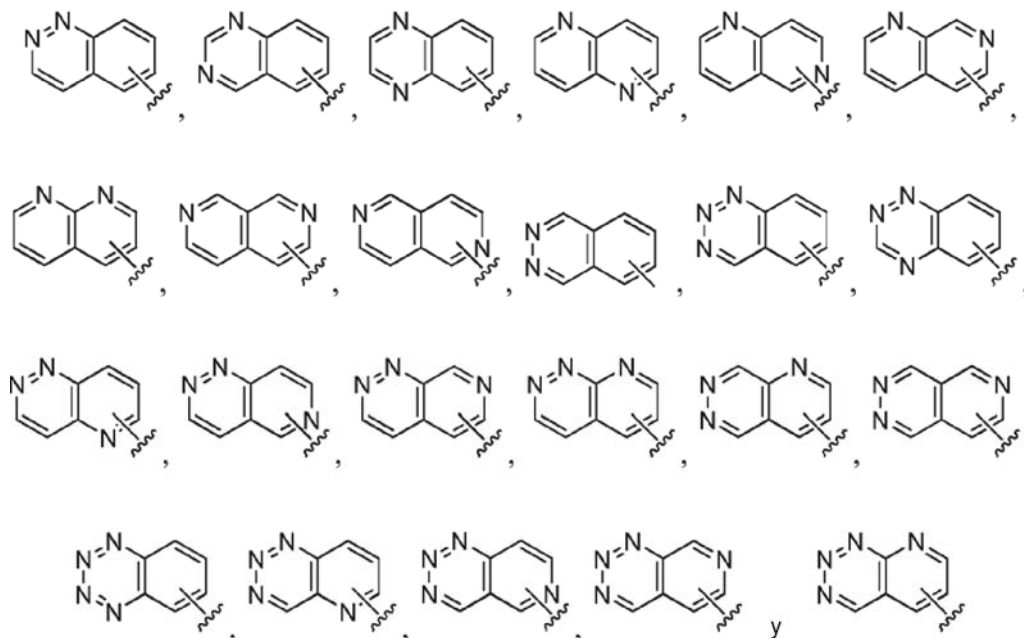




y naftaleno que contiene de dos a cuatro átomos de nitrógeno en el anillo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres R^a y en el que la línea ondulada significa el punto de unión a Y.

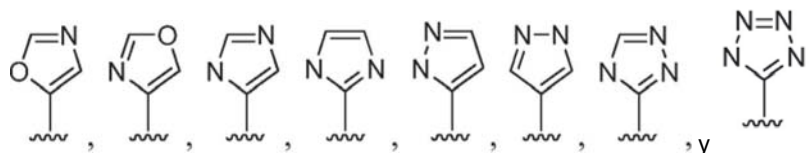
5

En un grupo de realizaciones, Q se selecciona entre el grupo que consiste en



10 en el que Q está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a.

En un grupo de realizaciones, Q se selecciona entre el grupo que consiste en



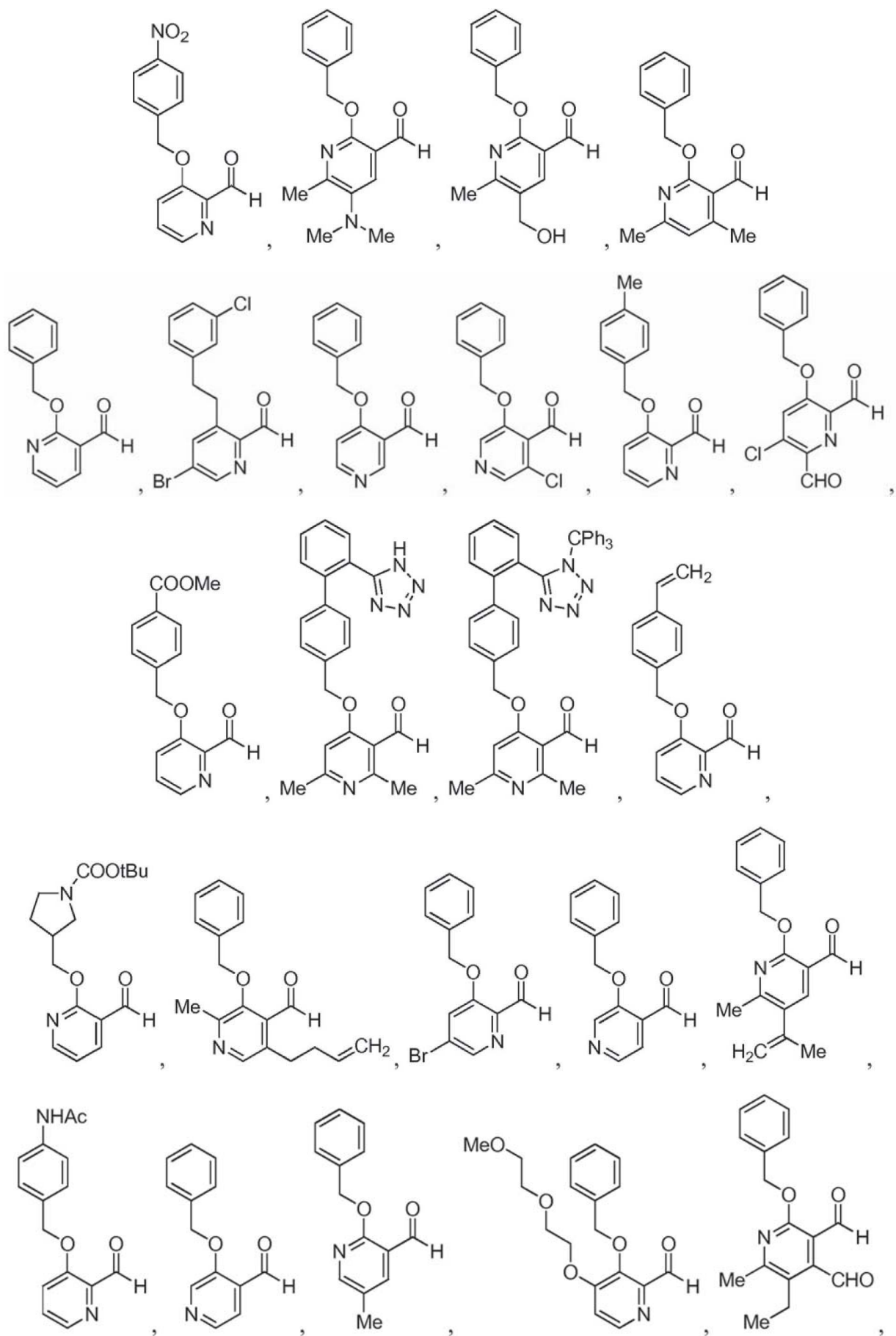
15

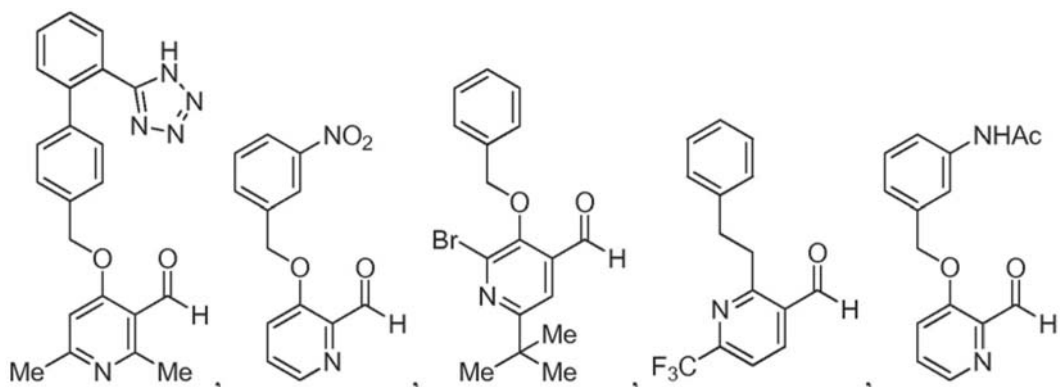
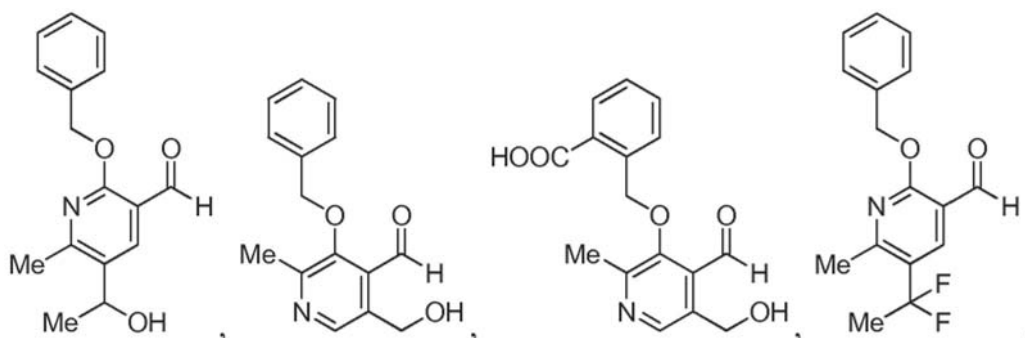
En un grupo de realizaciones, Q está sustituido con CONR^dR^d, NR^dR^d, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c. En un grupo de realizaciones, Q está sustituido con heteroarilo que tiene de uno a dos átomos de nitrógeno en el anillo.

20 En un grupo de realizaciones, Q no es piridin-2-ilo sin sustituir, piridin-3-ilo sin sustituir o piridin-4-ilo sin sustituir. En un grupo de realizaciones, Q es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno a tres R^c.

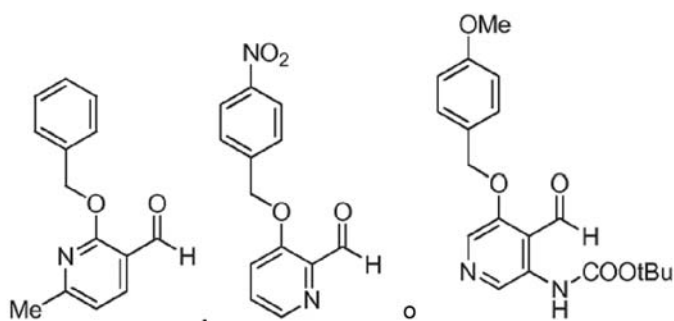
25 En un grupo de realizaciones, Q es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, dicho Q está opcionalmente sustituido con CN o CONR^dR^d.

- En un grupo de realizaciones, Q es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, dicho Q está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a, en el que al menos un R^a es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es heteroarilo unido a dicho Q en el átomo del anillo adyacente al átomo del anillo que porta Y. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es heteroarilo sustituido con al menos un alquilo C₁₋₈. En un grupo de realizaciones, al menos un heteroarilo de R^a está sustituido con al menos un metilo. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es pirazolilo sustituido con al menos un alquilo C₁₋₈. En un grupo de realizaciones, al menos un R^a es pirazóilo sustituido con al menos un metilo. En un grupo de realizaciones, R^a es pirazol-5-ilo. En un grupo de realizaciones, R^a es 4-metil-pirazol-5-ilo.
- 10 En un grupo de realizaciones, Q está sustituido con al menos un R^a seleccionado entre el grupo que consiste en -(CH₂)_kOH, -(CH₂)_kNH₂, -(CH₂)_kNH(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kNHC(O)(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)C(O)(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kNHC(O)₂(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)C(O)₂(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kNHS(O)₂(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)S(O)₂(alquilo C₁₋₈) y -(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, donde k se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es morfolino o piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo, -C(O)alquilo C₁₋₈, -C(O)₂alquilo C₁₋₈ o -S(O)₂alquilo C₁₋₈.
- 15 En un grupo de realizaciones, Q está sustituido con al menos un R^a seleccionado entre el grupo que consiste en -NR^d(CH₂)_kOH, -NR^d(CH₂)_kNH₂, -NR^d(CH₂)_kNH(alquilo C₁₋₈), -NR^d(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)(alquilo C₁₋₈), -NR^d(CH₂)_kNHC(O)(alquilo C₁₋₈), -NR^d(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)C(O)(alquilo C₁₋₈), -NR^d(CH₂)_kNHC(O)₂(alquilo C₁₋₈), -NR^d(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)C(O)₂(alquilo C₁₋₈), -NR^d(CH₂)_kNHS(O)₂(alquilo C₁₋₈), -NR^d(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)S(O)₂(alquilo C₁₋₈) y -NR^d(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, donde k se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. En algunas realizaciones, R^d es H o alquilo C₁₋₈. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es morfolino o piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo, -C(O)alquilo C₁₋₈, -C(O)₂alquilo C₁₋₈ o -S(O)₂alquilo C₁₋₈.
- 20 En un grupo de realizaciones, Q está sustituido con al menos un R^a seleccionado entre el grupo que consiste en O(CH₂)_kOH, O(CH₂)_kNH₂, O(CH₂)_kNH(alquilo C₁₋₈), O(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)(alquilo C₁₋₈), O(CH₂)_kNHC(O)(alquilo C₁₋₈), O(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)C(O)(alquilo C₁₋₈), O(CH₂)_kNHC(O)₂(alquilo C₁₋₈), O(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)C(O)₂(alquilo C₁₋₈), O(CH₂)_kNHS(O)₂(alquilo C₁₋₈), O(CH₂)_kN(alquil C₁₋₈)S(O)₂(alquilo C₁₋₈) y O(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, donde k se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es morfolino o piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo, -C(O)alquilo C₁₋₈, -C(O)₂alquilo C₁₋₈ o -S(O)₂alquilo C₁₋₈.
- 25 En un grupo de realizaciones, T¹ es C y R² es H.
- En un grupo de realizaciones, T² es C y R³ es H.
- En un grupo de realizaciones, T⁴ es C y R⁵ es H.
- 30 En un grupo de realizaciones, T³ es C y R⁴ es alcoxi C₁₋₈.
- En un grupo de realizaciones, R², R³, R⁵, cuando están presentes, son H y R⁴ es alcoxi.
- 35 En un grupo de realizaciones, R⁴ es metoxi.
- En un grupo de realizaciones, R⁴ es haloalcoxi. En un grupo de realizaciones, R⁴ es OCHF₂. En un grupo de realizaciones, R⁴ es OCF₃.
- 40 En un grupo de realizaciones, R², R³, R⁴ y R⁵, cuando están presentes, son H.
- En un grupo de realizaciones, uno de R², R³, R⁴ y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en -O(CH₂)_zOH, -O(CH₂)_zNH₂, -O(CH₂)_zNH(alquilo C₁₋₈) y -O(CH₂)_zN(alquil C₁₋₈)(alquilo C₁₋₈), donde z se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- 45 En un grupo de realizaciones, X es O.
- En un grupo de realizaciones, X es CH₂.
- 50 En un grupo de realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) no es:
- 55
- 60

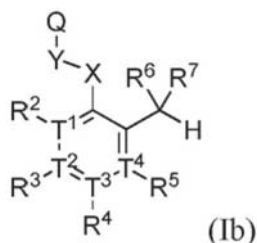




5



En otro grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula (Ib):



10

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como se ha definido anteriormente, en la que:

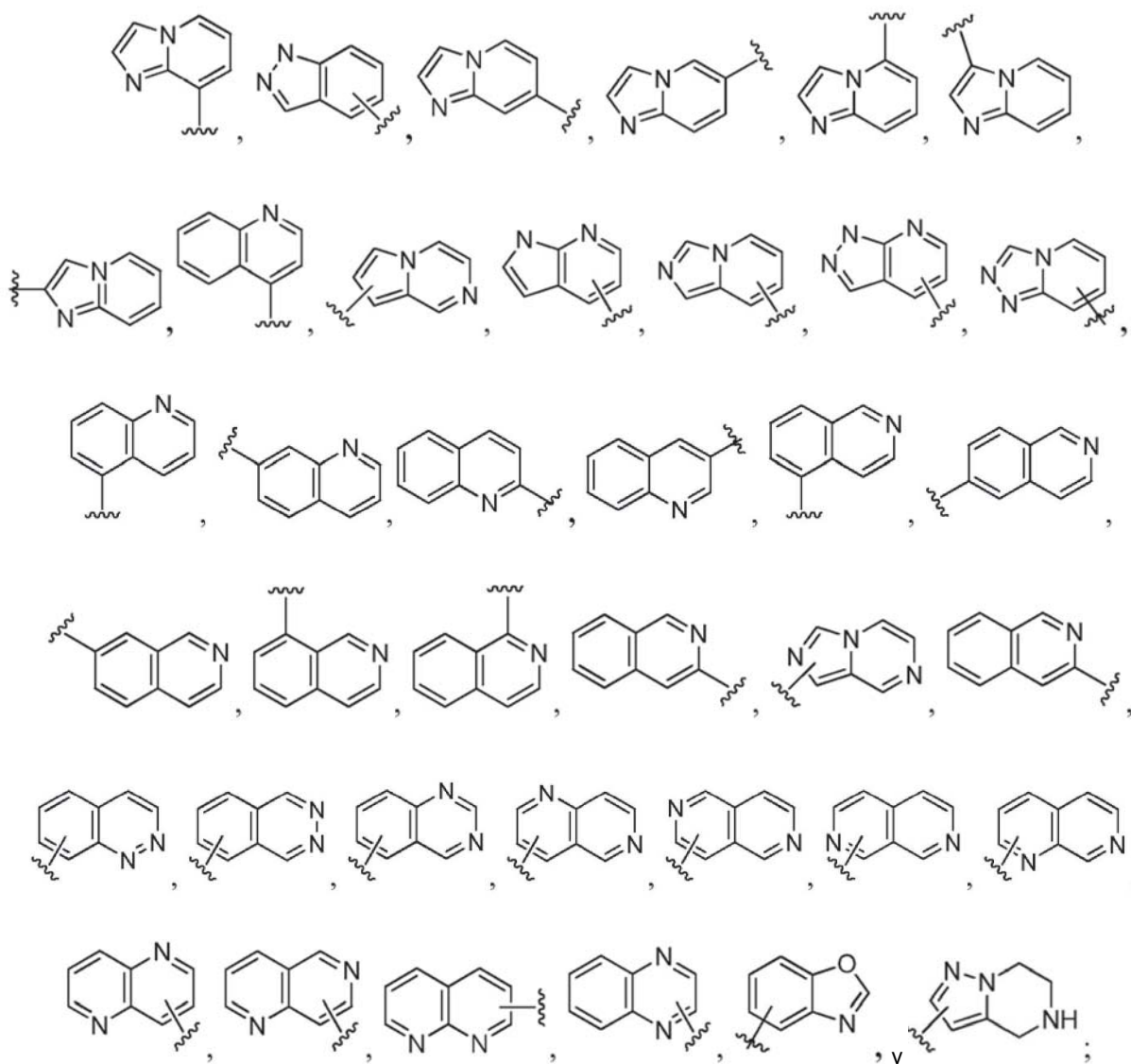
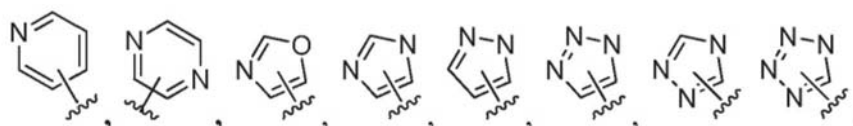
- 15 Q, Y, X, T¹, T², T³, T⁴, R², R³, R⁴, R⁵, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ y R^l son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I); y además en la que
- 16 R² y R³ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3;
- 20 R⁴ está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, donde z es 1, 2 o 3;
- R⁵ está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b y OR^d;

- R⁶ y R⁷ forman juntos oxo;
 cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, R^b, OR^d, O(CH₂)_uOR^d, O(CH₂)_uNR^dR^d, O(CH₂)_uNR^dC(O)R^e, O(CH₂)_uNR^dC(O)₂R^e, O(CH₂)_uNR^dS(O)₂R^e, NH₂, -(CH₂)_kOC(O)R^e, -(CH₂)_kSR^d, CN, NO₂, -(CH₂)_kCO₂(alquilo C₁₋₈)OH, -(CH₂)_kCO₂(alquil C₁₋₈)(heteroaril)C(O)(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kCO₂R^d, -(CH₂)_kCONR^dR^d, -(CH₂)_kNR^dC(O)R^e, -(CH₂)_kNR^dC(O)₂R^e, -(CH₂)_kC(O)R^d, -(CH₂)_kOC(O)NR^dR^d, -NR^d(CH₂)_uOR^d, -NR^d(CH₂)_uN-R^dR^d, -NR^d(CH₂)_uNR^dC(O)R^e, -NR^d(CH₂)_uNR^dC(O)₂R^e, -NR^d(CH₂)_uNR^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kNR^dC(O)R^e, -(CH₂)_kN-R^dC(O)₂R^d, -(CH₂)_kNR^dC(O)NR^dR^d, -(CH₂)_kS(O)₂R^e, -(CH₂)_kNR^dS(O)₂R^e, -C(O)(CH₂)_kN-R^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kC(O)NR^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kS(O)₂NR^dR^d, N₃, -(CH₂)_karilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -NR^d(CH₂)_karilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -(CH₂)_kheteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -NR^d(CH₂)_kheteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, y -NR^d(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c donde k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y u es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 con la condición de que cuando Q es fenilo y R⁴ es alquilo C₁₋₈ o alqueno C₂₋₈, Q está sustituido con al menos un R^a;
 con la condición de que cuando R⁵ es halo, Q está sustituido con al menos 1 R^a;
 con la condición de que cuando R⁵ es R^b, Q no es fenilo; y
 con la condición de que cuando R², R³, R⁴ y R⁵ son H y Q es fenilo, Q está sustituido con al menos un R^a seleccionado entre 4-carboxi, 3-carboxi y (3-carboxilato de alquilo C₁₋₈).
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos para el uso de la Fórmula Ib, en la que R² y R³ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, CO₂R^d, CONR^dR^d y C(O)R^d, donde z es 1, 2 o 3.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos para el uso de la Fórmula Ib, en la que al menos un z es 1. En otro grupo más de realizaciones, al menos un z es 2. En otro grupo más de realizaciones, al menos un z es 3. Ningún z es 0.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos para el uso de la Fórmula Ib, en la que T² es N; T¹, T³ y T⁴ son C; R² y R⁵ son H; R³ está ausente; y R⁴ es alcoxi C₁₋₈.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos para el uso de la Fórmula Ib, en la que T² es N; T¹, T³ y T⁴ son C; R² y R⁵ son H; R³ está ausente; y R⁵ se selecciona entre hidroxilo y alcoxi C₁₋₈.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos para el uso de la Fórmula Ib, en la que T⁴ es N; T¹, T² y T³ son C; R² y R³ son H; R⁵ está ausente; y R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos para el uso de la Fórmula Ib, en la que T¹ es N; T², T³ y T⁴ son C; R³, R⁴ y R⁵ son H; y R² está ausente.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos para el uso de la Fórmula Ib, en la que T² es N; T¹, T³ y T⁴ son C; R², R⁴ y R⁵ son H; y R³ está ausente.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos para el uso de la Fórmula Ib, en la que T³ es N; T¹, T² y T⁴ son C; R², R³ y R⁵ son H; y R⁴ está ausente.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos para el uso de la Fórmula Ib, en la que T⁴ es N; T¹, T² y T³ son C; R², R³ y R⁴ son H; y R⁵ está ausente.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos para el uso de la Fórmula Ib, en la que Q se selecciona entre un grupo imidazopiridinilo, un grupo piridopiridinilo, un grupo pirazolopiridinilo, un grupo triazolopiridinilo, un grupo pirazolopirazinilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo indazolilo, un grupo benzooxazolilo, un grupo naftiridinilo y un grupo quinoxalinilo; y en el que Q está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I'), en el que R² y R³ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, CO₂R^d, CONR^dR^d y C(O)R^d, donde z es 1, 2 o 3.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I'), en la que T² es N; R² y R⁵ son H; R³ está ausente; y R⁴ es alcoxi C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈ y O(CH₂)₂alquilo C₁₋₈.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I'), en la que T² es N; R² y R⁴ son H; R³ está ausente; y R⁵ se selecciona entre hidroxilo y alcoxi C₁₋₈.
- En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I'), en la que T⁴ es N; R² y R³ son H;

R⁵ está ausente; y R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈.

En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I'), u otro grupo de realizaciones de Fórmula (I') que se desvela en el presente documento, en la que Q se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo imidazopiridinilo, un grupo pirrolopiridinilo, un grupo pirazolopiridinilo, un grupo triazolopiridinilo, un grupo pirazolopirazinilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo indazolilo, un grupo benzooxazolilo, un grupo naftiridinilo y un grupo quinoxalinilo; y en el que Q está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a.

En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I'), u otro grupo de realizaciones de Fórmula (I') que se desvela en el presente documento, en la que Q se selecciona entre el grupo que consiste en:



y en el que Q está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a.

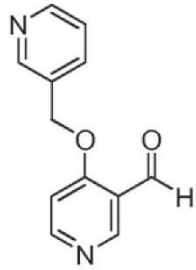
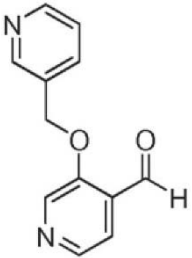
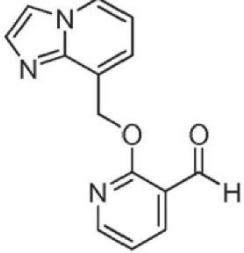
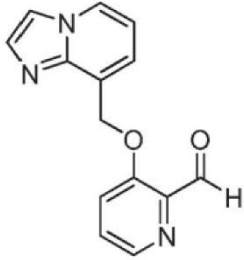
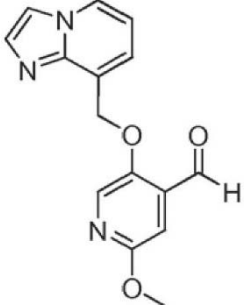
En un grupo de realizaciones, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I'), en la que al menos un z es 1. En otro grupo más de realizaciones, al menos un z es 2. En otro grupo más de realizaciones, al menos un z es 3. Ningún

z es 0.

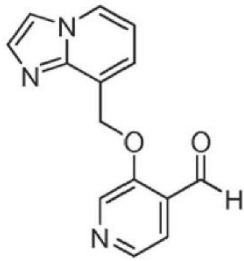
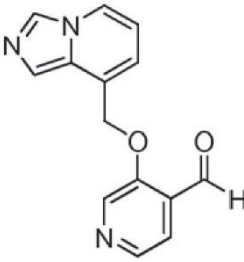
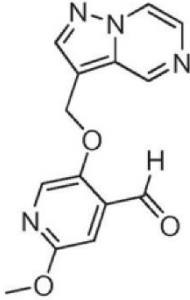
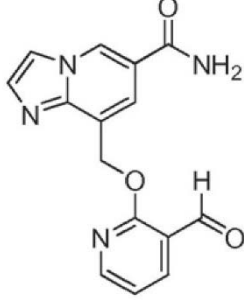
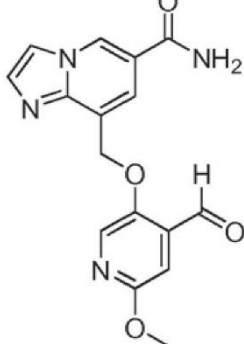
En determinadas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) y/o (I'), o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se seleccionan entre la Tabla 1 siguiente.

5

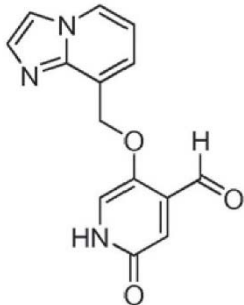
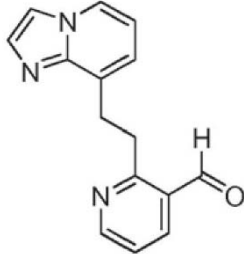
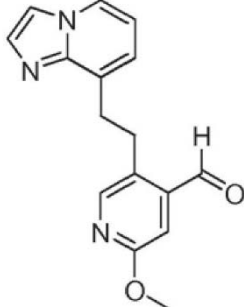
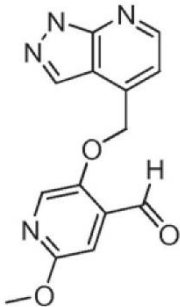
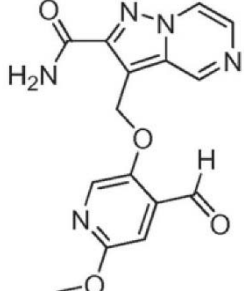
Tabla 1.

Compuesto	Estructura	Nombre
1		4-(piridin-3-ilmetoxi)nicotinaldehído
2		3-(piridin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído
3		2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)nicotinaldehído
4		3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)picolinaldehído
5		5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

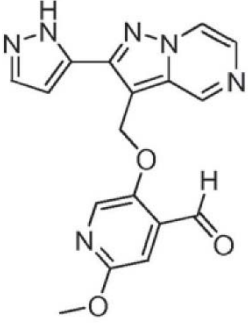
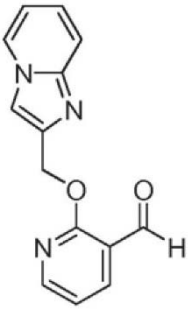
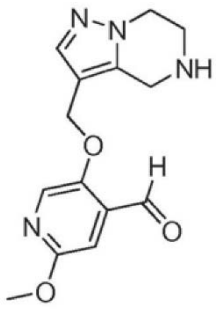
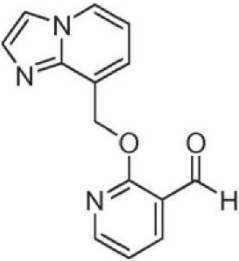
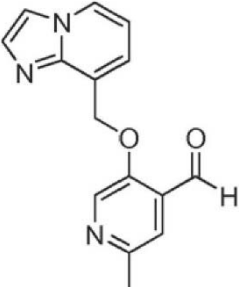
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
6		3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído
7		3-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído
8		2-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído
9		8-((3-formilpiridin-2-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
10		8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

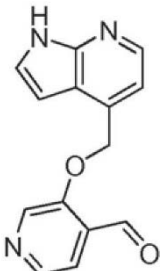
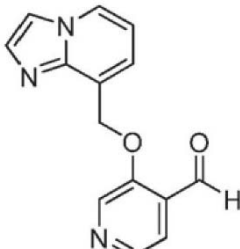
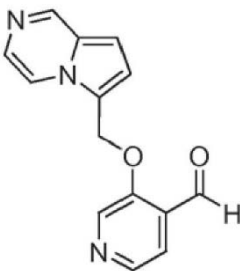
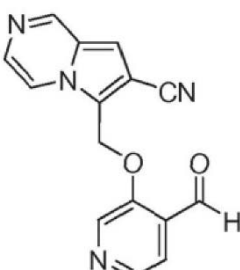
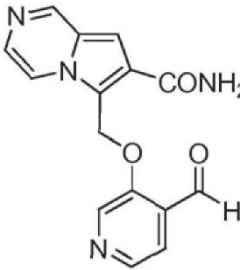
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
11		5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbaldehído
12		2-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)etil)nicotinaldehído
13		5-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)etil)-2-metoxiisonicotinaldehído
14		5-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
15		3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)pirazolo [1,5-a]pirazin-2-carboxamida

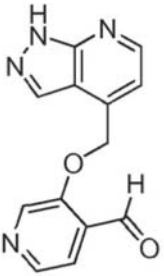
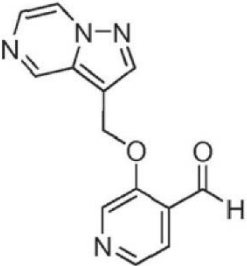
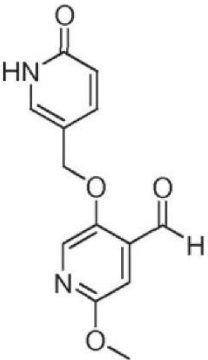
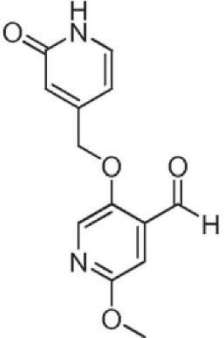
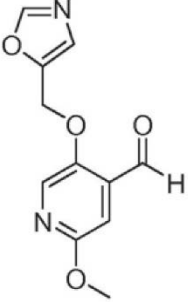
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
16		5-((2-(1H-pirazol-5-yl)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-yl)metoxy)-2-metoxiisonicotinaldehído
17		2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ylmetoxy)nicotinaldehído
18		2-metoxi-5-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-yl)metoxy)isonicotinaldehído
19		2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ylmetoxy)nicotinaldehído
20		5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ylmetoxy)-2-metilisonicotinaldehído

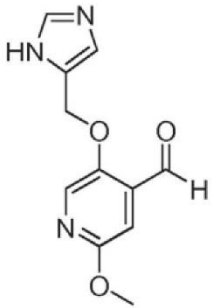
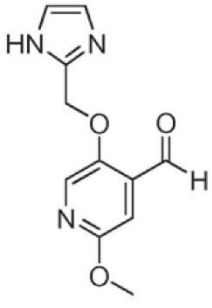
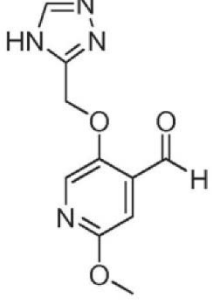
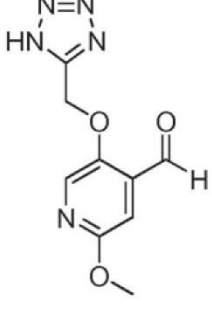
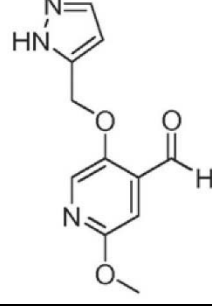
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
21		3-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído
22		3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído
23		3-(pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ilmetoxi)isonicotinaldehído
24		6-((4-formilpiridin-3-iloxi)metil)pirrolo[1,2-a]pirazin-7-carbonitrilo
25		6-((4-formilpiridin-3-iloxi)metil)pirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxamida

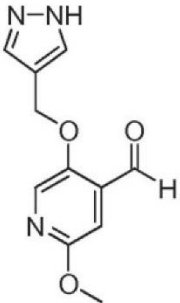
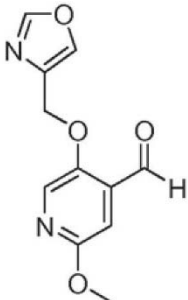
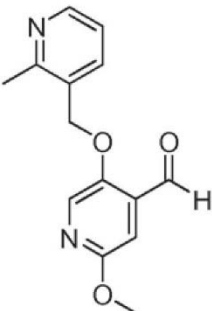
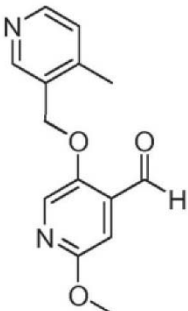
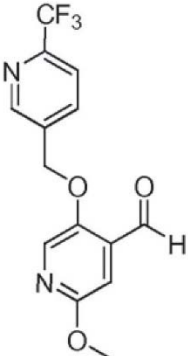
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
26		3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-yl)methoxy)isonicotinaldehído
27		3-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ylmethoxy)isonicotinaldehído
28		2-metoxi-5-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-yl)methoxy)isonicotinaldehído
29		2-metoxi-5-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-yl)methoxy)isonicotinaldehído
30		2-metoxi-5-(oxazol-5-ylmethoxy)isonicotinaldehído

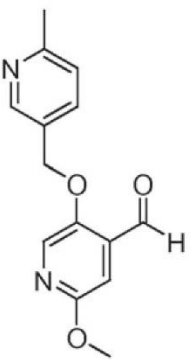
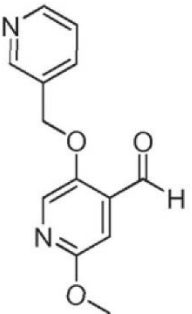
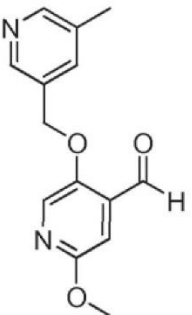
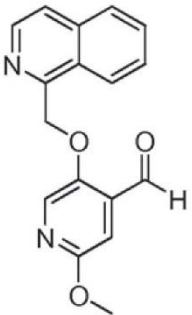
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
31		5-((1H-imidazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
32		5-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
33		5-((4H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
34		5-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
35		5-((1H-pirazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

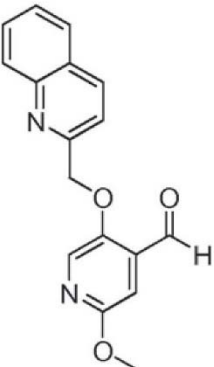
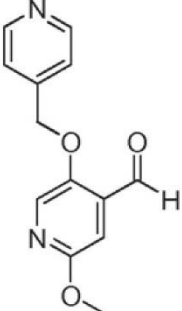
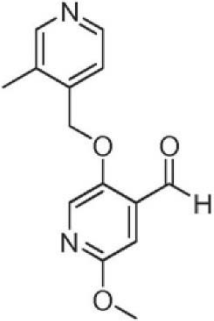
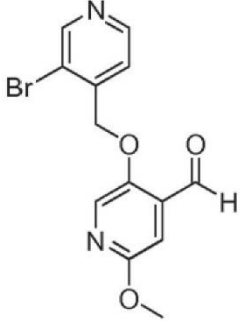
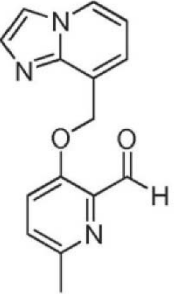
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
36		5-((1H-pirazol-4-yl)methoxy)-2-methoxyisonicotinaldehído
37		2-metoxi-5-(oxazol-4-ilmetoxi)isonicotinaldehído
38		2-metoxi-5-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
39		2-metoxi-5-((4-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
40		2-metoxi-5-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído

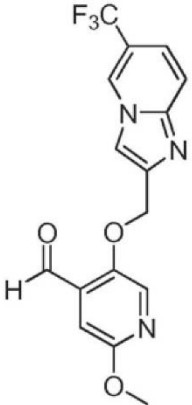
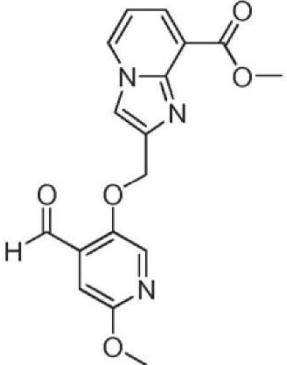
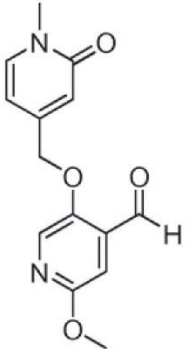
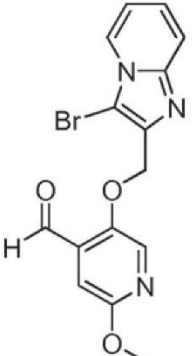
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
41		2-metoxi-5-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
42		2-metoxi-5-(piridin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído
43		2-metoxi-5-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
44		5-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

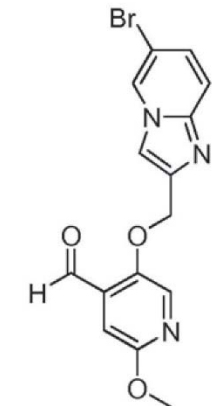
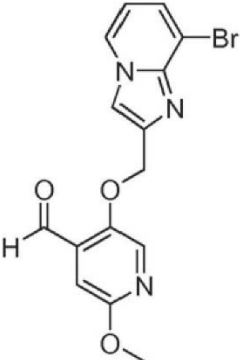
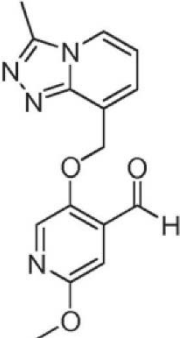
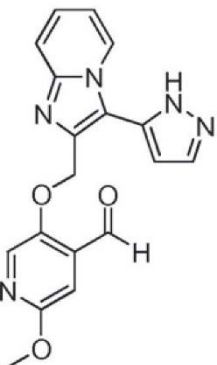
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
45		2-metoxi-5-(quinolin-2-ilmetoxi)isonicotinaldehído
46		2-metoxi-5-(piridin-4-ilmetoxi)isonicotinaldehído
47		2-metoxi-5-((3-metilpiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído
48		5-((3-bromopiridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
49		3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído

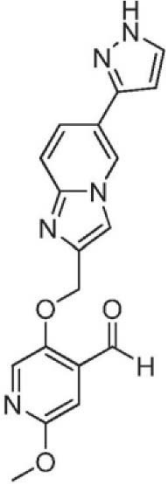
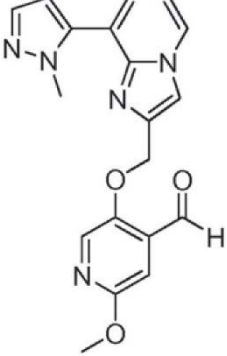
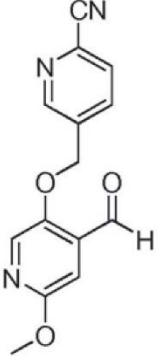
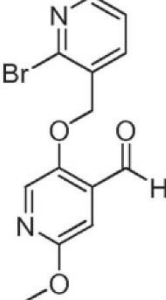
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
52		2-metoxi-5-((6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)isonicotinaldehído
53		2-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxilato de metilo
54		2-metoxi-5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído
55		5-((3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

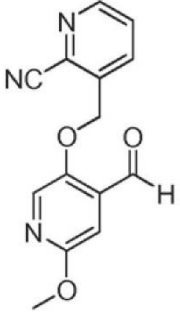
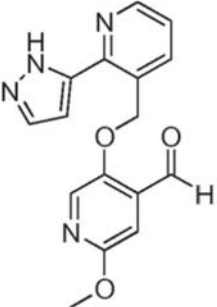
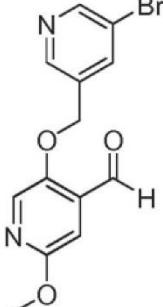
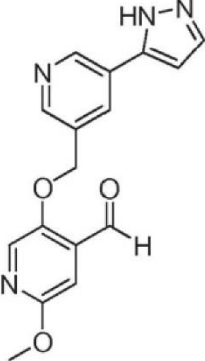
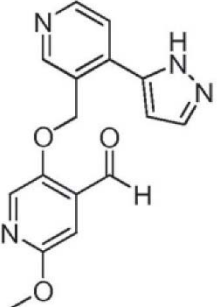
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
56		5-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
57		5-((8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
58		2-metoxi-5-((3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)metoxi)isonicotinaldehído
59		5-((3-(1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

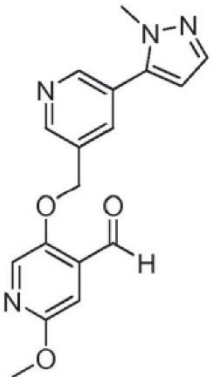
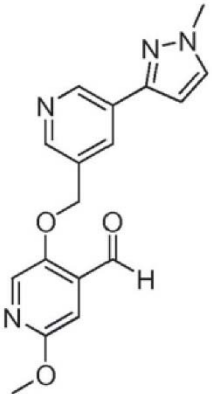
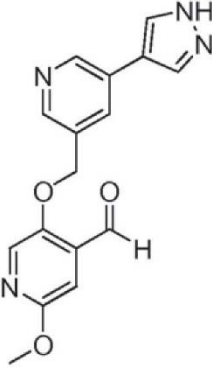
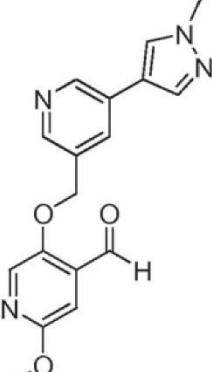
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
60		5-((6-(1 H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a] piridin-2-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
61		2-metoxi-5-((8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)isonicotinaldehído
62		5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo
63		5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

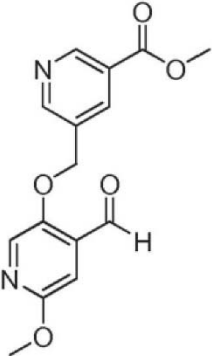
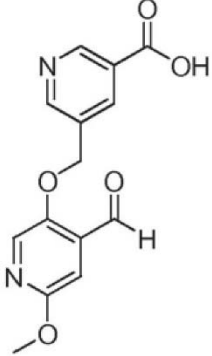
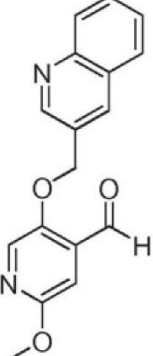
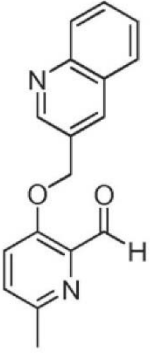
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
64		3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo
65		5-((2-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
66		5-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
70		5-((5-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
71		5-((4-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

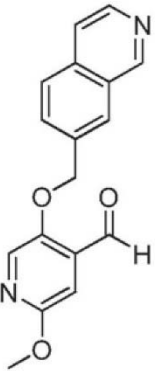
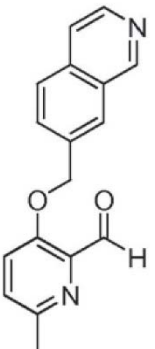
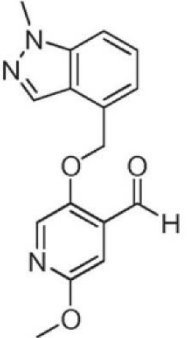
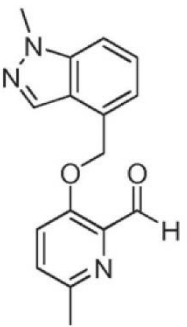
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
74		2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
75		2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
76		5-((5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
77		2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído

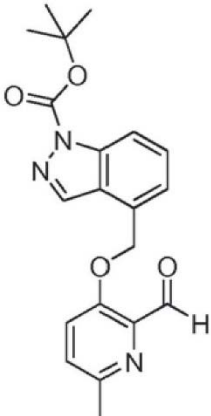
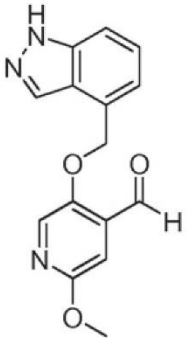
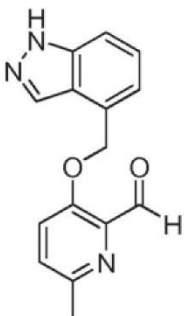
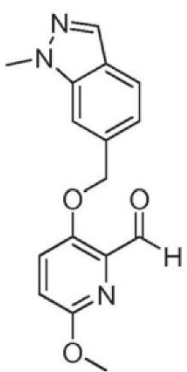
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
78		5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinato de metilo
79		ácido 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotínico
80		2-metoxi-5-(quinolin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído
81		6-metil-3-(quinolin-3-ilmetoxi)picolinaldehído

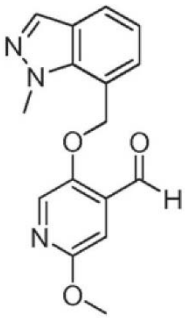
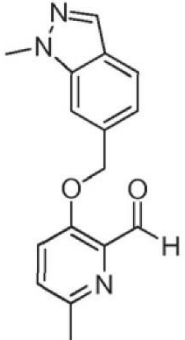
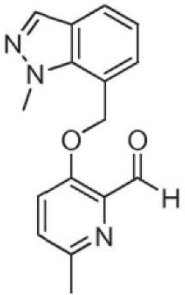
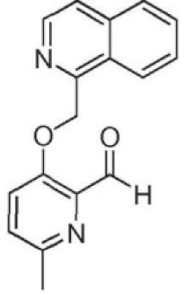
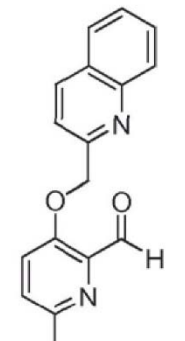
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
82		5-(isoquinolin-7-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
83		3-(isoquinolin-7-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído
84		2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi) isonicotinaldehído
85		6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi) picolinaldehído

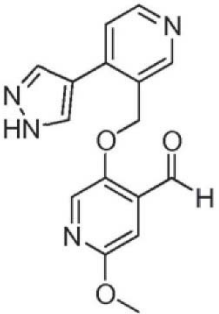
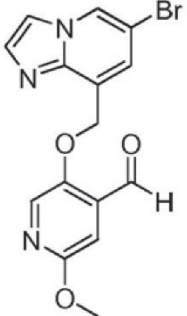
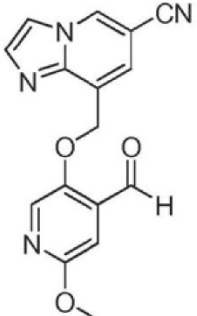
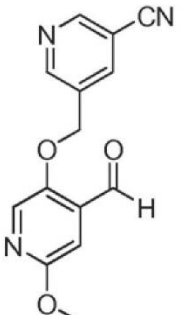
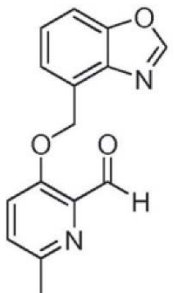
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
86		4-((2-formil-6-metilpiridin-3-iloxi)metil)-1H-indazol-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
87		5-((1H-indazol-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
88		3-((1H-indazol-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído
89		6-metoxi-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)picolinaldehído

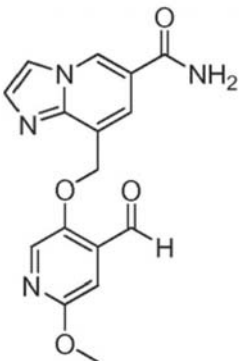
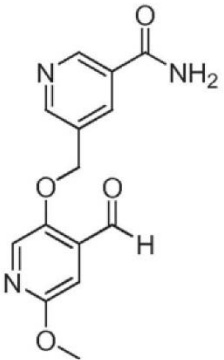
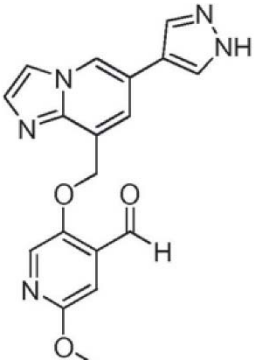
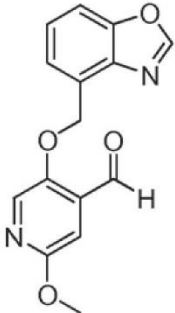
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
90		2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi) isonicotinaldehído
91		6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi) picolinaldehído
92		6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi) picolinaldehído
93		3-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído
94		6-metil-3-(quinolin-2-ilmetoxi)picolinaldehído

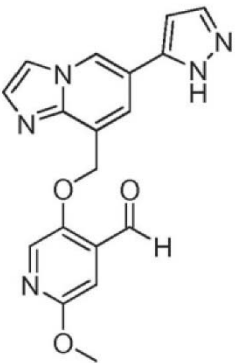
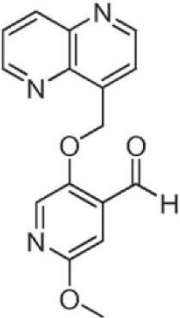
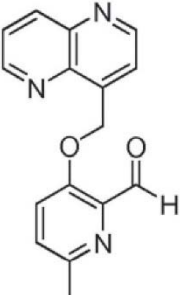
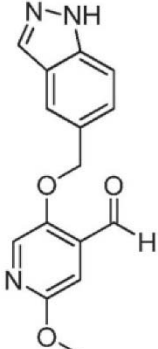
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
95		5-((4-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
96		5-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
97		8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo [1,2-a]piridin-6-carbonitrilo
98		5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil) nicotinonitrilo
99		3-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído

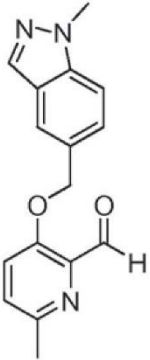
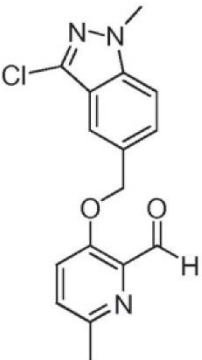
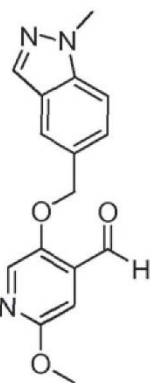
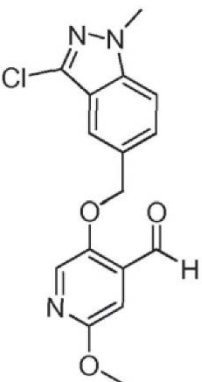
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
100		8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo [1,2-a]piridin-6-carboxamida
101		5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil) nicotinamida
102		5-((6-(1 H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a] piridin-8-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
103		5-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

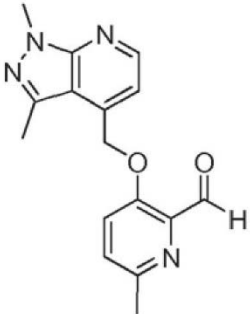
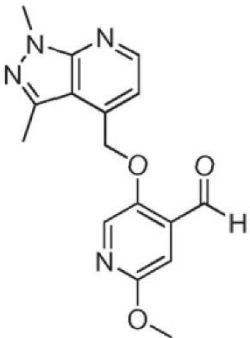
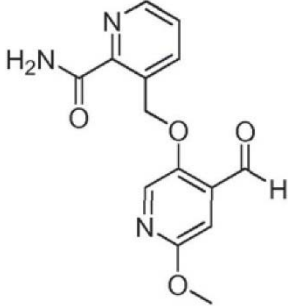
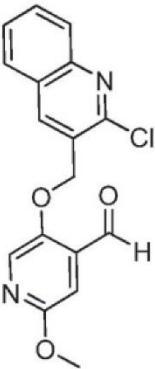
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
104		5-((6-(1 H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a] piridin-8-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
105		5-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
106		3-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído
107		5-((1H-indazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

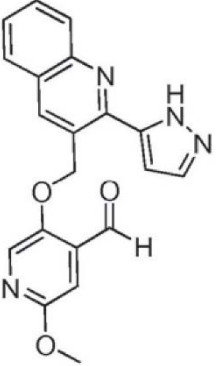
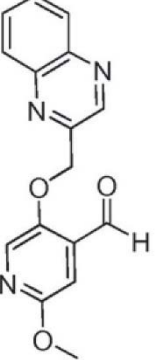
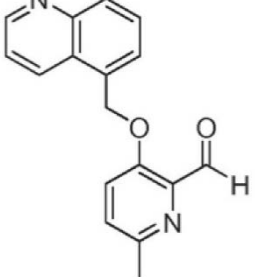
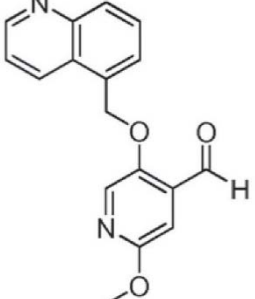
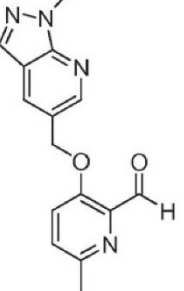
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
108		6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi) picolinaldehído
109		3-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído
110		2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi) isonicotinaldehído
111		5-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

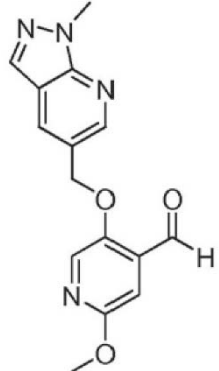
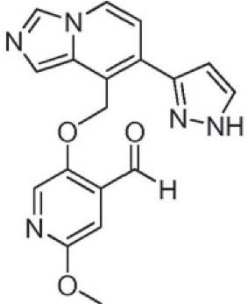
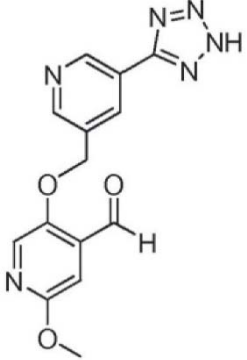
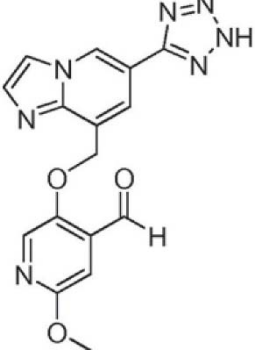
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
113		3-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) metoxi)-6-metilpicolinaldehído
114		5-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
115		3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil) picolinamida
116		5-((2-cloroquinolin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

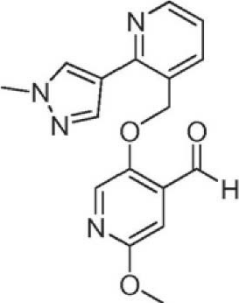
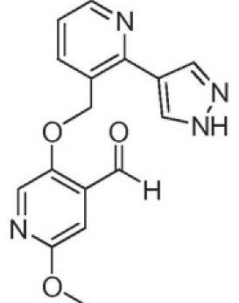
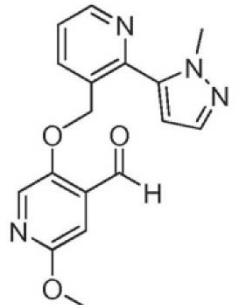
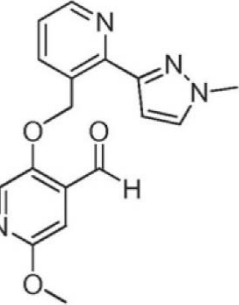
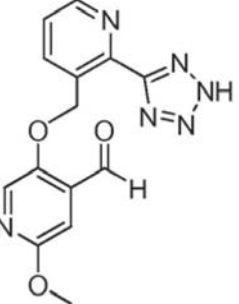
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
117		5-((2-(1H-pirazol-5-yl)quinolin-3-yl)methoxy)-2-metoxiisonicotinaldehído
118		2-metoxi-5-(quinoxalin-2-ilmetoxi)isonicotinaldehído
119		6-metil-3-(quinolin-5-ilmetoxi)picolinaldehído
120		2-metoxi-5-(quinolin-5-ilmetoxi)isonicotinaldehído
121		6-metil-3-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metoxi)picolinaldehído

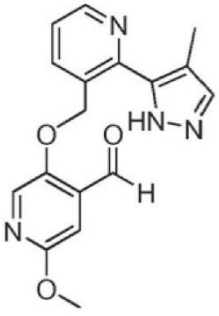
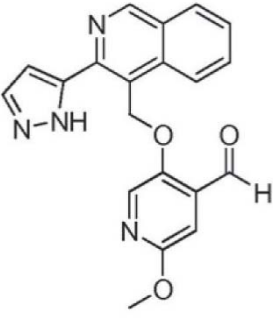
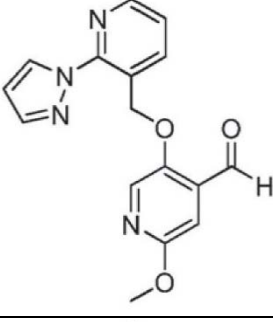
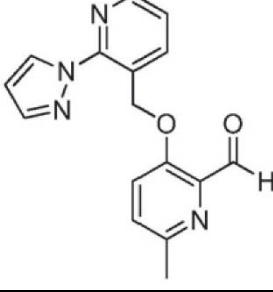
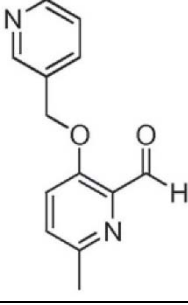
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
122		2-metoxi-5-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metoxi)isonicotinaldehído
123		5-((7-(1H-pirazol-3-il)imidazo [1,5-a]piridin-8-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
124		5-((5-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
125		5-((6-(2H-tetrazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

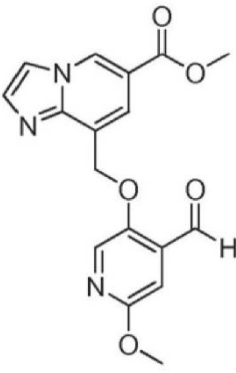
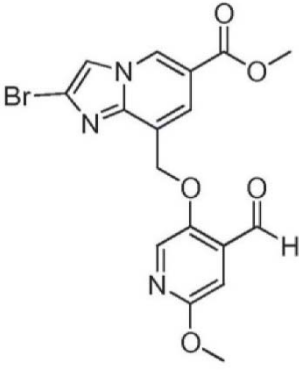
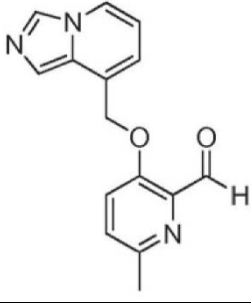
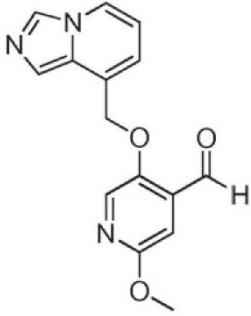
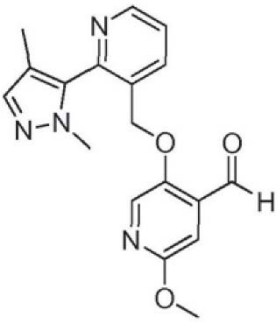
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
127		2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
128		5-((2-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
129		2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
130		2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
131		5-((2-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

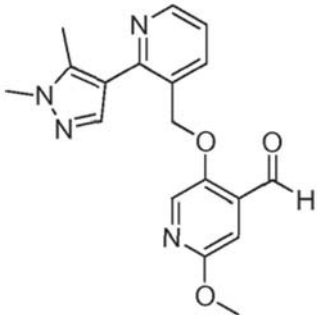
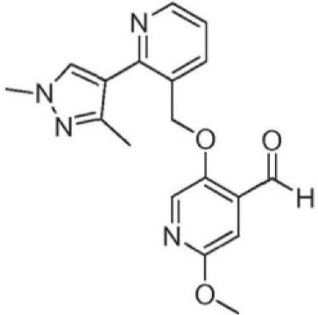
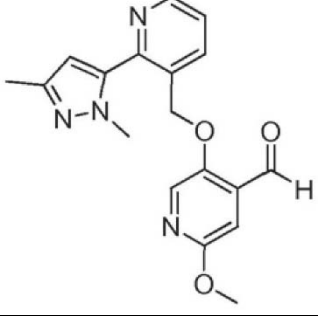
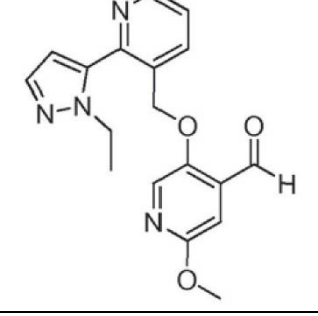
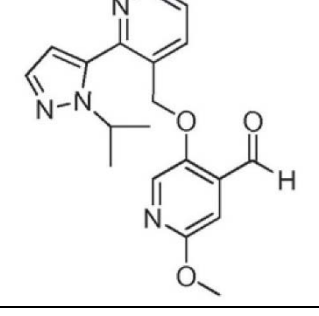
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
132		2-metoxi-5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
133		5-((3-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
134		5-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
135		3-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído
136		6-metil-3-(piridin-3-ilmetoxi)picolinaldehído

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
137		8-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo
138		2-bromo-8-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo
139		3-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído
140		5-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
142		5-(((2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
143		5-((2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
147		5-((2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
148		5-((2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
149		5-((2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
150		5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

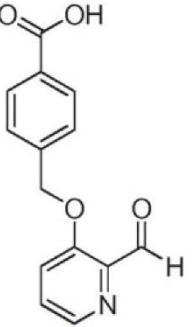
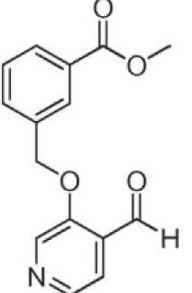
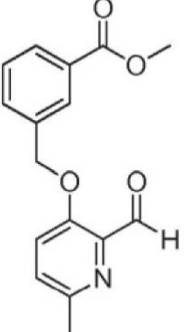
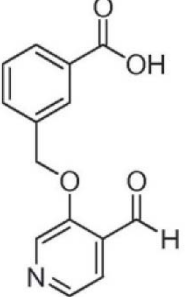
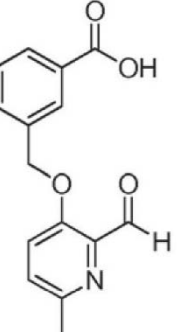
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
151		2-metoxi-5-((2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
157		5-((2-(4-(1H-pirazol-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
158		2-(difluorometoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído
159		2-metoxi-5-((2-fenilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
160		5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

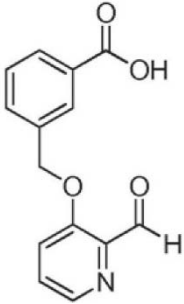
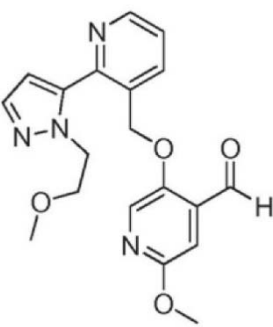
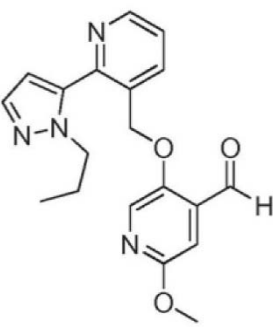
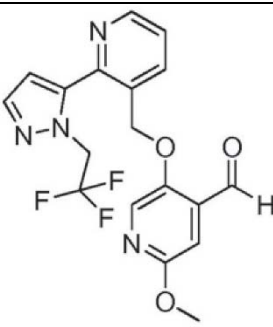
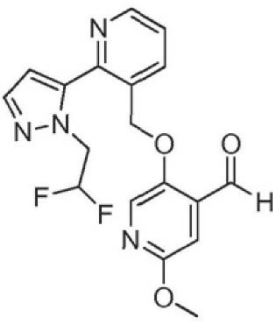
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
161		5-([2,3'-bipiridin]-3-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
162		2-metoxi-5-((2-(o-tolil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
163		2-metoxi-5-((2'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
164		4-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metilo
165		ácido 4-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico

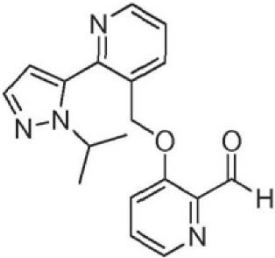
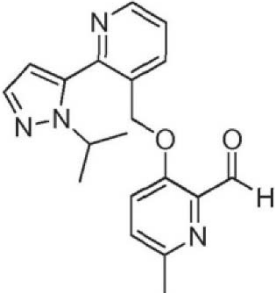
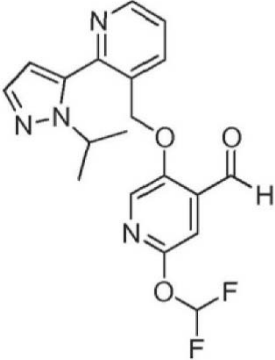
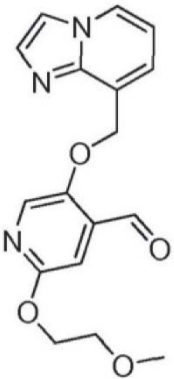
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
166	 <p>The structure shows a benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the para position and a methylene group (-CH₂-) at the other para position. The methylene group is connected via an oxygen atom to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring has an aldehyde group (-CHO) at the 2-position.</p>	ácido 4-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico
167	 <p>The structure shows a benzene ring with a methyl benzoate group (-COOCH₃) at the para position and a methylene group (-CH₂-) at the other para position. The methylene group is connected via an oxygen atom to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring has an aldehyde group (-CHO) at the 4-position.</p>	3-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metilo
168	 <p>The structure shows a benzene ring with a methyl benzoate group (-COOCH₃) at the para position and a methylene group (-CH₂-) at the other para position. The methylene group is connected via an oxygen atom to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring has an aldehyde group (-CHO) at the 2-position and a methyl group (-CH₃) at the 6-position.</p>	3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metilo
169	 <p>The structure shows a benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the para position and a methylene group (-CH₂-) at the other para position. The methylene group is connected via an oxygen atom to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring has an aldehyde group (-CHO) at the 4-position.</p>	ácido 3-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico
170	 <p>The structure shows a benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the para position and a methylene group (-CH₂-) at the other para position. The methylene group is connected via an oxygen atom to the 3-position of a pyridine ring. The pyridine ring has an aldehyde group (-CHO) at the 2-position and a methyl group (-CH₃) at the 6-position.</p>	ácido 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico

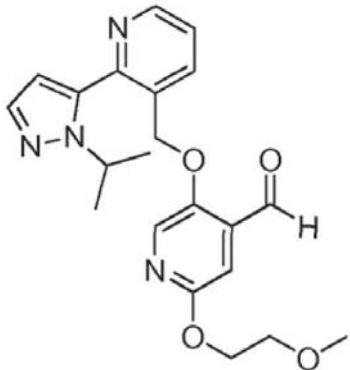
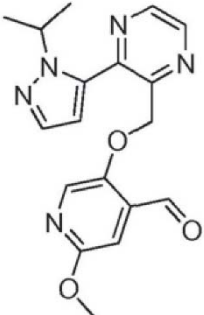
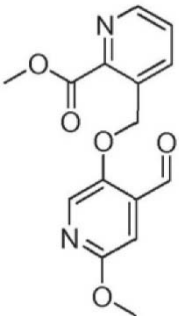
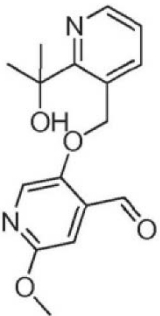
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
171		ácido 3-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico
172		2-metoxi-5-((2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il) piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
173		2-metoxi-5-((2-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
174		2-metoxi-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il) piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
175		5-((2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

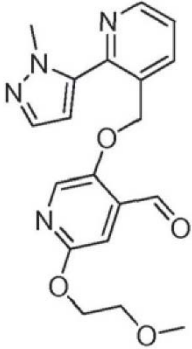
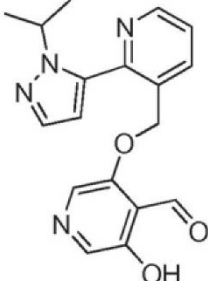
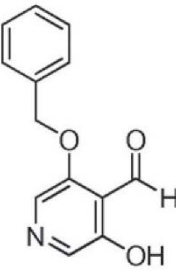
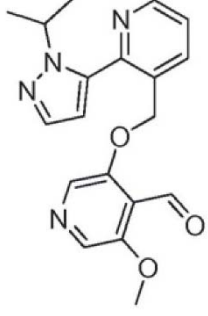
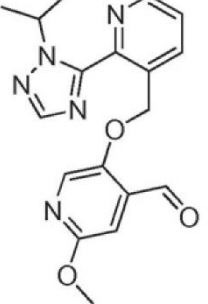
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
176		3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-yl)piridin-3-yl)metoxi)picolinaldehído
177		3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-yl)piridin-3-yl)metoxi)-6-metilpicolinaldehído
178		2-(difluorometoxi)-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-yl)piridin-3-yl)metoxi)isonicotinaldehído
179		5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ylmetoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído

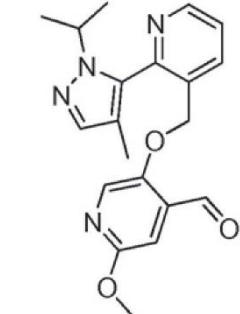
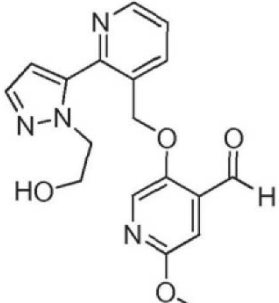
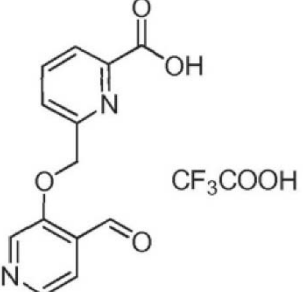
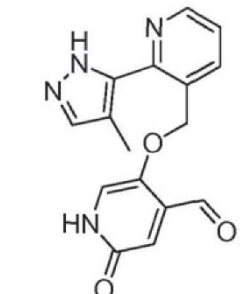
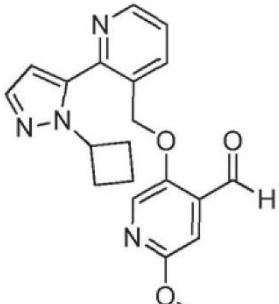
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
180		5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído
181		5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
182		3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinato
183		5-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

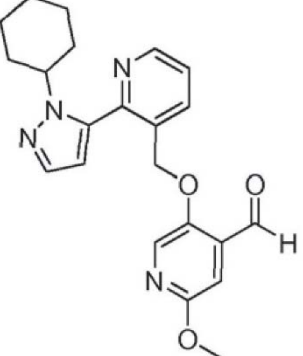
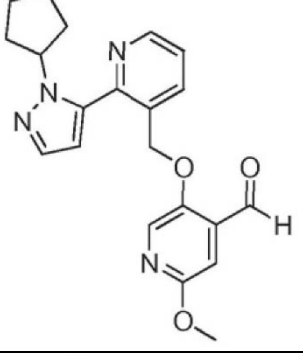
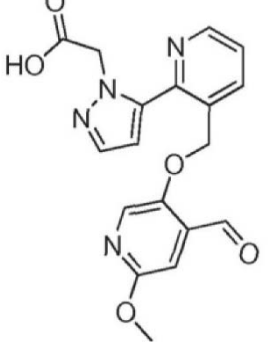
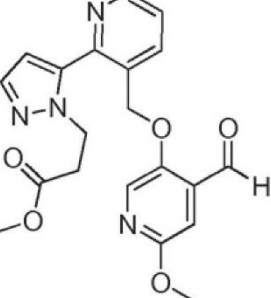
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
184		2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il) piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
186		3-hidroxi-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
187		3-(benciloxi)-5-hidroxiisonicotinaldehído
188		3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metoxiisonicotinaldehído
189		5-((2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

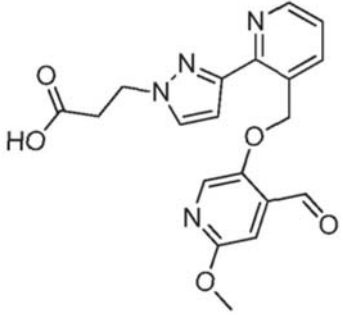
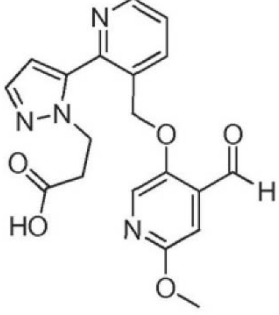
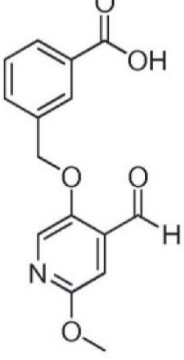
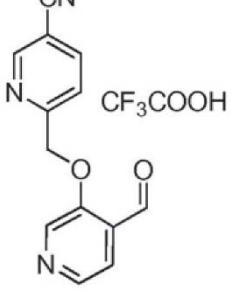
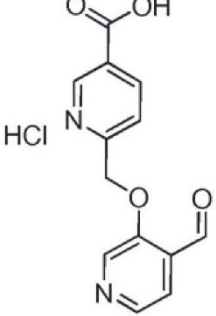
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
190		5-((2-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
191		5-((2-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
192		ácido 2,2,2-trifluoroacético: ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)picolínico (1:1)
194		5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbaldehído
195		5-((2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído

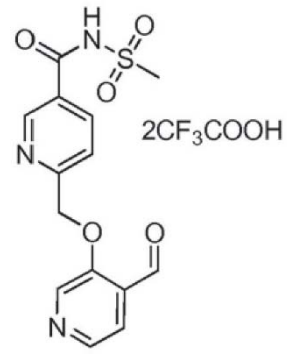
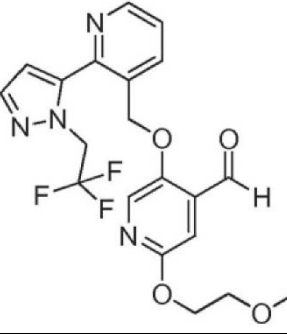
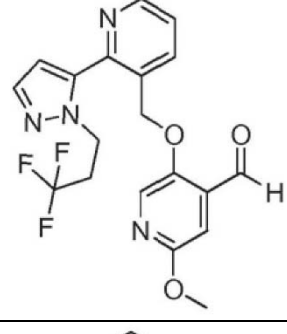
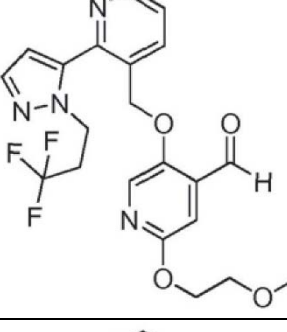
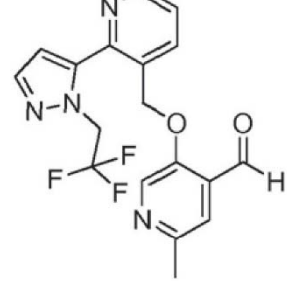
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
196		5-((2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
198		5-((2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il) metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído
199		ácido 2-(5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético
200		3-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo

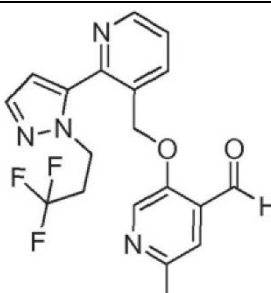
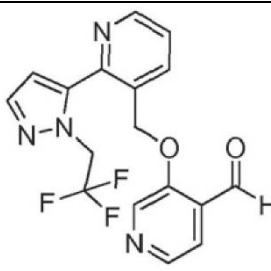
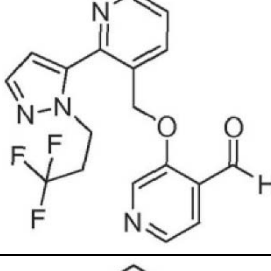
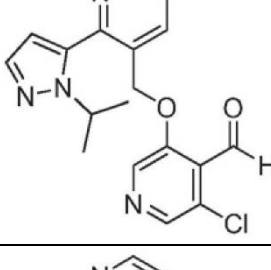
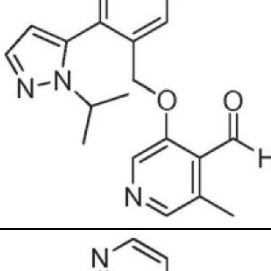
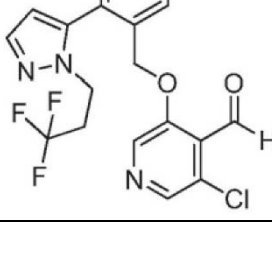
(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
201		ácido 3-(3-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico
202		ácido 3-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico
203		ácido 3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)benzoico
204		2,2,2-trifluoroacetato de 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrilo
205		clorhidrato del ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotínico

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
206		ácido 2,2,2-trifluoroacético: 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi) metil)-N-(metilsulfonil)nicotinamida (2:1)
207		2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
208		2-metoxi-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
209		2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
210		2-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
211		2-metil-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
212		3-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
213		3-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
214		3-cloro-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído
215		3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metilisonicotinaldehído
216		3-cloro-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído

(continuación)

Compuesto	Estructura	Nombre
217		3-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído

En un grupo de realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) y/o Fórmula (I') se selecciona entre:

- 5 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(quinolin-2-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(piridin-4-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 10 2-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxilato de metilo,
 2-metoxi-5-((3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 15 2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 ácido 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotínico,
 2-metoxi-5-(quinolin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 4-((2-formil-6-metilpiridin-3-iloxi)metil)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 20 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)picolinaldehído,
 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)picolinaldehído,
 3-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 5-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 25 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)picolinaldehído,
 6-metil-3-(quinolin-5-ilmetoxi)picolinaldehído,
 2-metoxi-5-(quinolin-5-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 30 5-((2-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 35 5-((2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-(difluorometoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-fenilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 40 5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-([2,3'-bipiridin]-3-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(*o*-tolil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 ácido 4-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 45 ácido 4-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 3-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metilo,
 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metilo,
 ácido 3-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 ácido 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 50 ácido 3-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 2-metoxi-5-((2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,

5-((2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)picolinaldehído,
 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 2-(difluorometoxi)-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-(4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metilpicolinato,
 5-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-hidroxi-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-(benciloxi)-5-hidroxiisonicotinaldehído,
 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)picolínico,
 ácido 2,2,2-trifluoroacético: ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)picolínico (1:1),
 5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbaldehído,
 5-((2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 ácido 2-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético,
 3-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo,
 ácido 3-(3-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico,
 ácido 3-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico,
 ácido 3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrilo,
 ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotínico,
 clorhidrato del ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotínico,
 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)-N-(metilsulfonil)nicotinamida,
 ácido 2,2,2-trifluoroacético: 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)-N-(metilsulfonil)nicotinamida (2:1),
 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metil-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-cloro-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metilisonicotinaldehído,
 3-cloro-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído, y
 3-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,

45 o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un grupo de realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I') o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto en uno cualquiera de los Ejemplos o Tablas que está de acuerdo con la Fórmula (I'), o un compuesto para su uso como se ha definido anteriormente en cualquiera de los Ejemplos o Tablas que está de acuerdo con la Fórmula (I). En otro grupo de realizaciones, se proporcionan cualquiera de las combinaciones de subrealizaciones como se desvelan en el presente documento, incluyendo cualquier combinación de elementos desvelados en el presente documento que incluyen una selección de cualquiera de los
 55 elementos individuales.

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

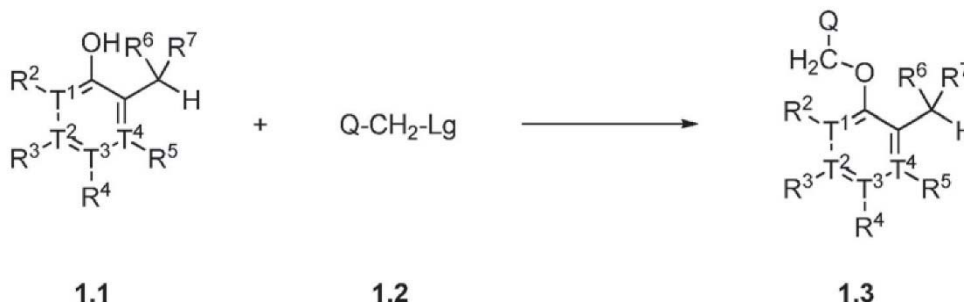
60 En el presente documento también se desvela un compuesto intermedio usado en la preparación de los compuestos desvelados en el presente documento.

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

65 Por ejemplo, el Esquema I muestra una ruta sintética para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) donde X es O

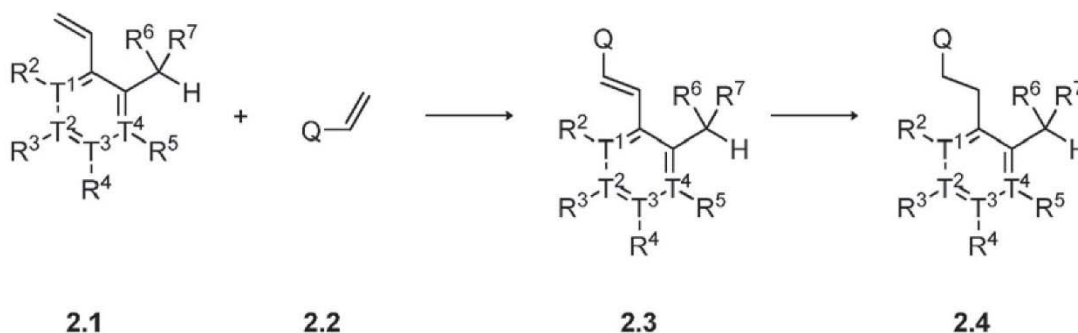
e Y es CH₂. El fenol **1.1** se pone en contacto con el intermedio **1.2** en presencia de base, en condiciones de formación de éter para dar el éter **1.3**, donde Lg representa un grupo saliente, tal como un grupo saliente de halógeno. Por el contrario, cuando X es O e Y es CH₂, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse usando los materiales de partida apropiados, donde el resto OH del intermedio **1.1** está reemplazado por un grupo saliente y el grupo Lg del intermedio **1.2** está reemplazado por un grupo OH.

Esquema I



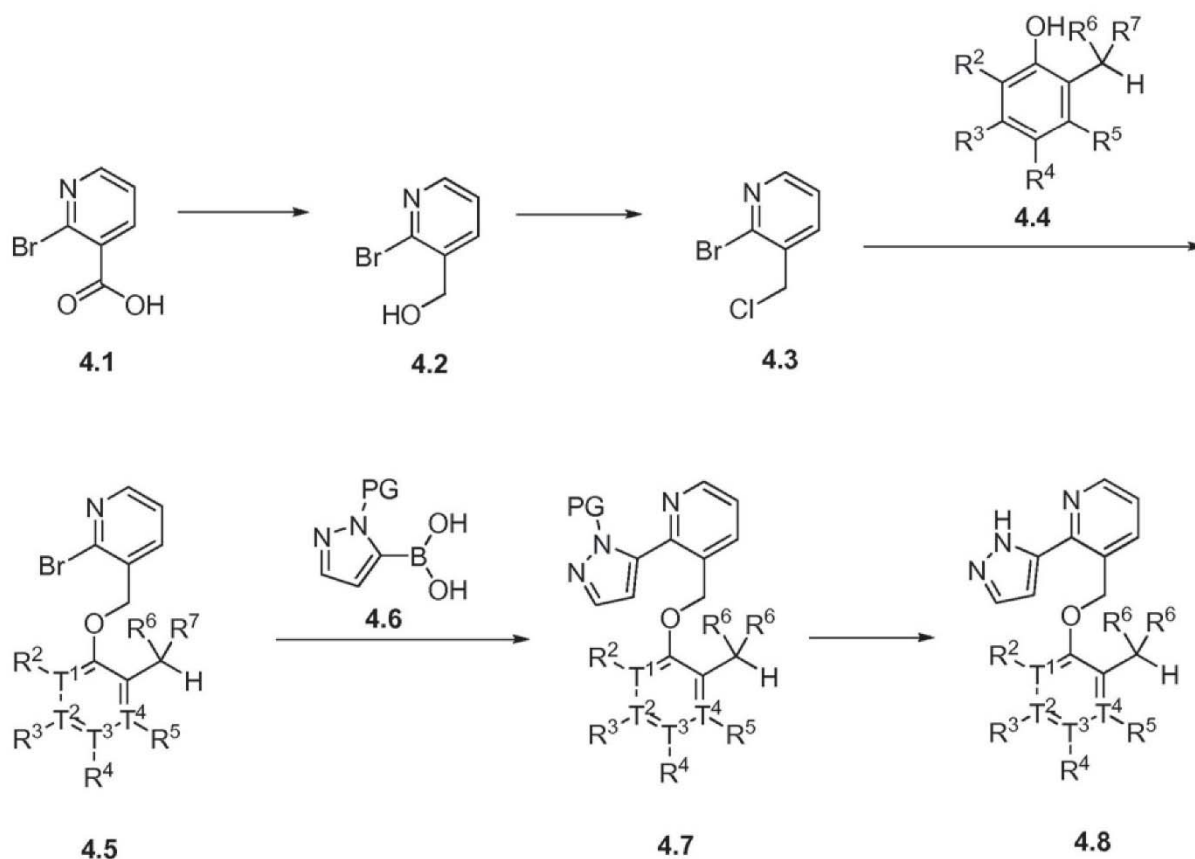
El Esquema II muestra un ejemplo de una ruta sintética para la síntesis de los compuestos de Fórmula (I), donde X e Y son CH₂. El alqueno **2.1** se pone en contacto con el alqueno **2.2** en condiciones de formación de metátesis en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado. Los catalizadores adecuados incluyen catalizadores de rutenio, tales como catalizador de Grubbs. Después, el producto **2.3** se hidrogena para dar el compuesto **2.4**.

Esquema II



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

Esquema IV



- 5 Un experto en la materia reconocerá que, en ciertas realizaciones, puede ser ventajoso usar una estrategia de grupo protector. El grupo protector puede retirarse usando métodos conocidos para los expertos en la materia.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse generalmente en forma de la base libre. Como alternativa, los compuestos de esta invención pueden usarse en forma de sales de adición de ácidos.

- 10 Se entiende que, en otro grupo de realizaciones, cualquiera de las realizaciones anteriores también puede combinarse con otras realizaciones listadas en el presente documento, para formar otras realizaciones de la invención. De manera similar, se entiende que, en otras realizaciones, el listado de grupos incluye realizaciones en las que no se incluye uno o más de los elementos de esos grupos.

15

III. Composiciones y métodos de administración

- 20 Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas, preferentemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración individual de una dosificación precisa. Además de una cantidad eficaz del compuesto (o compuestos) activo, las composiciones pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, incluyendo adyuvantes, que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que puedan usarse de forma farmacéutica. "Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente o mezcla de excipientes que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del compuesto (o compuestos) activo y que no es tóxico ni indeseable de otro modo para el sujeto al que se administra.

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

35

de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc.

Para administración oral, la composición generalmente tomará la forma de un comprimido o cápsula, o puede ser una solución acuosa o no acuosa, suspensión o jarabe. Los comprimidos y cápsulas son formas de administración oral preferentes. Los comprimidos y cápsulas para uso oral generalmente incluirán uno o más excipientes de uso común, tales como lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, normalmente también se añaden. Cuando se utilizan suspensiones líquidas, el agente activo puede combinarse con excipientes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir agentes saborizantes, colorantes y/o edulcorantes. Otros excipientes opcionales para la incorporación en una formulación oral incluyen conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y similares.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden formularse en forma liofilizada para administración parenteral. Las formulaciones liofilizadas pueden reconstituirse mediante la adición de agua u otro medio acuoso, y después diluirse adicionalmente con un diluyente adecuado antes de su uso. La formulación líquida es generalmente una solución tamponada isotónica acuosa. Ejemplos de diluyentes adecuados son solución salina isotónica, dextrosa al 5 % en agua y solución tamponada de acetato de sodio o amonio. Se pueden añadir excipientes sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para potenciar o estabilizar la composición, o para facilitar la preparación de la composición.

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

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

Las formas farmacéuticas que contienen cantidades eficaces de los moduladores están dentro de los límites de la experimentación de rutina y dentro del alcance de la invención. Una dosis terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la vía de administración y de la forma farmacéutica. El compuesto o compuestos representativos de la invención son formulaciones que presentan un alto índice terapéutico. El índice terapéutico es la relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos, que se puede expresar como la relación entre la DL_{50} y la DE_{50} . La DL_{50} es la dosis letal para el 50 % de la población y la DE_{50} es la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población. La DL_{50} y la DE_{50} se determinan mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos de células animales o en animales experimentales. Debe entenderse que los regímenes de dosificación y tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del paciente, y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la opinión del médico responsable y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de principio activo (o principios activos) también dependerá del compuesto particular y otro agente terapéutico, si estuviera presente, en la composición.

IV. Métodos

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el aumento de la oxigenación tisular, cuando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un sujeto que lo necesite.

En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una afección asociada con la deficiencia de oxígeno, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones anteriores o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y además en donde la afección se selecciona del grupo que consiste en anemias de células falciformes, cáncer, un trastorno pulmonar, ictus, mal de las alturas, una úlcera, una escara de decúbito, enfermedad de Alzheimer, síndrome de enfermedad respiratoria aguda y una herida.

En un grupo de realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una afección asociada con la deficiencia de oxígeno, como se define anteriormente, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

V. Ejemplos

Los siguientes ejemplos de compuestos de acuerdo con la Fórmula (I') y/o compuestos para su uso de acuerdo con la Fórmula (I) se ofrecen para ilustrar, pero no limitar, la invención reivindicada.

5 EJEMPLOS PREPARATIVOS

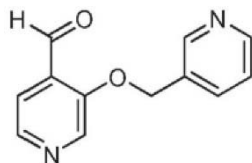
Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están o bien disponibles a través de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos para los expertos en la materia siguiendo procedimientos expuestos en referencias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

Los materiales de partida e intermedios de los esquemas de reacción sintéticos pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento se realizan preferiblemente en una atmósfera inerte a presión atmosférica, a un intervalo de temperatura de la reacción de aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $125\text{ }^{\circ}\text{C}$, y lo más preferiblemente y convenientemente a aproximadamente la temperatura de la sala (o ambiente), por ejemplo, de aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $75\text{ }^{\circ}\text{C}$.

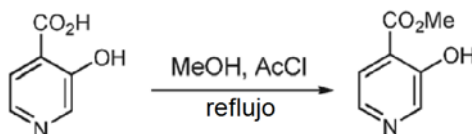
En referencia a los ejemplos siguientes, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los métodos descritos en el presente documento u otros métodos conocidos en la técnica.

Ejemplo 1. Preparación de 3-(piridin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído.



30

Etapa 1:

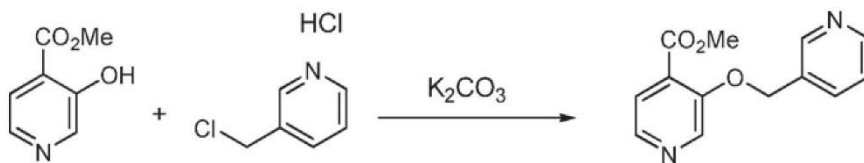


35

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (20 ml) a metanol (200 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min y después se añadieron 4,0 g del ácido. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El metanol se retiró para dar un residuo, que después se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo después con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron para dar el éster en forma de un sólido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

Etapa 2:



45

Una mezcla de cloruro (300 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.), hidroxipiridina (230 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato potásico (621 mg, 4,5 mmol, 3,0 equiv.) se recogió en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. El disolvente se retiró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc a EtOAc/MeOH) para proporcionar el producto acoplado.

50

Etapa 3:



- 5 A una solución enfriada con hielo de éster (1,5 mmol, 1,0 equiv.) en THF (15 ml) se añadió lentamente una solución de LAH (1,5 ml, solución 2 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después, se añadió lentamente exceso de acetato de etilo para inactivar el exceso de LAH. Después, se añadieron agua (1 ml), NaOH al 15 % (1 ml) y agua (3 ml) y se agitaron a ta durante 30 min. La solución transparente se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron para dar el alcohol en
- 10 bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

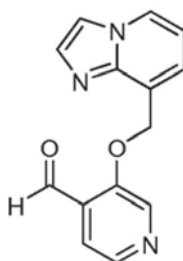
Etapa 4:



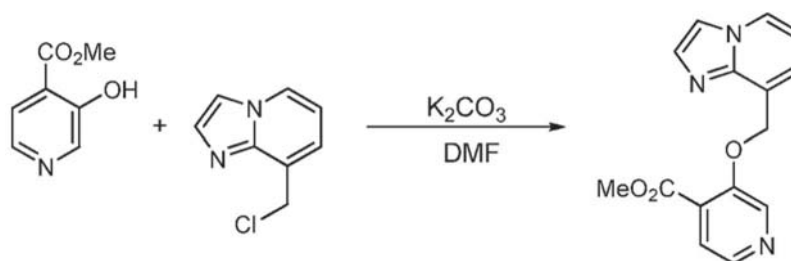
- 15 A una solución del alcohol anterior (1,5 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (15 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (2,25 mmol, 454 mg, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La solución se diluyó con 25 ml de DCM y después se añadió una mezcla 1:1 de NaHCO₃ sat. y Na₂S₂O₃ sat. y se agitó durante 30 min para obtener dos capas transparentes. La capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3x). La capa orgánica se secó y se evaporó para
- 20 dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH). RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,35 (s, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 10,58 (s, 1H); EM: masa exacta calculada para C₁₂H₁₀N₂O₂, 214,07; m/z encontrada, 215 [M+H]⁺.

Ejemplo 2. Preparación de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído.

25



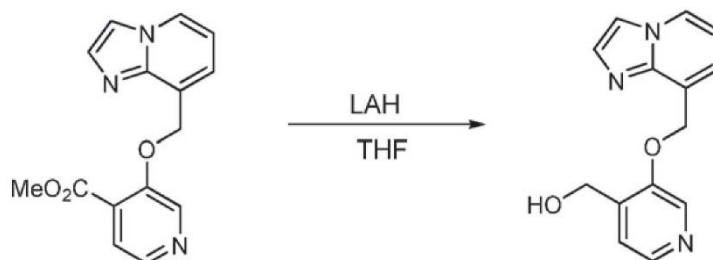
Etapa 1:



30

- A una solución en DMF (15 ml) del cloruro (300 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.) y fenol (230 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv.) se añadió K₂CO₃ (621 mg, 4,5 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH) para dar el producto de alquilación. EM: masa exacta calculada para C₁₅H₁₃N₃O₃ 283,10; m/z encontrada, 284 [M+H]⁺.
- 35

Etapa 2:



5 A una solución enfriada del éster (1,5 mmol, 1,0 equiv.) en THF (15 ml) se añadió lentamente LAH en THF (1,5 ml, solución 2,0 M en THF, 2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió muy lentamente exceso de acetato de etilo, seguido de agua (1,0 ml), NaOH al 15 % (1,0 ml) y agua (3,0 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La solución se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para proporcionar el alcohol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: masa exacta calculada para $C_{14}H_{13}N_3O_2$, 255,10; m/z encontrada, 256 $[M+H]^+$.

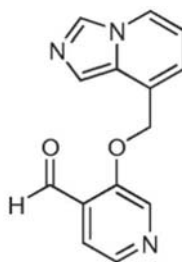
10 Etapa 3:



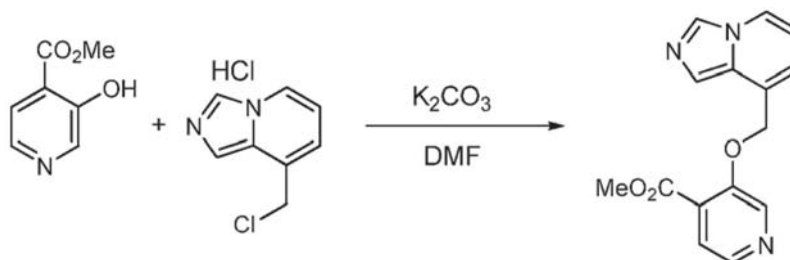
15 A una solución del alcohol anterior (1,5 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (15 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (2,25 mmol, 954 mg, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, la reacción se diluyó con 25 ml de DCM y después se añadió una mezcla 1:1 de $NaHCO_3$ sat. y $Na_2S_2O_3$ sat. y se agitó durante 30 min para obtener dos capas transparentes. La capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3x). La capa orgánica se secó y se evaporó para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH). EM: masa exacta calculada para $C_4H_{11}N_3O_2$, 253,09; m/z encontrada, 254 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 3. Preparación de 3-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído.

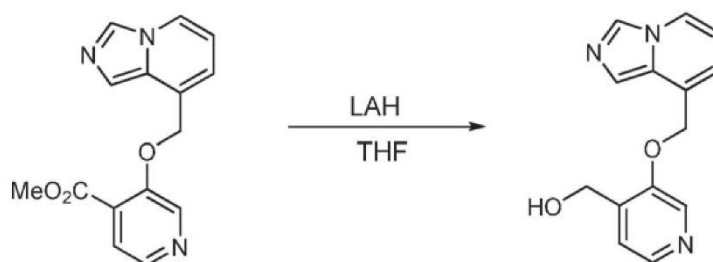


25 Etapa 1:



30 A una solución de cloruro (200 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) y fenol (153 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (15 ml) se añadió K_2CO_3 (414 mg, 3,0 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH) para dar el producto de alquilación. EM: masa exacta calculada para $C_{15}H_{13}N_3O_3$, 283,10; m/z encontrada, 284 $[M+H]^+$.

Etapa 2:



5 A una solución enfriada del éster (1,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF (15 ml) se añadió lentamente LAH en THF (4 mmol, 2,0 ml, solución 2,0 M en THF, 4,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió muy lentamente exceso de acetato de etilo, seguido de agua (1,0 ml), NaOH al 15 % (1,0 ml) y agua (3,0 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para proporcionar el alcohol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: masa exacta calculada para $C_{14}H_{13}N_3O_2$, 255,10; m/z encontrada, 286 $[M+H]^+$.

Etapa 3:



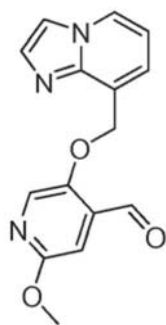
15 A una solución enfriada del éster (1,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF (15 ml) se añadió lentamente LAH en THF (4 mmol, 2,0 ml, solución 2,0 M en THF, 4,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió muy lentamente exceso de acetato de etilo, seguido de agua (1,0 ml), NaOH al 15 % (1,0 ml) y agua (3,0 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La reacción se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para proporcionar el alcohol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: masa exacta calculada para $C_{14}H_{13}N_3O_2$, 255,10; m/z encontrada, 286 $[M+H]^+$.

25 *Ejemplo 4. Preparación de 4-(piridin-3-ilmetoxi)nicotinaldehído.*

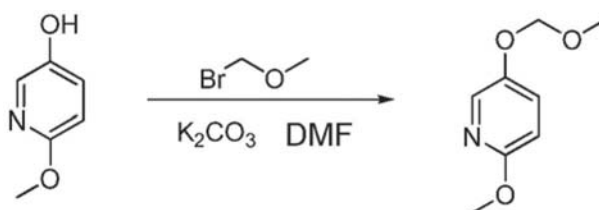


30 Se calentaron 4-cloro-3-piridin aldehído (1,0 g, 7 mmol, 1,0 equiv.), 3-hidroximetil piridina (5,4 g, 49,45 mmol, 7 equiv.) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (1,3 g, 7,0 mmol, 1,0 equiv.) en benceno (30 ml) usando un purgador Dean-Stark durante 24 h. El disolvente se retiró y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto de alquilación. EM: masa exacta calculada para $C_{12}H_{10}N_2O_2$, 214,22; m/z encontrada, 215 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5. Preparación de 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 5).



Etapa 1:



5

A una mezcla de 6-metoxipiridin-3-ol (25 g, 0,2 mol) y K_2CO_3 (82,8 g, 0,6 mol) en DMF (250 ml) se añadió lentamente bromometil metil éter (30 g, 0,24 mmol) a ta durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice con EtOAc al 25 %/hexanos como eluyente para dar 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (20 g, 59 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS ($M+H^+$) m/z 170,1

10

Etapa 2:



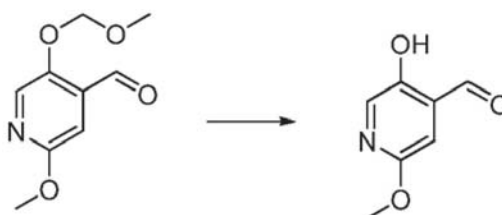
15

A una solución de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (20 g, 0,12 mol) en THF se añadió diisopropilamina (0,24 g, 2,4 mmol). La solución se enfrió a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, seguido de la adición lentamente de MeLi (3 M/THF, 72 ml, 0,216 mol). La mezcla resultante se calentó a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h, se enfrió de nuevo a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió N-formilpiperidina (24 ml, 0,216 mol). Después de agitar a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h, la mezcla se inactivó con una solución mixta de HCl (37 %, 120 ml) y THF (250 ml). Después, la temperatura se elevó a ta y se diluyó con agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 8-9 con K_2CO_3 sólido y se extrajo dos veces con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice con EtOAc al 25 %/hexanos como eluyente para dar 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído (10 g, 42 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN 1H (400 MHz; CD_3OD) 7,90 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).

20

25

Etapa 3:

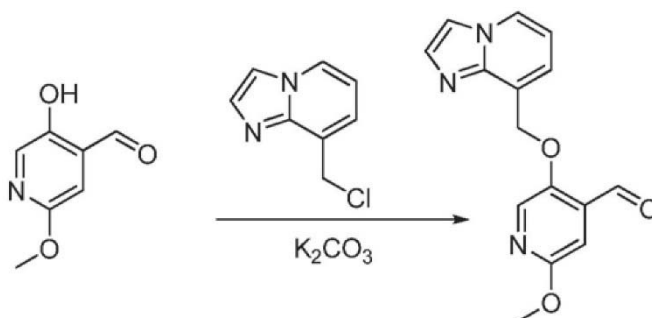


30

A una solución de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído (10 g, 0,05 mol) en THF (100 ml) se añadió HCl 3 N (150 ml). La reacción se agitó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min, se enfrió a ta y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se neutralizó a pH 7-8 y se extrajo tres veces con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (4,2 g, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (400 MHz; DMSO) δ = 10,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

35

Etapa 4:



5 Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (723,6 mg, 4,7 mmol), 8-(clorometil)-imidazo[1,2-a]piridina (785 mg, 4,7 mmol) y K_2CO_3 (1,9 g, 14,1 mmol) en DMF (20 ml) se calentó en un reactor de microondas a 125 °C durante 15 min. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100 % en hexanos) para dar 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (500 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz; DMSO) δ = 10,37 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). LRMS ($M+H^+$) m/z 284,0.

Los ejemplos 6-13 se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo 5.

Ejemplo 6. Preparación de 2-metoxi-5-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 43).

15 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,43 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,43 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

20 *Ejemplo 7. Preparación de 5-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 44).*

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 3H), 7,07 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

25 *Ejemplo 8. Preparación de 2-metoxi-5-(quinolin-2-ilmetoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 45).*

30 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,61 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Ejemplo 9. Preparación de 2-metoxi-5-(piridin-4-ilmetoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 46).

35 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,44 (s, 1H), 8,59 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 10. 3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído (Compuesto 49).

40 RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 10,22 (s, 1H), 8,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 11. Preparación de 2-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxilato de metilo (Compuesto 53).

45 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,52 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,94 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

Ejemplo 12. Preparación de 2-metoxi-5-((3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 58).

50 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,53 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,94 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 13. Preparación de 5-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 134).

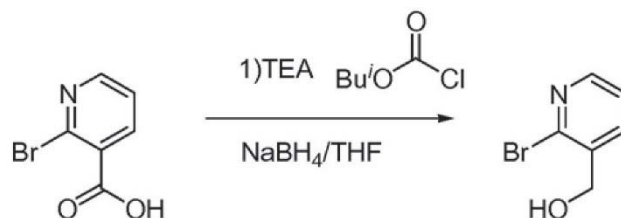
55 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,47 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H),

8,10 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,51 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Ejemplo 14. Preparación de 5-((2-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 65).

5

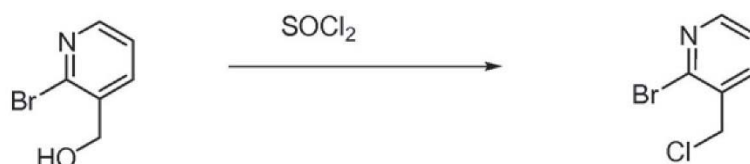
Etapa 1:



10 A una solución de ácido 2-bromonicotínico (4,0 g, 20 mmol) y trietilamina (3,34 ml, 24 mmol, 1,2 equiv.) en THF (100 ml) se añadió cloroformiato de *t*-butilo (3,12 ml, 24 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se filtró. A este filtrado se añadió una suspensión de NaBH₄ (1,52 g, 40 mmol, 2 equiv.) en agua (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, se añadió agua (3 ml), se continuó agitando durante 2 h y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente para dar (2-bromopiridin-3-il)metanol (3,4 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (M+H⁺) m/z 188,0.

15

Etapa 2:

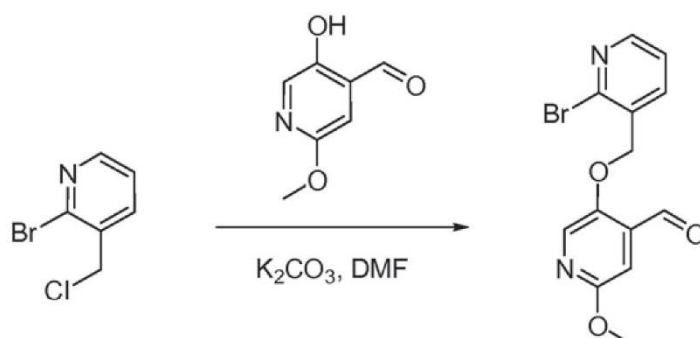


20

A (2-bromopiridin-3-il)metanol (380 mg, 2 mmol) en DCM (5 ml) se añadió SOCl₂ (1 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se concentró a sequedad. El sólido en bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar un sólido de color blanquecino (480 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

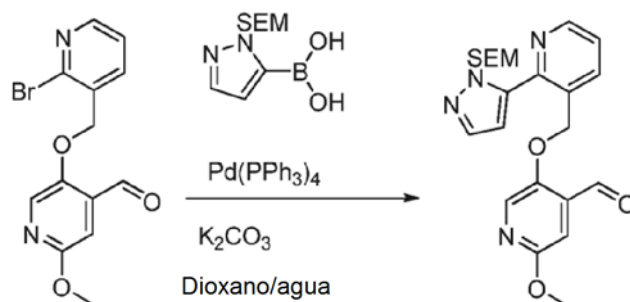
Etapa 3:



30 Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (306 mg, 2 mmol, 1 equiv.), 2-bromo-3-(clorometil)piridina (en bruto anterior, 2 mmol) y K₂CO₃ (828 mg, 6 mmol, 3 equiv.) en DMF (1,0 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se añadió gota a gota a agua (50 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua, se secó a alto vacío para dar 5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (350 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ = 10,51 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 323,0.

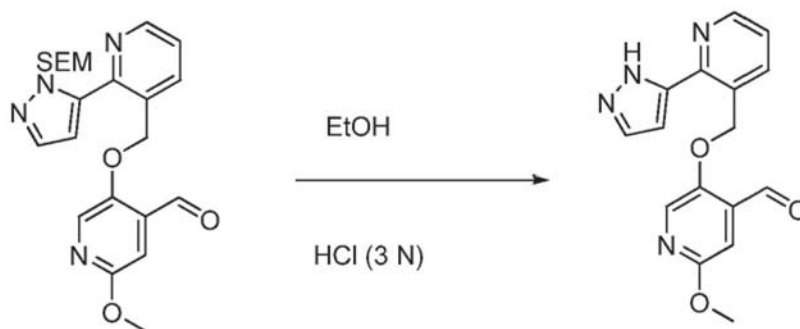
35

Etapa 4:



5 A 5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (258 mg, 0,8 mmol, 1 equiv.), ácido 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-ilborónico (233 mg, 0,96 mmol, 1,2 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0,08 mmol, 0,1 equiv.), K₂CO₃ (331 mg, 2,4 mmol, 3 equiv.) en un matraz de fondo redondo se añadieron dioxano (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó 2 h a 90 °C, se enfrió, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 2-metoxi-5-((2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (208 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ = 10,54 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 10 6,60 (d, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 0,88 (t, 2H), 0,05 (s, 9H). LRMS (M+H⁺) m/z 441,2.

Etapa 5:



15 A 2-metoxi-5-((2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (120 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) suspendido en EtOH (1 ml) se añadió HCl (1,0 ml, 3 N). La solución se volvió homogénea y la mezcla se agitó a ta durante una noche. El EtOH se retiró parcialmente soplando en gas de N₂ y el precipitado se recogió. El sólido se lavó con acetonitrilo y EtOAc y se secó a alto vacío para dar diclorhidrato de 5-((2-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (100 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz; DMSO, 80 °C) δ = 10,27 (s, 1H), 8,68 (a, 1H), 8,32 (a, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,82 (a, 1H), 7,57 (a, 1H), 7,00 (a, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,89 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 311,1.

Los ejemplos 15-22 se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo 14.

25 *Ejemplo 15. Preparación de 5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 63).*

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,51 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 4,7, 1,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

30 *Ejemplo 16. Preparación de 5-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 66).*

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,47 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,95 (d, J = 0,8 Hz, 3H).

35 *Ejemplo 17. Preparación de 2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 74).*

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Ejemplo 18. Preparación de 5-((2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 143).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 19. Preparación de 5-((2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 149).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,21 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 20. Preparación de 2-metoxi-5-((2-fenilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 159).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 21. Preparación de 2-metoxi-5-((2-(o-tolil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 162).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 22. Preparación de 2-metoxi-5-((2'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 163).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

Ejemplo 23. Preparación de 2-metoxi-5-((2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído.

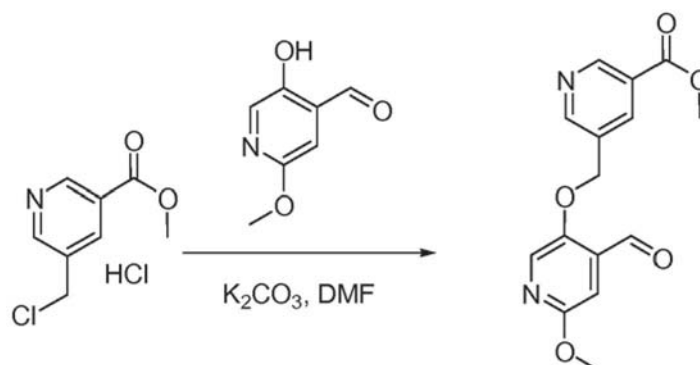
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,54 (s, 1H), 8,84 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,66-3,59 (m, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Ejemplo 24. Preparación de 2-metoxi-5-(quinolin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 80).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,50 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,1, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

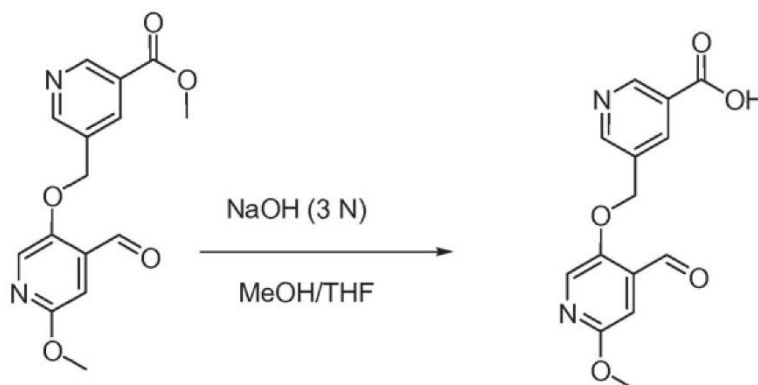
Ejemplo 25. Preparación de ácido 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotínico (Compuesto 79).

Etapas 1



Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (352 mg, 2,29 mmol, 1 equiv.), Se calentaron clorhidrato de 5-(clorometil)nicotinato de metilo (506 mg, 2,29 mmol, 1equiv.) y K₂CO₃ (1,26 g, 9,16 mmol, 4 equiv.) en DMF (8,0 ml) a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se añadió gota a gota en agua (50 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinato de metilo (350 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,47 (s, 1H), 9,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,42 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 303,1.

Etapas 2



5 A 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinato (96 mg, 0,32 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de MeOH/THF (1/3, 8,0 ml) se añadió NaOH (3 N, 1,7 ml, 5,1 mmol, 16 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se acidificó a pH 3, se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar ácido 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotínico (86 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,55 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,86 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 289,1.

10 Los ejemplos 26-35 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 25.

Ejemplo 26. Preparación de 4-(((3-formilpiridin-3-ilo)oxi)metil)benzoato de metilo (Compuesto 164).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 4,3, 0,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplo 27. Preparación de ácido 4-(((2-formil-6-metilpiridin-3-ilo)oxi)metil)benzoico (Compuesto 165).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,42 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 28. Preparación de ácido 4-(((2-formilpiridin-3-ilo)oxi)metil)benzoico (Compuesto 166).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,35 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 4,3, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 5,26 (s, 2H).

Ejemplo 29. Preparación de 3-(((4-formilpiridin-3-ilo)oxi)metil)benzoato de metilo (Compuesto 167).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Ejemplo 30. Preparación de 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-ilo)oxi)metil)benzoato de metilo (Compuesto 168).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Ejemplo 31. Preparación de ácido 3-(((4-formilpiridin-3-ilo)oxi)metil)benzoico (Compuesto 169).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,21 -12,87 (a, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,63-7,46 (m, 2H), 5,52 (s, 2H).

Ejemplo 32. Preparación de ácido 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-ilo)oxi)metil)benzoico (Compuesto 170).

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 5,16 (s, 2H).

Ejemplo 33. Preparación de ácido 3-(((2-formilpiridin-3-ilo)oxi)metil)benzoico (Compuesto 171).

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,04 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H).

Ejemplo 34. Preparación de ácido 3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)benzoico (Compuesto 203).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

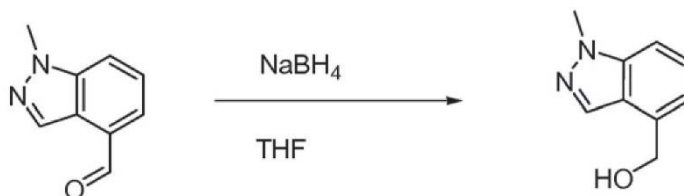
Ejemplo 35. Preparación de 4-((2-formil-6-metilpiridin-3-ilo)xi)metil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 86).

10 El compuesto del título se preparó como para el Ejemplo 34 anterior.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,35 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6, 1H), 5,58 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,75 (s, 9H).

15 Ejemplo 36. Preparación de 5-metoxi-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 115).

Etapa 1



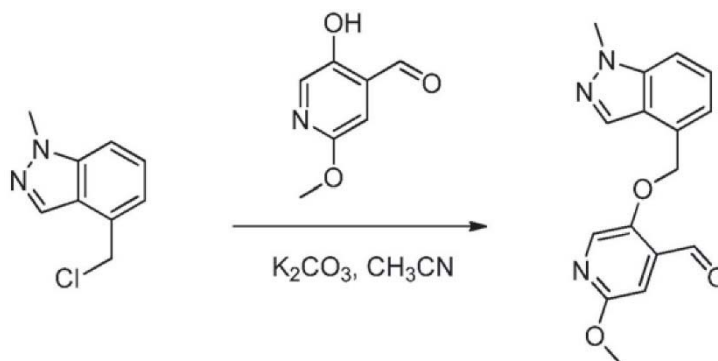
20 A una mezcla de 1-metil-1H-indazol-4-carbaldehído (180 mg, 1,12 mol) en THF (10 ml) se añadió NaBH₄ (85 mg, 2,24 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h, se acidificó a pH 3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto (191 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Etapa 2



30 A (1-metil-1H-indazol-4-il)metanol (191 mg) en DCM (5 ml) se añadió SOCl₂ (2 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se concentró a sequedad. El sólido en bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar un sólido de color blanquecino (210 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa 3



40 Una mezcla de 2-hidroxi-5-metoxiisonicotinaldehído (170 mg, 1,12 mmol), 4-(clorometil)-1-metil-1H-indazol (1,12 mmol) y K₂CO₃ (618 mg, 4,48 mmol) se calentó a reflujo en CH₃CN (20 ml) durante 2 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y MeOH como eluyente para dar 5-metoxi-2-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)isonicotinaldehído en forma de un sólido de color

blanco.

Los ejemplos 37-45 se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 36.

5 *Ejemplo 37. Preparación de 2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 84).*

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,46 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 6,0, 0,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).

10 *Ejemplo 38. Preparación de 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)picolinaldehído (Compuesto 91).*

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,43 (s, 1H), 7,98 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

15 *Ejemplo 39. Preparación de 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)picolinaldehído (Compuesto 92).*

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,1, 7,0 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,35 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

20 *Ejemplo 40. Preparación de 3-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído (Compuesto 93).*

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 4H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

25 *Ejemplo 41. Preparación de 5-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 103).*

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,51 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

30 *Ejemplo 42. Preparación de 3-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído (Compuesto 106).*

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,05 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,62 (s, 3H).

Ejemplo 43. Preparación de 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)picolinaldehído (Compuesto 108).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,43 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,11 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 2,59 (s, 3H).

Ejemplo 44. Preparación de 6-metil-3-(quinolin-5-ilmetoxi)picolinaldehído (Compuesto 119).

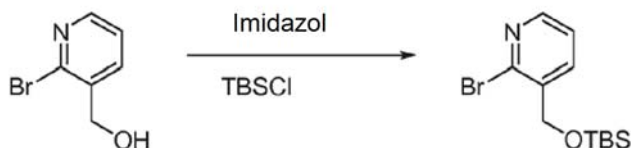
45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 8,96 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 45. Preparación de 2-metoxi-5-(quinolin-5-ilmetoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 120).

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,23 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 4,3, 1,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,68 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

55 *Ejemplo 46. Preparación de 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 129).*

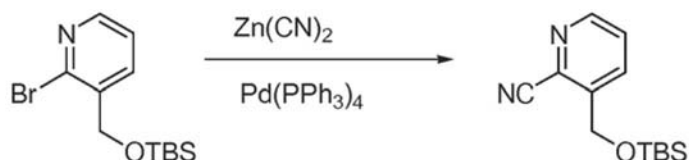
Etapas 1



5 A una mezcla de (2-bromopiridin-3-il)metanol (20,0 g, 106,4 mmol, 1 equiv.; consulte el ejemplo 14) e imidazol (14,5 g, 212,8 mmol, 2 equiv.) en DMF (50,0 ml) se añadió TBSCl (19,2 g, 150,7 mmol, 1,2 equiv.) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con una mezcla de agua (100 ml) y EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 10 %/hexanos como eluyente para dar 2-bromo-3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridina (30,1 g, 94 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 302,0.

Etapa 2

10



15 Una mezcla de 2-bromo-3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridina (30,1 g, 100,0 mmol, 1 equiv.) y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (23,5 g, 200,0 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (100,0 ml) se purgó con N_2 durante 5 min y se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,78 g, 5,0 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla se calentó a $120\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h en una atmósfera de N_2 , se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)picolinonitrilo (20,4 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 249,1.

Etapa 3:

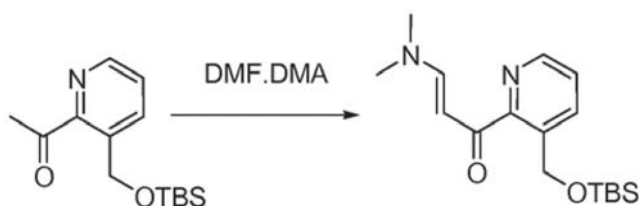
20



25 Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M/éter, 41,0 ml, 123,4 mmol) a una solución agitada de 3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)picolinonitrilo (20,4 g, 82,25 mmol) en THF (100,0 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se calentó a ta, se inactivó con una solución acuosa de ácido cítrico y se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de $\text{NaHCO}_3_{(\text{sat})}$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc/hexanos como eluyente para dar 1-(3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridin-2-il)etanona (12,9 g, 59 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 266,2.

30

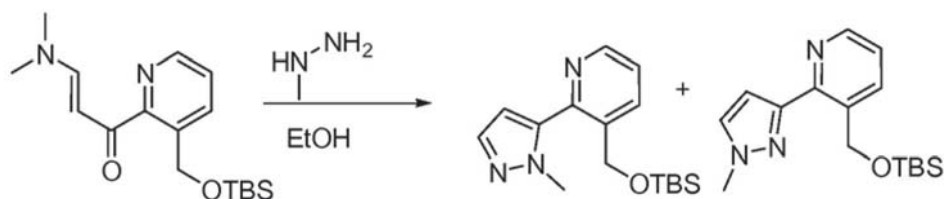
Etapa 4:



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

Etapa 5

40

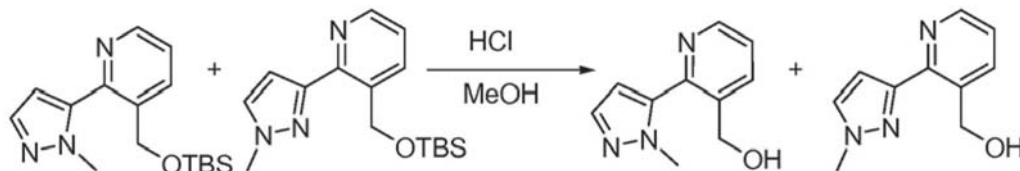


A (E)-1-(3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (en bruto anterior, 966,4 mg, 3,02 mmol, 1 equiv.) en EtOH (10 ml) se añadió metilhidrazina (1,0 ml) a ta. La mezcla se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h,

se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar una mezcla de regio-isómeros (420 mg; 46 % en 2 etapas). LRMS (M+H⁺) m/z 304,2.

Etapa 6

5

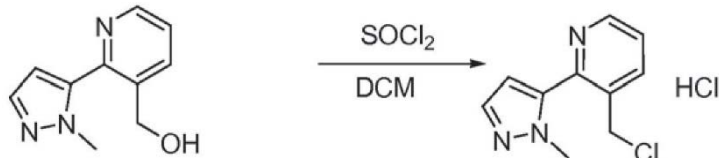


A una mezcla de 3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridina y 3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridina (420 mg, 1,38 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió HCl (4 N, 2,0 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se concentró y se diluyó con EtOAc (50 ml) y una solución saturada de NaHCO_{3(sat)} (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente para dar 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (187 mg, 72 %) y 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-5-il)metanol (55 mg, 21 %) en forma de sólidos de color blanco. Datos para 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol: RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) 8,58 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,1 (t, 1H). LRMS (M+H⁺) m/z 190,1; datos para 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-5-il)metanol: RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) 8,60 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,91 (t, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,01 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 190,1

15

Etapa 7

20

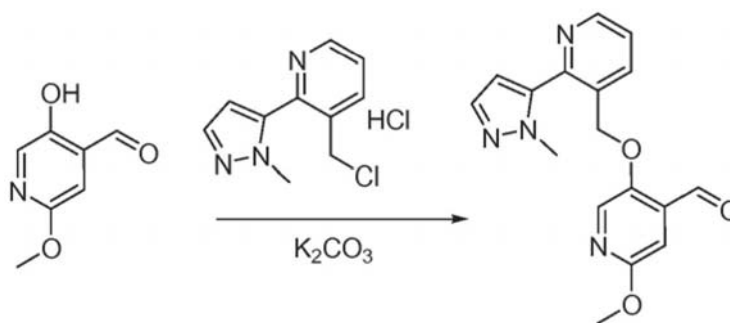


25

A 2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (182 mg, 0,96 mmol) en DCM (5 ml) se añadió SOCl₂ (1,5 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se concentró a sequedad. El sólido en bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar 3-(clorometil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridina (236 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 8

30



35

Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (147 mg, 0,96 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridina (236 mg, 0,96 mmol, 1 equiv.) y K₂CO₃ (532 mg, 3,85 mmol, 3 equiv.) en DMF (3,0 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (232,5 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 325,1.

40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

45

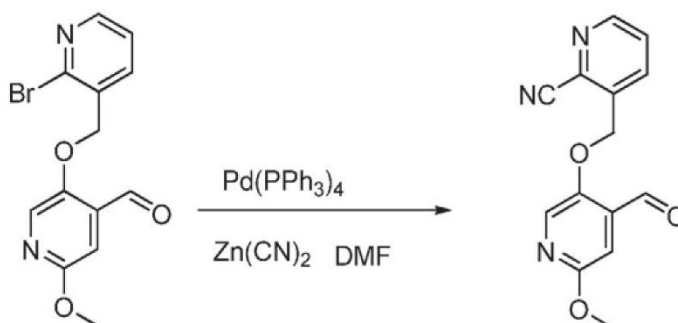
Ejemplo 47. Preparación de 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 130).

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 46.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,49 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).

10 *Ejemplo 48. Preparación de 5-((2-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 131).*

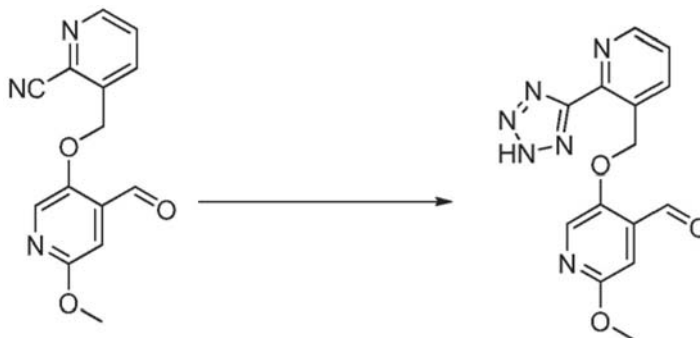
Etapa 1:



15 A una mezcla de 5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (100 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.), Zn (CN)₂ (71 mg, 0,62 mmol, 2,0 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 0,06 mmol, 0,2 equiv.) en un tubo para microondas de 5 ml se añadió DMF (2 ml). La mezcla se calentó 15 min a 125 °C en un reactor de microondas. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo (71 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ = 10,54 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,04 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 270,1.

Etapa 2:

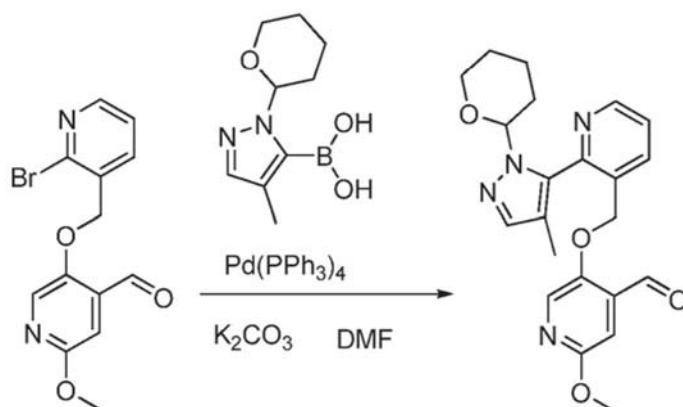
25



30 A la sal clorhidrato de TEA (123 mg, 0,89 mmol, 4 equiv.) y 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo (70 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) en clorobenceno (5,0 ml) se añadió NaN₃ (48 mg, 0,89 mmol, 4 equiv.) a ta. La mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h, se enfrió a ta y se añadió agua (5,0 ml). El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc y agua, y se secó al alto vacío para dar 5-((2-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz; DMSO) δ = 10,23 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 313,0.

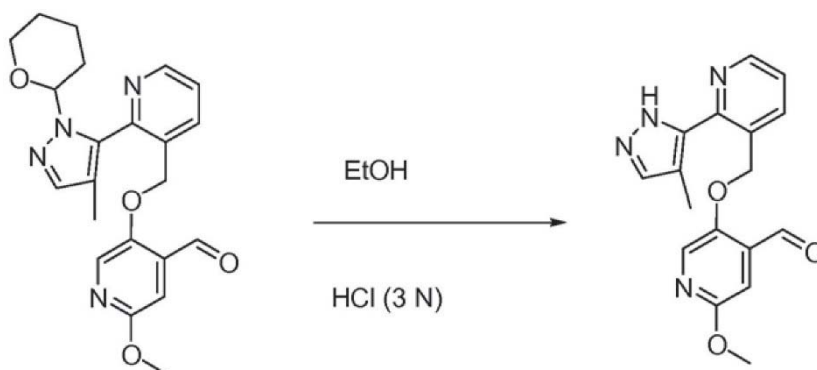
35 *Ejemplo 49. Preparación de 2-metoxi-5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 132).*

Etapa 1:



A una mezcla de 5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (100 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.), ácido 4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-ilborónico (98 mg, 0,47 mmol, 1,5 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0,06 mmol, 0,2 equiv.), K₂CO₃ (171 mg, 1,24 mmol, 4 equiv.) en un tubo para microondas de 5 ml se añadió DMF (2 ml). La mezcla se calentó 30 min a 125 °C en un reactor de microondas. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 2-metoxi-5-((2-(4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (110 mg, 87 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS (M+H⁺) m/z 409,2.

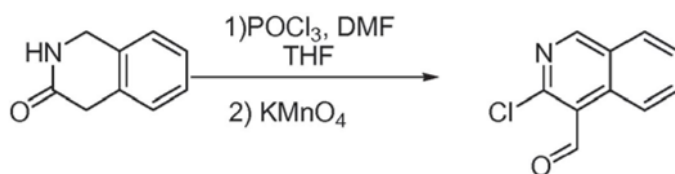
Etapla 2:



A 2-metoxi-5-((2-(4-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (110 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) suspendido en EtOH (1 ml) se añadió HCl (1,0 ml, 3 N). La solución se volvió homogénea y la mezcla se agitó a ta durante una noche. El EtOH se retiró parcialmente soplando en gas de N₂ y se basificó a pH 9. La solución acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de MeOH y DCM como eluyente para dar 2-metoxi-5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (40 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ = 10,45 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,07 (a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,52 (a, 2H), 3,98 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 325,1.

Ejemplo 50. Preparación de 5-((3-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 133).

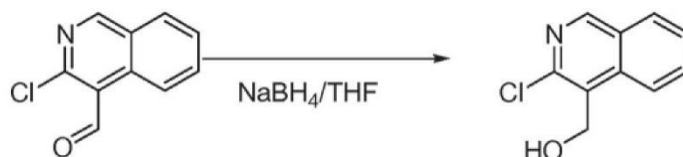
Etapla 1:



A una mezcla de POCl₃ (0,73 ml, 7,85 mmol, 3,8 equiv.) y DMF (0,6 g, 8,16 mmol, 4,0 equiv.) en THF se añadió en porciones 1,2-dihidroisoquinolin-3(4H)-ona a 0 °C durante 5 min. La mezcla se continuó agitando a 0 °C durante 1 h y se vertió en una mezcla de NaOH 2 N (20 ml), hielo (20 g) y tolueno (20 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con tolueno. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a la mitad de su volumen a baja temperatura al vacío. A esta mezcla se añadió H₂SO₄ 2 N (20 ml) en

agitación vigorosa, seguido de KMnO_4 molido en porciones. La mezcla se continuó agitando durante 4 h más. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 3-cloroisoquinolin-4-carbaldehído (220 mg, 50 % puro) en forma de un aceite, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 192,0.

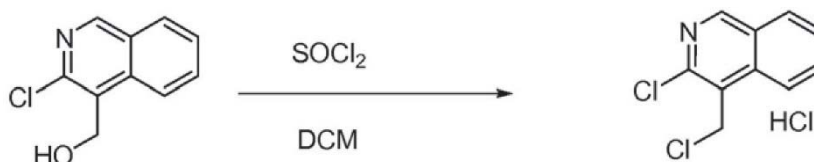
5 Etapa 2:



10 A 3-cloroisoquinolin-4-carbaldehído (220 mg, en bruto) en THF (10 ml) se añadió NaBH_4 (155 mg, 4,08 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se acidificó a pH 3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un sólido en bruto. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar (3-cloroisoquinolin-4-il)metanol (92 mg, 24 % para tres etapas). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 194,0.

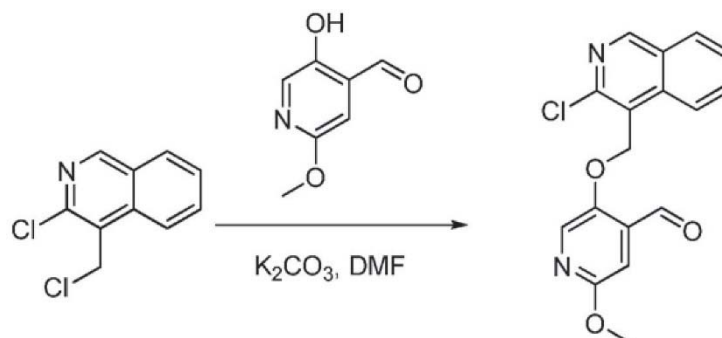
15

Etapa 3:



20 A (3-cloroisoquinolin-4-il)metanol (92 mg, 0,48 mmol) en DCM (5 ml) se añadió SOCl_2 (ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se concentró a sequedad. El sólido en bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar un sólido de color blanquecino (120 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

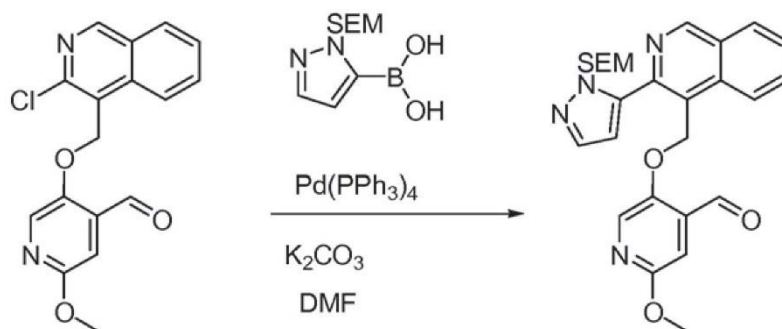
25 Etapa 4:



30 Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (73 mg, 0,48 mmol, 1 equiv.), 3-cloro-4-(clorometil)iso-quinolina (en bruto anterior, 0,48 mmol) y K_2CO_3 (265 mg, 1,92 mmol, 4 equiv.) en DMF (2,0 ml) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos para dar 5-((3-cloroisoquinolin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (22 mg, 14 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ = 10,19 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 329,1.

35

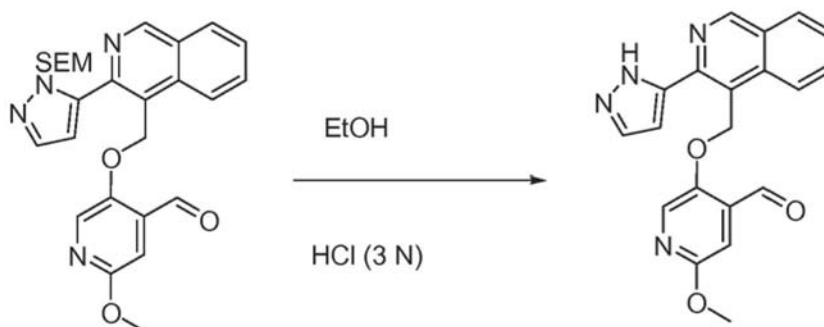
Etapa 5:



5 A una mezcla de 5-((3-cloroisoquinolin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (18 mg, 0,05 mmol, 1 equiv.), ácido 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-ilborónico (20 mg, 0,08 mmol, 1,5 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0,01 mmol, 0,2 equiv.), K₂CO₃ (30 mg, 0,22 mmol, 4 equiv.) en un tubo para microondas 5 ml se añadió DMF (2 ml). La mezcla se calentó 30 min a 125 °C en un reactor de microondas. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 2-metoxi-5-((3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)isoquinolin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído (10 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (M+H⁺) m/z 491,1.

10

Etapa 6:



15 A 2-metoxi-5-((3-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-5-il)isoquinolin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído (10 mg, 0,02 mmol, 1 equiv.) suspendido en EtOH (1 ml) se añadió HCl (0,1 ml, 3 N). La solución se volvió homogénea y la mezcla se agitó a ta durante una noche. El EtOH se retiró parcialmente soplando en gas de N₂ y se basificó a pH 9. La solución acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando MeOH y DCM como eluyente para dar 5-((3-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (6,0 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ = 10,17 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 361,1.

20

25 *Ejemplo 51. Preparación de 2-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-5-metoxiisonicotinaldehído.*

25

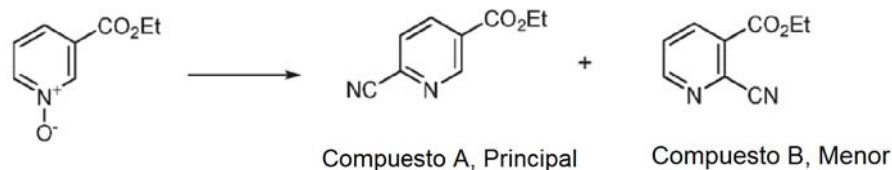
Etapa 1:



30 A una solución enfriada de 3-etoxicarbonilpiridina (25 g, 165,4 mmol, 1 equiv.) en DCM se añadió lentamente mCPBA (70 % en peso, 198,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se enfrió y se diluyó con DCM y después se neutralizó con la adición lenta de NaHCO₃ sat. La capa acuosa se lavó con DCM (3 x) y la capa orgánica combinada se secó y se evaporó para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH) para dar N-óxido de 3-etoxicarbonilpiridina (13,6 g). EM: masa exacta calculada para C₈H₉NO₃, 167,06; m/z encontrada, 168 [M+H]⁺.

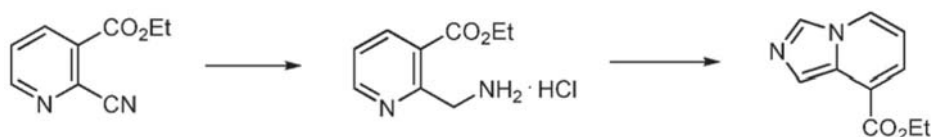
35

Etapa 2:



5 A una solución de N-óxido de 3-etoxicarbonilpiridina en 330 ml de DCM se añadieron cianuro de trimetilsililo (TMSCN) (11,0 g, 65,9 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de dimetilcarbamoilo (7,1 g, 65,9 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. Después, se añadió lentamente K_2CO_3 al 10 % para hacer la mezcla de reacción básica. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para proporcionar el material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los compuestos A (5,7 g) y B (3,5 g).

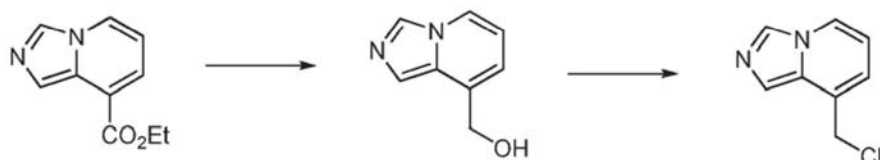
10 Etapas 3 y 4:



15 A una solución de 2-ciano-3-piridincarboxilato de etilo (2,5 g) y HCl conc. (5 ml) en 150 ml de etanol se añadió Pd al 10 %/C (húmedo, 250 mg) y la mezcla de reacción se hidrogenó usando un globo de hidrógeno y se agitó durante 12 h. La reacción se filtró a través de celite y el etanol se evaporó para dar HCl de 2-(aminometil)-3-piridincarboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Una mezcla de 44,8 ml de anhídrido acético y 19,2 ml de ácido fórmico se calentó en una temperatura de baño de aceite de 50-60 °C durante 3 horas, después se enfrió a ta para dar anhídrido fórmico-acético, que después se añadió lentamente al HCl de 2-(aminometil)-3-piridincarboxilato de etilo sólido y después se agitó a ta durante 8 h. El exceso de reactivo se evaporó para dar un residuo, que se neutralizó mediante la adición muy lenta de una solución sat. de $NaHCO_3$. La solución se extrajo con DCM, se secó y se evaporó para proporcionar imidazo[1,5-a]piridin-8-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (peso en bruto 2,7 g). EM: masa exacta calculada para $C_{10}H_{10}N_2O_2$, 190,07; m/z encontrada, 191 $[M+H]^+$.

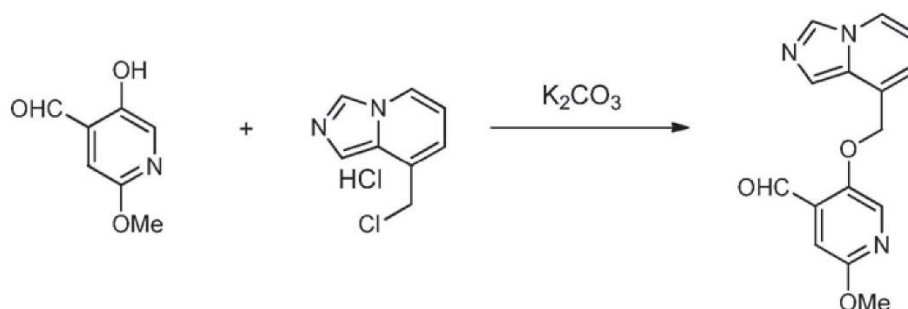
25 Etapas 5 y 6:



30 A una solución enfriada de hidruro de litio y aluminio (1,62 g, 42,4 mmol, 4,0 equiv.) en THF (50 ml) se añadió el imidazo[1,5-a]piridin-8-carboxilato de etilo en bruto (2,7 g, 14,2 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió y se añadieron agua (1,7 ml), NaOH al 15 % (1,7 ml) y agua (5,1 ml). La solución se diluyó con exceso de EtOAc y se agitó a ta durante 30 min. La solución se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y el disolvente se retiró para dar imidazo[1,5-a]piridin-8-metanol en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Hexano). EM: masa exacta calculada para $C_8H_8N_2O$, 148,06; m/z encontrada, 149 $[M+H]^+$.

40 A una solución de imidazo[1,5-a]piridin-8-metanol (800 mg) en cloroformo (50 ml) se añadió lentamente cloruro de tionilo (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h. El cloroformo se retiró y después el residuo se recogió en tolueno y el tolueno se evaporó (3 x) para dar un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: masa exacta calculada para $C_8H_7ClN_2$, 166,03; m/z encontrada, 167 $[M+H]^+$.

Etapa 7:



5 A una solución de cloruro (1,25 mmol, 1,0 equiv.) y hidroxinicotinaldehído (1,25 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (3,0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/MeOH).

Ejemplo 52. Preparación de 5-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 140).

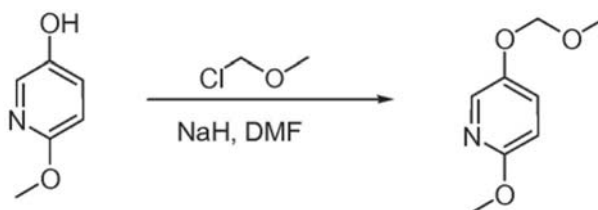
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 51.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,47 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 55. Preparación de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído.

15

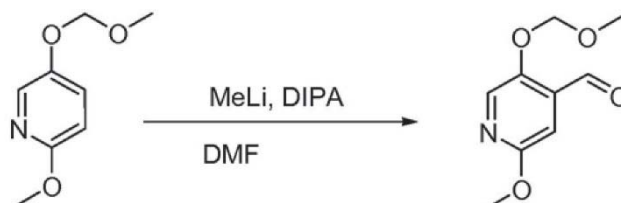
Etapas 1



20 A una solución de 6-metoxipiridin-3-ol (20 g, 0,16 mol, 1 equiv.) en DMF (200 ml) se añadió en porciones NaH (al 60 % en aceite mineral; 9,6 g, 0,24 mol, 1,5 equiv.) a 0-5 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se continuó agitando a 0-5 °C durante 15 min, se añadió clorometil metil éter (15,5 g, 0,19 mol, 1,2 equiv.), se agitó a 0-5 °C durante 20 min más y se inactivó con una solución de NH_4Cl (sat). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando EtOAc al 25 %/hexanos como eluyente para dar 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (24,1 g, 89,3 %) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) 7,97 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (s, 3H). LRMS ($M+H^+$) m/z 170,1

25

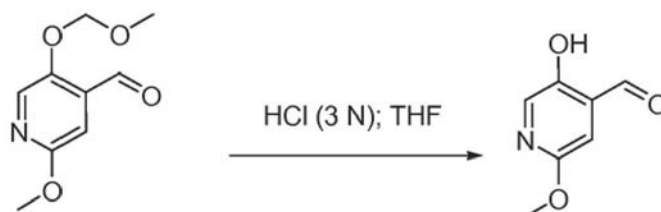
30 Etapas 2



35 A una mezcla de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)piridina (30 g, 0,178 mol, 1 equiv.) y diisopropilamina (507 μ l, 3,6 mmol, 0,02 equiv.) en THF (500 ml) se añadió metil litio (1,6 M/THF, 200 ml, 0,32 mol, 1,8 equiv.) a -40 °C. Una vez se completó la adición, la mezcla se calentó a 0 °C, se continuó agitando a 0 °C durante 3 h, se enfrió de nuevo a -40 °C y se añadió lentamente DMF (24,7 ml, 0,32 mol, 1,8 equiv.). Después, la mezcla se agitó a -40 °C durante 1 h, se inactivó con una mezcla de HCl (12 N, 120 ml) y THF (280 ml), se calentó a ta y se añadió agua (200 ml). El pH de la mezcla se ajustó a pH 8-9 con K_2CO_3 sólido. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído (33,5 g, 95,7 %) en forma de un sólido de color pardo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN 1H (400 MHz; CD_3OD) 7,90 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (s, 3H). LRMS ($M+H^+$) m/z 198,1

40

Etapa 3

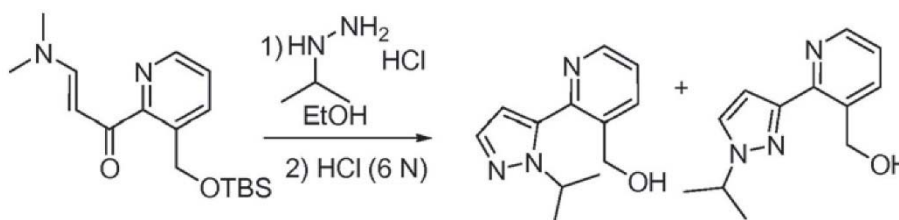


5 A una solución de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído (33,5 g, 0,17 mol, 1 equiv.) en THF (150 ml) se añadió HCl (3 N, 250 ml, 4,4 equiv.). La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h, se enfrió a ta y se diluyó con agua (500 ml). La mezcla se neutralizó a pH 7-8 con K₂CO₃ sólido. El sólido de color amarillo pálido se recogió, se lavó con agua y se secó para dar 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (17,9 g, 74,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz; DMSO) δ = 10,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,80 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 154,0.

10 *Ejemplo 56. Preparación de 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 150).*

Etapa 1:

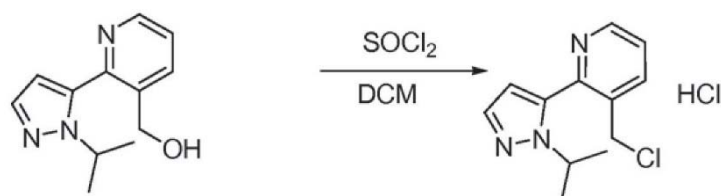
15



20 A (*E*)-1-(3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (en bruto, 1,03 g, 3,22 mmol, 1 equiv.; consulte el Ejemplo 46) en EtOH (10 ml) se añadió clorhidrato de isopropilhidrazina (430 mg, 3,86 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, se dejó enfriar, se añadió HCl (6 N, 0,5 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc (80 ml) y una solución de NaHCO₃(sat) (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente para dar 2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (500 mg, 71 %) y 2-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piridin-5-il)metanol (55 mg, 25 %) en forma de aceites de color amarillo pálido. Datos para 2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,0 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,55 (sep, *J* = 6,6 Hz 1H), 1,98-2,05 (a, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LRMS (M+H⁺) m/z 218,1; Datos para 2-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)piridin-5-il)metanol: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,0, 6,5 Hz, 1H), 6,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,58 (sep, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H). LRMS (M+H⁺) m/z 218,1

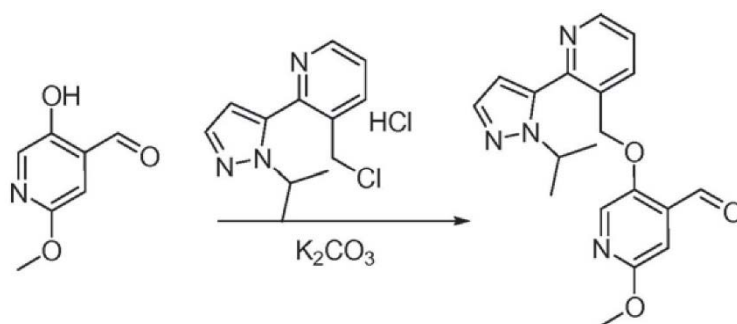
Etapa 2:

35



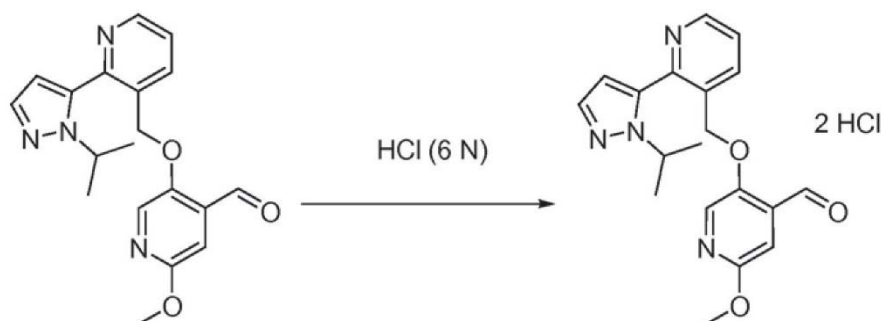
40 A 2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metanol (560 mg, 2,58 mmol) en DCM (10 ml) se añadió SOCl₂ (3,0 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se concentró a sequedad. El sólido en bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (700 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3:



Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (395 mg, 2,58 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-iso-propil-1H-pirazol-5-il)piridina (700 mg, 2,58 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (1,4 g, 10,32 mmol, 4 equiv.) en DMF (10,0 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (590 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H), 8,76 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,65 (sep, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). LRMS ($M+H^+$) m/z 353,1.

Etapa 4:



Se congeló una solución de 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (980 mg, 2,78 mmol, 1 equiv.) en HCl (6 N, 9,2 ml, 20 equiv.) a -78 °C. La mezcla se liofilizó durante una noche para dar bis-clorhidrato de 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, D_2O) δ 8,85 (dd, $J = 5,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 8,1, 5,7$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,24 (sep, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 7H). LRMS ($M+H^+$) m/z 353,1.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H), 8,76 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,65 (sept., $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

Los ejemplos 57-62 se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 55.

Ejemplo 57. Preparación de 2-metoxi-5-((2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 172).

RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 13,04 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,6, 4,4$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H).

Ejemplo 58. Preparación de 2-metoxi-5-((2-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 173).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H), 8,76 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,41 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,80 (sext., $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 59. Preparación de 2-metoxi-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 174).

45

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,17 (c, J = 8,6 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

5 *Ejemplo 60. Preparación de 5-((2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 175).*

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,11 (tt, J = 56,0, 4,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,67 (td, J = 13,4, 4,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo 61. Preparación de 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)picolinaldehído (Compuesto 176).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,34 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 4,4, 1,0 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 8,3, 4,6 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,65 (sep, J = 6,6 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 62. Preparación de 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído (Compuesto 177).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,64 (sep, J = 6,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

25 *Ejemplo 63. Preparación de 5-((2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 195).*

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,77 (quint., J = 8,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,74 - 2,56 (m, 2H), 2,32-2,15 (m, 2H), 1,87 - 1,73 (m, 1H), 1,72 - 1,59 (m, 1H).

Ejemplo 64. Preparación de 5-((2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 196).

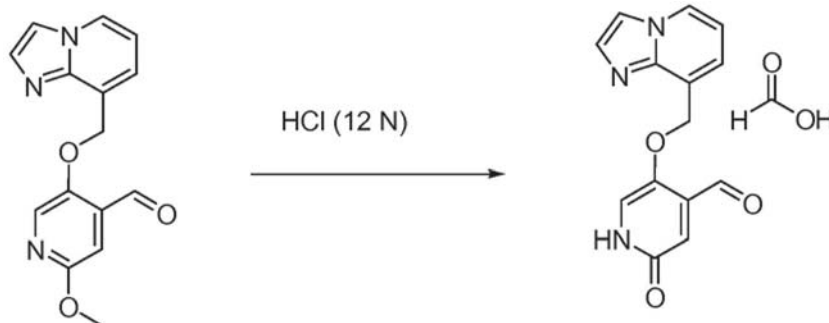
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,10 (quint., J = 7,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,96-1,83 (m, J = 2,9 Hz, 4H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 2H), 1,33-1,06 (m, 2H).

40 *Ejemplo 66. Preparación de 5-((2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 198).*

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,42 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,74 (quint., J = 7,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,23 - 1,85 (m, 6H), 1,63 - 1,51 (m, 2H).

Ejemplo 67. Preparación de 2-(difluorometoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 158).

Etapa 1:



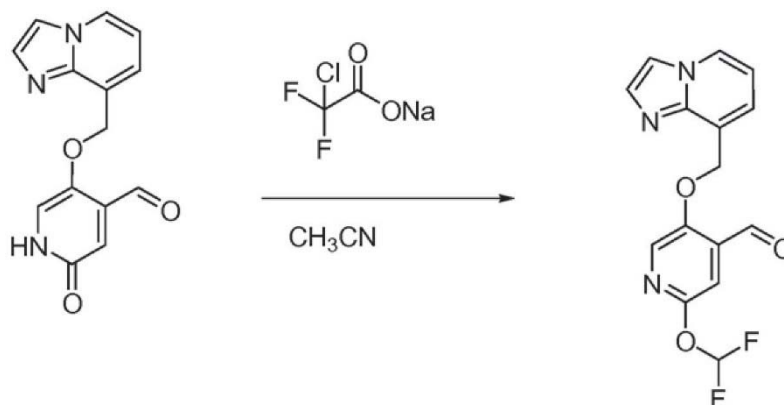
50 A 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (300 mg, 0,84 mmol, 1 equiv.) en un vial se añadió HCl (6 N, 1 ml, 6 mmol). La mezcla se concentró, se secó al vacío a 60 °C durante una noche, se enfrió a ta y se disolvió en NaOH (3 N, 5 ml), se filtró y se lavó dos veces con EtOAc. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 6-7, se filtró y se purificó por RP-HPLC (Gemini 21,2x 150 mm) con una mezcla de CH₃CN y agua (HCOOH al 0,1 %) como

55

eluyente para dar formiato de 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbaldehído (82,5 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 72 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,32 (s, 2H). LRMS (M+H⁺) m/z 270,1.

5

Etapa 2:



- 10 A 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbaldehído (100 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) en CH₃CN (10 ml) se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (84,5 mg, 0,56 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 10 %/DCM como eluyente para dar 2-(difluorometoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído (6,0 mg, 5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,46 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,44 (t, J = 60,0 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 2H), 6,79 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H). LRMS (M+H⁺) m/z 320,0.

15

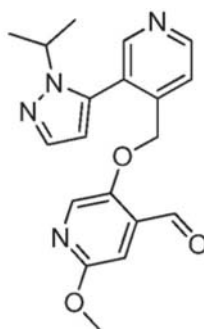
Ejemplo 68. Preparación de 2-(difluorometoxi)-5-((1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 178).

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 67.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 8,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,67 (sep, J = 6,6 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

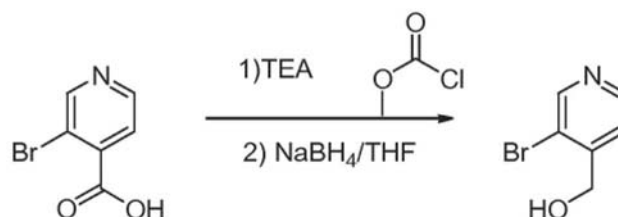
25

Ejemplo 69. Preparación de 5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 160).



30

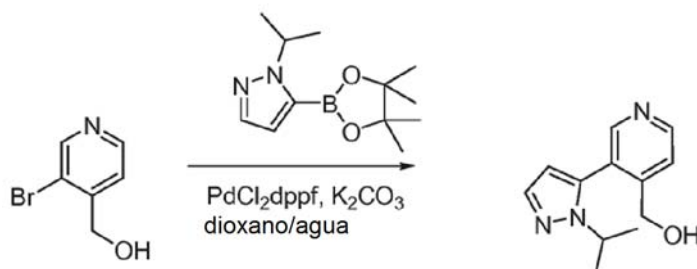
Etapa 1



- 35 A una mezcla de ácido 3-bromoisonicotínico (2,5 g, 12,37 mmol, 1equiv.) y TEA (3,44 ml, 24,75 mmol, 2,0 equiv.) en

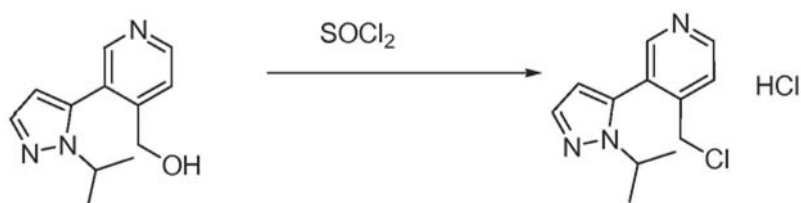
THF (100 ml) se añadió cloroformiato de metilo (1,2 ml, 14,85 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se filtró. A este filtrado se añadió una suspensión de NaBH₄ (0,95 g, 24,75 mmol, 2 equiv.) en agua (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se inactivó con una solución de NH₄Cl (ac.), se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar (3-bromopiridin-4-il)metanol (1,2 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,3 (t, J = 5,5 Hz, 1H). LRMS (M+H⁺) m/z 188,0.

Etapa 2:



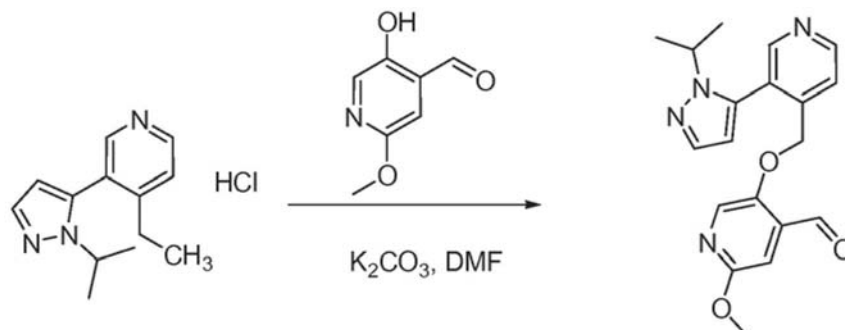
A una mezcla de (3-bromopiridin-4-il)metanol (150 mg, 0,8 mmol, 1 equiv.), 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (226 mg, 0,96 mmol, 1,2 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (58 mg, 0,08 mmol, 0,1 equiv.) y K₂CO₃ (331 mg, 3,0 mmol, 3 equiv.) en un matraz de fondo redondo se añadieron dioxano (6 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h, se enfrió, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar (3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)metanol (75 mg, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z 218,1.

Etapa 3:



Se calentó (3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)metanol (75 mg, 0,35 mmol) en SOCl₂ (5 ml) a 60 °C durante 30 min y se concentró. El sólido en bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar un sólido de color pardo (95 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4:



Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (79 mg, 0,52 mmol, 1,5 equiv.), Se calentó clorhidrato de 4-(clorometil)-3-(1-iso-propil-1H-pirazol-5-il)piridina (en bruto anterior, 0,35 mmol) y K₂CO₃ (145 mg, 1,05 mmol, 3 equiv.) en DMF (10,0 ml) a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó dos veces en una HPLC FI (Gemini 21,2 x 150 mm) usando una mezcla de CH₃CN/agua (HCOOH al 0,1 %) como eluyente para dar 5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (6,0 mg, 5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (s, 1H),

7,52 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,06 (sep, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). LRMS ($M+H^+$) m/z 353,1.

Ejemplo 70. Preparación de 5-([2,3'-bipiridin]-3-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 161).

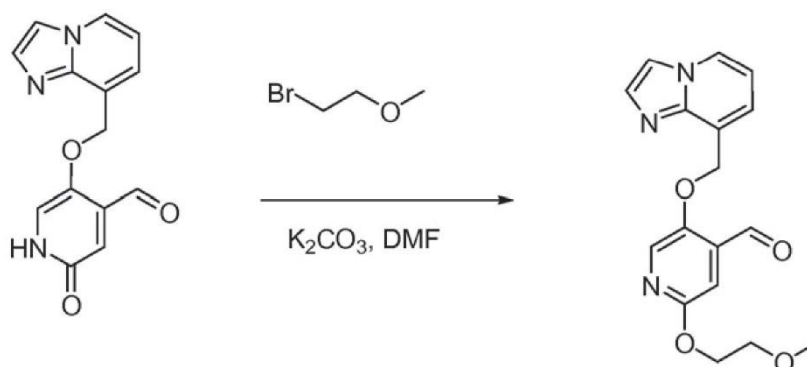
5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 69.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,36 (s, 1H), 8,85 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,71 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,96 (dt, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49- 7,42 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

10

Ejemplo 71. Preparación de 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 179).



15

A una mezcla de 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbaldehído (100 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (153,2 mg, 1,11, 3,0 equiv.) en DMF (5 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (154,3 mg, 1,11 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante una noche, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 10 %/DCM como eluyente para dar 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído (6,0 mg, 5 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,45 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 2H), 7,27 (dd, $J = 6,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,78 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,35 (dd, $J = 5,4, 3,9$ Hz, 2H), 3,66 (dd, $J = 5,4, 3,9$ Hz, 2H), 3,36 (s, 3H). LRMS ($M+H^+$) m/z 328,1.

20

Ejemplo 72. Preparación de 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 180).

25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 71.

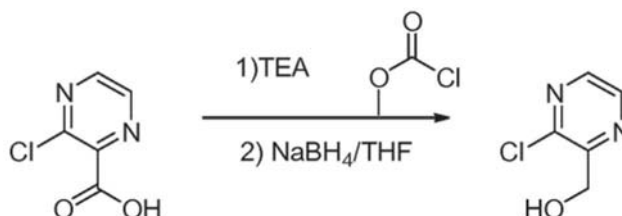
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (s, 1H), 8,76 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,65 (sep, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

30

Ejemplo 73. Preparación de 5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 181).

35

Etapas 1:

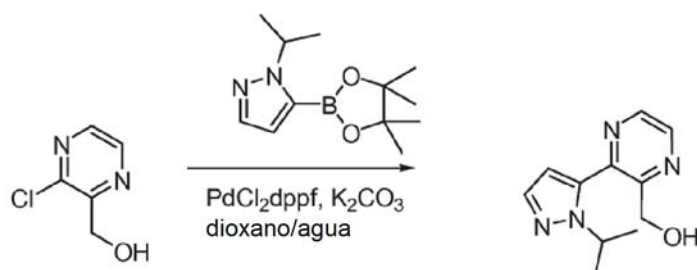


A una solución de ácido 3-cloropirazin-2-carboxílico (2,0 g, 12,70 mmol, 1,0 equiv.) y TEA (3,50 ml, 25,40 mmol, 2,0 equiv.) en THF (50 ml) se añadió cloroformato de metilo (1,2 ml, 15,20 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y se filtró. A este filtrado se añadió una suspensión de $NaBH_4$ (0,97 g, 25,40 mmol, 2 equiv.) en agua (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se inactivó con una solución de $NH_4Cl_{(ac)}$ y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar (3-cloropirazin-2-il)metanol (400 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H). LRMS ($M+H^+$) m/z 145,1.

40

45

Etapa 2:

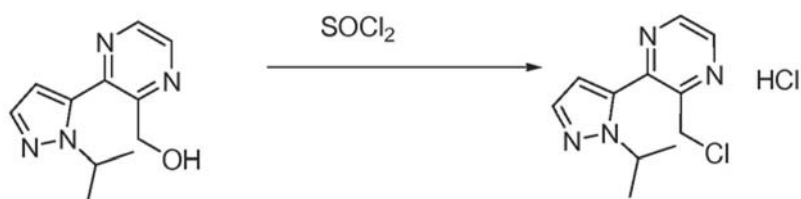


5

A una mezcla de (3-cloropirazin-2-il)metanol (200 mg, 1,4 mmol, 1 equiv.), 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (393 mg, 1,67 mmol, 1,2 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (102 mg, 0,14 mmol, 0,1 equiv.) y K₂CO₃ (580 mg, 4,2 mmol, 3 equiv.) en un matraz de fondo redondo se añadieron dioxano (6 ml) y agua (2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h, se enfrió a ta, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)metanol (110 mg, 36 %) en forma de un aceite de color amarillo. LRMS (M+H⁺) m/z 219,1.

10

Etapa 3:

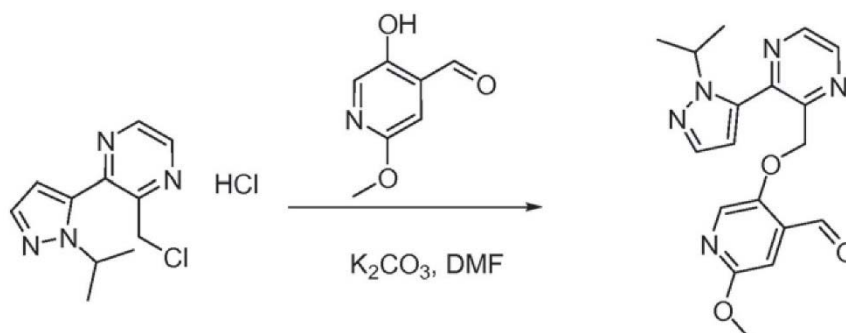


15

Se calentó 3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)metanol (75 mg, 0,35 mmol) en SOCl₂ (5 ml) a 60 °C durante 30 min y se concentró. El sólido en bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar un sólido de color pardo (95 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 4:

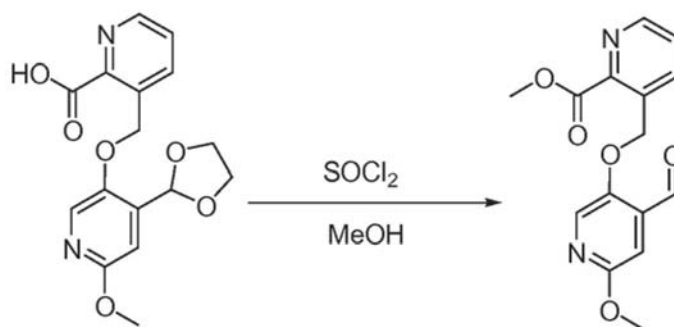


25

Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (110 mg, 0,60 mmol, 1,2 equiv.), clorhidrato de 2-(clorometil)-3-(1-iso-propil-1H-pirazol-5-il)pirazina (en bruto anterior, 0,5 mmol, 1 equiv.) y K₂CO₃ (207 mg, 1,50 mmol, 3 equiv.) en DMF (15,0 ml) se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (12,0 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,68 (sep, J = 6,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H). LRMS (M+H⁺) m/z 354,1.

30

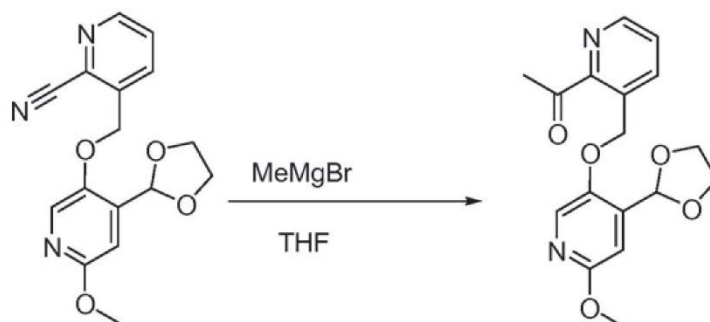
35 *Ejemplo 74. Preparación de 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinato de metilo (Compuesto 182).*



5 A ácido 3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolínico (55 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) en MeOH (15 ml) se añadió SOCl₂ (5,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se concentró y se neutralizó a pH 8-9 con una solución de NaHCO₃(sat.). La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinato de metilo (51,5 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) *m/z* 303,1.

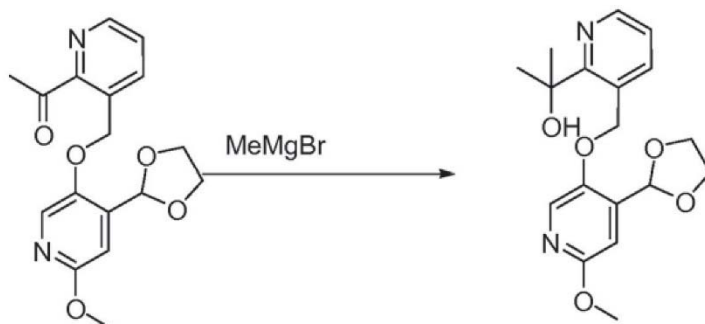
Ejemplo 75. Preparación de 5-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 183).

15 Etapa 1:



20 Se añadió bromuro de metilmagnesio (3M/éter, 2,0 ml, 5,65 mmol, 1,5 equiv.) a una solución agitada de 3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo (1180 mg, 3,76 mmol, 1 equiv.) en THF (10,0 ml) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se inactivó con una solución acuosa de ácido cítrico. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃(sat) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 1-(3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)etanona (776 mg, 63 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,22 - 4,04 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 2,79 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) *m/z* 331,1.

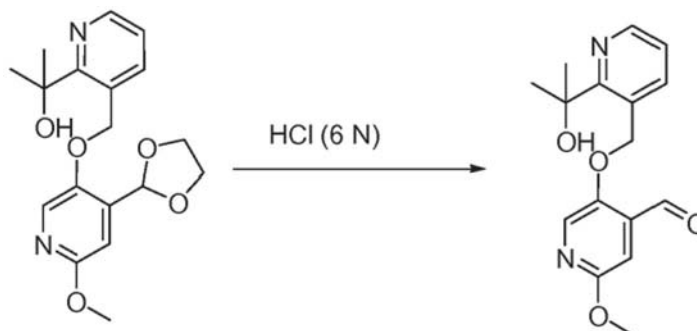
30 Etapa 2:



Se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M/éter, 0,25 ml, 0,75 mmol, 3,0 equiv.) a una solución agitada de 1-(3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)propan-1-ona (82 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) en THF (5,0 ml) a

-78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a ta y se inactivó con una solución acuosa de ácido cítrico. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO_{3(sat)} y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 2-(3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)propan-2-ol (38 mg, 44 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,07 - 3,88 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). LRMS (M+H⁺) m/z 347,1.

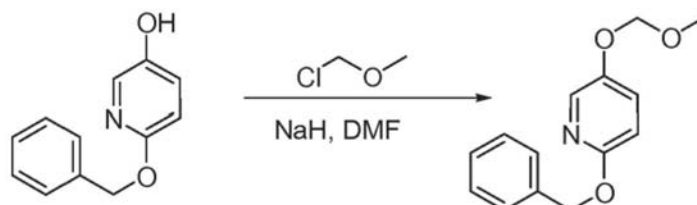
Etapa 3:



A 2-(3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)propan-2-ol (30 mg, 0,087 mmol, 1 equiv.) en un matraz de fondo redondo se añadió HCl (6 N, 3,0 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante una noche, se enfrió a ta, se neutralizó a pH 7-8 con una solución de NaHCO_{3(sat)} y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 5-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (10,2 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,57 (s, 6H). LRMS (M+H⁺) m/z 303,1.

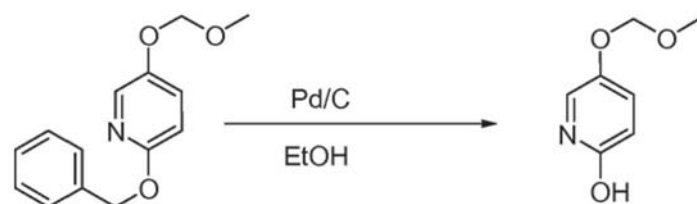
Ejemplo 76. Preparación de 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído y 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)nicotinaldehído.

Etapa 1



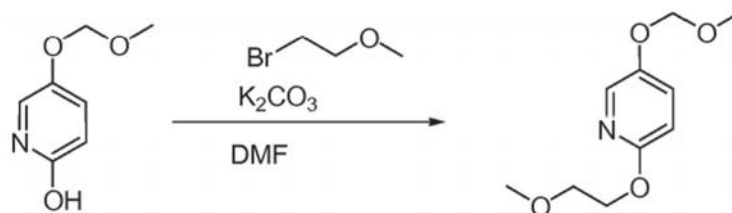
A una solución de 6-(benciloxi)piridin-3-ol (2,0 g, 10 mmol, 1 equiv.) en DMF (20 ml) se añadió en porciones NaH (al 60 % en aceite mineral; 0,6 g, 15 mmol, 1,5equiv.) a 0-5 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se continuó agitando a 0-5 °C durante 15 min, se añadió clorometil metil éter (0,88 g, 11 mmol, 1,1 equiv.), se agitó a 0-5 °C durante 20 min más y se inactivó con una solución de NH₄Cl_(sat). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando EtOAc al 25%/hexanos como eluyente para dar 2-(benciloxi)-5-(metoximetoxi)piridina (2,1 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS (M+H⁺) m/z 246,1

Etapa 2



A 2-(benciloxi)-5-(metoximetoxi)piridina (1,8 g, 8,71 mol) en EtOH se añadió Pd/C (1,0 g). La mezcla se cargó con H₂ (15 psi), se agitó a ta durante 45 min, se filtró y se concentró para dar 5-(metoximetoxi)piridin-2-ol (1,35 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LRMS (M+H⁺) m/z 156,1

Etapa 3

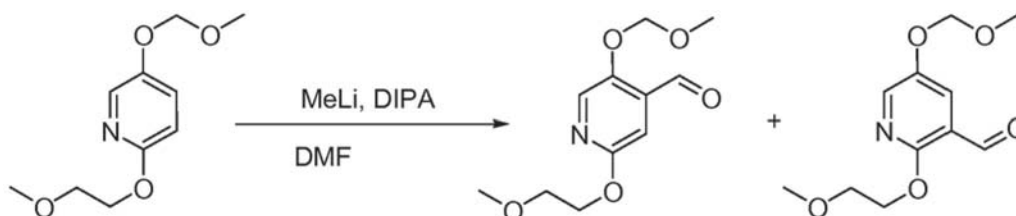


5

A una mezcla de 5-(metoximetoxi)piridin-2-ol (1,35 g, 8,71 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (6,01 g, 43,6 mmol, 5,0 equiv.) en DMF (30,0 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (3,61 g, 26,1 mmol, 3equiv.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h, se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)piridina (500 mg, 27 %) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, $J = 8,9, 3,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,9, 1,0$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,48-4,40 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). LRMS ($M+H^+$) m/z 214,1.

10

Etapa 4



15

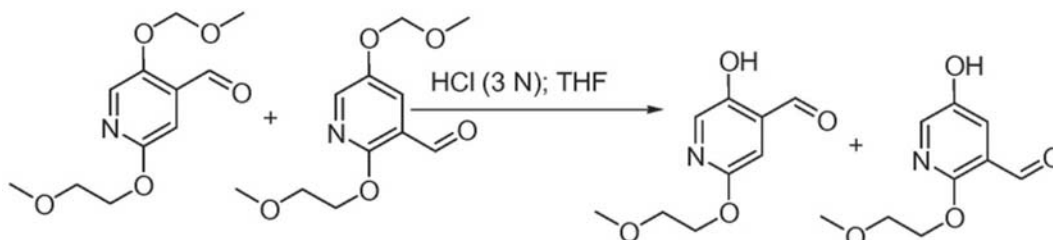
A una mezcla de 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)piridina (1,34 g, 6,3 mol, 1 equiv.) y diisopropilamina (17,5 ul, 0,13 mmol, 0,02 equiv.) en THF (50 ml) se añadió metil litio (1,6 M/THF, 7 ml, 11,3 mol, 1,8 equiv.) a -40 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 0 °C, se continuó agitando a 0 °C durante 3 h, se enfrió de nuevo a -40 °C y se añadió lentamente DMF (0,83 ml, 11,3 mol, 1,8 equiv.). Después, la mezcla se agitó a -40 °C durante 1 h, se inactivó con una mezcla de HCl (12 N, 12 ml) y THF (28 ml), se calentó a ta y se añadió agua (20 ml). El pH de la mezcla se ajustó a pH 8-9 con K_2CO_3 sólido. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar una mezcla de 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído y 2-(2-metoxietoxi)-5-(metoximetoxi)nicotinaldehído (5/1, 1,27 g, 83,6 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,46 (dd, $J = 5,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,14 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (s, 3H) y RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,64- 4,57 (m, 2H), 3,85 - 3,79 (m, $J = 5,4, 4,0$ Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,46 (s, 3H); LRMS ($M+H^+$) m/z 242,1.1

20

25

30

Etapa 5



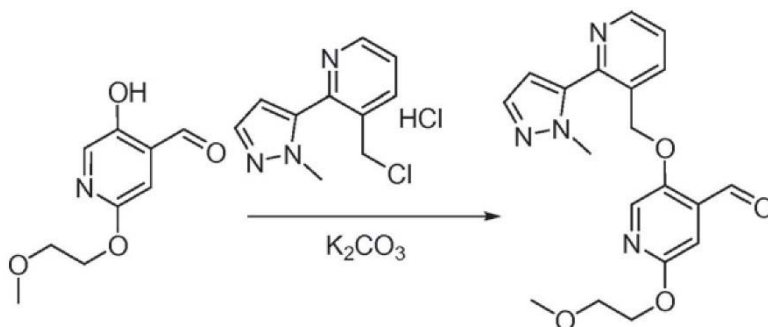
35

A una solución de 2-metoxi-5-(metoximetoxi)isonicotinaldehído (1,27 g, 5,29 mol) en THF (5 ml) se añadió HCl (3 N, 4 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h, se enfrió a ta y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla se neutralizó a pH 7-8 con K_2CO_3 sólido y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos para dar 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído (630 mg, 60 %) y 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)nicotinaldehído (120 mg, 11 %). Datos para 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). LRMS ($M+H^+$) m/z 198,1. Datos para 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)nicotinaldehído: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,3 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (a, 1H), 4,54 (dd, $J = 5,4, 3,7$ Hz, 2H), 3,84 (dd, $J = 5,4, 3,7$ Hz, 2H), 3,49 (s, 3H). LRMS ($M+H^+$) m/z 198,1

40

45

Ejemplo 77. Preparación de 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 184).



5 Una mezcla de 5-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído (125 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.), sal clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridina (120 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.), y Cs₂CO₃ (410 mg, 1,26 mmol, 2 equiv.) en DMF (3,0 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (59 mg, 25 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,26 (dd, J = 5,4, 3,9 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,57 (dd, J = 5,4, 3,9 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 387,1.

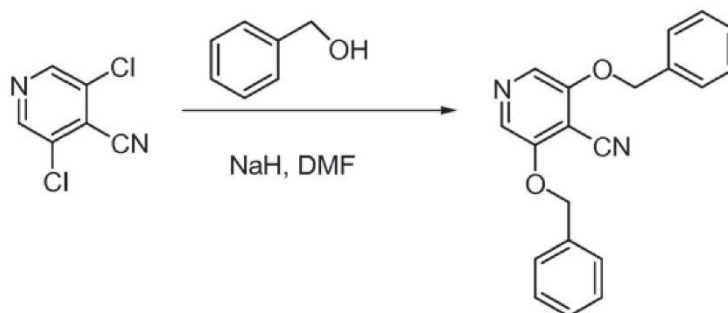
15 Ejemplo 78. Preparación de 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)nicotinaldehído (Compuesto 185).

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 77.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 8,74 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,82 - 3,76 (m, 2H), 3,45 (s, 3H).

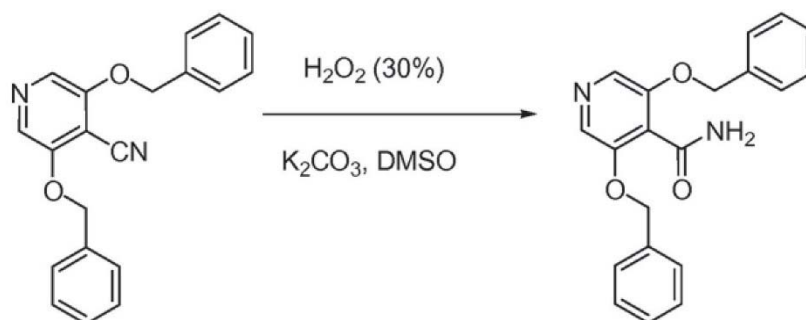
25 Ejemplo 79. Preparación de 3-hidroxi-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 186).

Etapa 1:



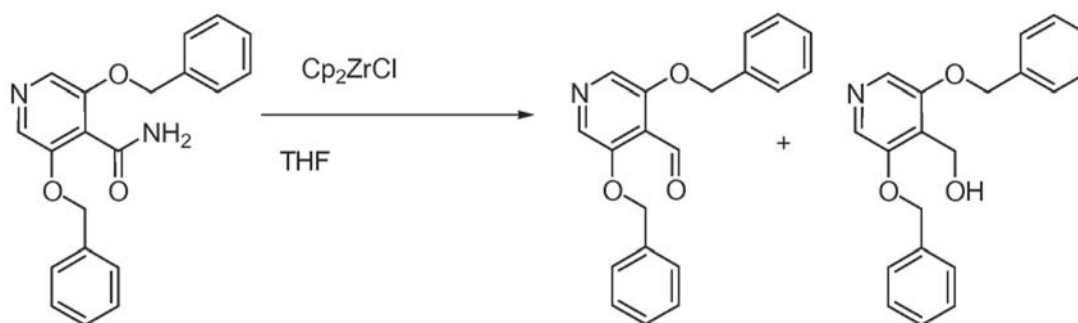
30 A una mezcla de NaH (al 60 % en aceite mineral) (2,77 g, 69,25 mmol, 2,5 equiv.) en DMF (40,0 ml) se añadió alcohol bencilico (6,6 g, 61,0 mmol, 2,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, se añadió 3,5-dicloroisonicotinonitrilo (4,8 g, 27,7 mmol, 1 equiv.), se continuó agitando a 0 °C durante 30 min, se calentó gradualmente a ta, se agitó a ta durante una noche y se inactivó con una solución de NH₄Cl_(sat). La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3,5-bis(benciloxi)isonicotinonitrilo (4,94 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 2H), 7,58-7,30 (m, 10H), 5,33 (s, 4H). LRMS (M+H⁺) m/z 317,1

40 Etapa 2:



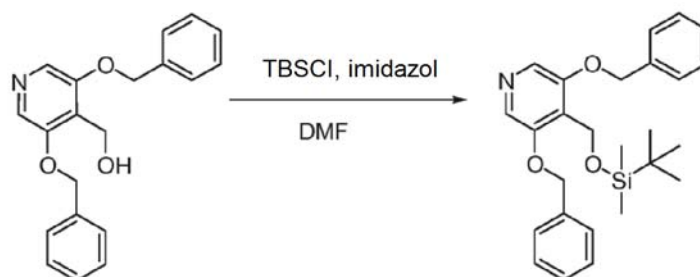
A una mezcla de 3,5-bis(benciloxi)isonicotinonitrilo (2,5 g, 7,9 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (4,37 g, 31,6 mmol, 4 equiv.) en DMSO (10 ml) se añadió H_2O_2 (30 % en agua, 2,0 ml) a ta. La mezcla se agitó a ta durante una noche y se añadió agua (50 ml). El sólido se recogió y se secó para dar 3,5-bis(benciloxi)isonicotinamida (2,2 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 2H), 7,59-7,33 (m, 10H), 5,83 (s, 2H), 5,25 (s, 4H), 4,81 (s, 2H). LRMS ($M+H^+$) m/z 335,1

Etapa 3:



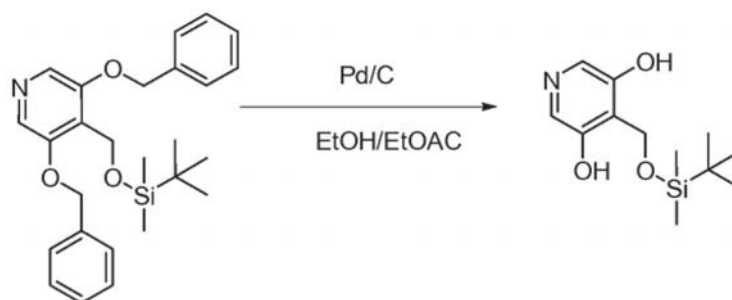
A 3,5-bis(benciloxi)isonicotinamida (1,6 g, 4,79 mmol) en THF (30 ml) se añadió Cp_2ZrCl (3,7 g, 14,4 mmol, 3 equiv.) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3,5-bis(benciloxi)isonicotinaldehído (580 mg, 38 %) y (3,5-bis(benciloxi)piridin-4-il)metanol (710 mg, 46 %) en forma de sólidos de color blanco. Datos para el aldehído RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,53 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,51 - 7,22 (m, 10H), 5,21 (s, 4H); LRMS ($M+H^+$) m/z 320,1. Datos para el alcohol RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (s, 2H), 7,58 - 7,34 (m, 10H), 5,22 (s, 4H), 4,87 (s, 1H).; LRMS ($M+H$) m/z 322,1.

Etapa 4:



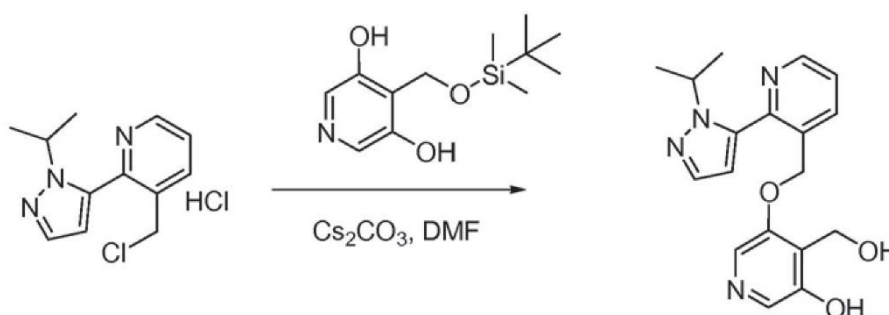
A una solución de (3,5-bis(benciloxi)piridin-4-il)metanol (910 mg, 2,83 mmol) e imidazol (385 mg, 5,66 mmol) en DMF (10,0 ml) se añadió TBSCl (513 mg, 3,4 mmol) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con una mezcla de agua (10 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de $NH_4Cl_{(sat)}$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 10 %/hexanos como eluyente para dar 3,5-bis(benciloxi)-4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)piridina (728 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LRMS ($M+H^+$) m/z 436,3.

Etapa 5:



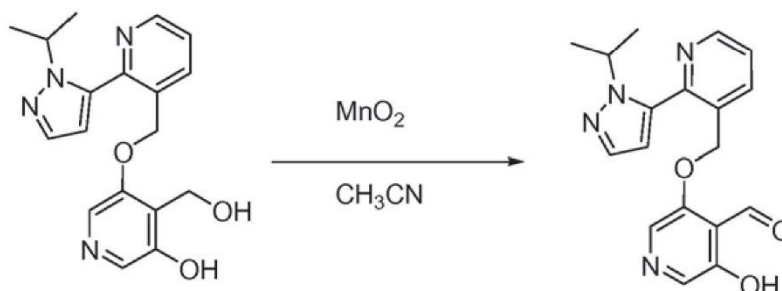
5 A 3,5-bis(benciloxi)-4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridina (720 mg, 1,66 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de EtOAc/EtOH (5/2, 28 ml) se añadió Pd/C (400,0 mg). La mezcla se cargó con H₂ (0,41 MPa (60 psi)), se agitó a ta durante 2 h, se filtró y se concentró para dar 4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3,5-diol en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 0,73 (s, 9H), -0,00 (s, 6H). LRMS (M+H) m/z 256,1.

10 Etapa 6:



15 Una mezcla de 4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3,5-diol (100 mg, 0,39 mmol, 2 equiv.) y Cs₂CO₃(381 mg, 1,17 mmol, 3 equiv.) en DMF (15 ml) se agitó a ta durante 30 min. A esta mezcla se añadió clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (53 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.) a ta. La mezcla se continuó agitando a ta durante una noche, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 4-(hidroximetil)-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)piridin-3-ol (36 mg, 27 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (dt, *J* = 33,0, 16,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,44 (sep, 6,6 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LRMS (M+H⁺) m/z 341,1

20 Etapa 7:



25 A 4-(hidroximetil)-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)piridin-3-ol (26 mg, 0,076 mmol, 1 equiv.) en CH₃CN (10 ml) se añadió MnO₂ (66 mg, 0,76 mmol, 10equiv.). La mezcla se calentó a 46 °C con agitación durante una noche, se enfrió a ta, se filtró y se concentró para dar 3-hidroxi-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,06 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,70 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,61 (sep, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LRMS (M+H⁺) m/z 339,1

30 *Ejemplo 80. Preparación de 3-(benciloxi)-5-hidroxiisonicotinaldehído (Compuesto 187).*

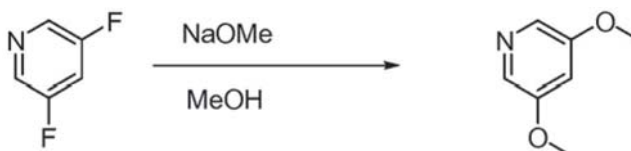
35

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 79.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,08 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 5H), 5,18 (s, 2H).

Ejemplo 81. Preparación de 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 188).

Etapa 1:



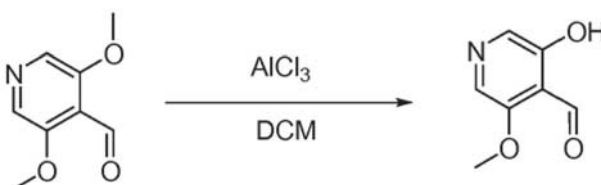
10 A una solución de 3,5-difluoropiridina (5,4 g, 46,8 mmol, 1 equiv.) en MeOH (45 ml) se añadió NaOMe (7,5 g, 140,4 mmol). La mezcla se dividió en tres tubos de microondas y se calentaron individualmente a 135 °C durante 1 h en un reactor de microondas. Los tres tubos se combinaron, se concentraron y se diluyeron con una mezcla EtOAc (100 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se disolvió de nuevo en MeOH (45 ml) y se añadió NaOMe (7,5 g, 140,4 mmol). La mezcla se dividió de nuevo en tres tubos de microondas y se calentaron individualmente a 135 °C durante 1 h en un reactor de microondas. Los tres tubos se combinaron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en una mezcla de EtOAc (200 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3,5-dimetoxipiridina (3,73 g, 57 %) en forma de un sólido de color blanquecino. 15
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 6,76 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 6H). LRMS (M+H⁺) *m/z* 140,1.

Etapa 2:



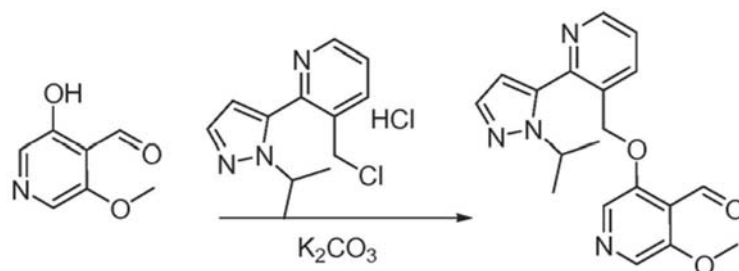
25 A una solución de 3,5-dimetoxipiridina (3,6 g, 25,90 mmol, 1 equiv.) en THF (80 ml) se añadió BuLi (3 M/hexanos, 13,0 ml, 38,85 mmol, 1,5 equiv.) a -20 °C. La mezcla se calentó a 0 °C, se agitó a 0 °C durante 30 min, se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió DMF (3,8 g, 51,8 mmol, 2 equiv.). La mezcla se calentó gradualmente a 0 °C, se inactivó con una solución de NH₄Cl_(sat) y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3,5-dimetoxiisonicotinaldehído (2,7 g, 62 %) en forma de un sólido de color amarillo. LRMS (M+H⁺) *m/z* 168,1. 30

Etapa 3:



35 A una solución de 3,5-dimetoxiisonicotinaldehído (2,7 g, 16,16 mmol, 1 equiv.) en DCM (100 ml) se añadió AlCl₃ (4,31 g, 32,32 mmol, 2,0 equiv.) a ta. La mezcla se sometió a reflujo durante una noche, se enfrió a ta y se añadió en hielo (200 g). La capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3-hidroxi-5-metoxiisonicotinaldehído (420 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,96 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) *m/z* 154,1. 40

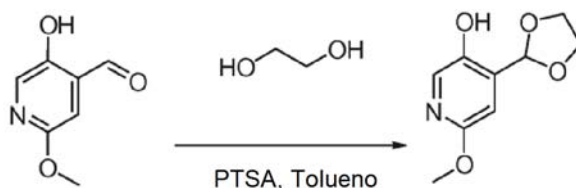
45 Etapa 4:



Una mezcla de 3-hidroxi-5-metoxiisonicotinaldehído (30 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 3-(clorometil)-2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridina (54 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (110 mg, 0,80 mmol, 4 equiv.) en DMF (2,0 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos para dar 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metoxiisonicotinaldehído (30 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,46 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,55 (sept., J = 6,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 6H). LRMS ($M+H^+$) m/z 353,1.

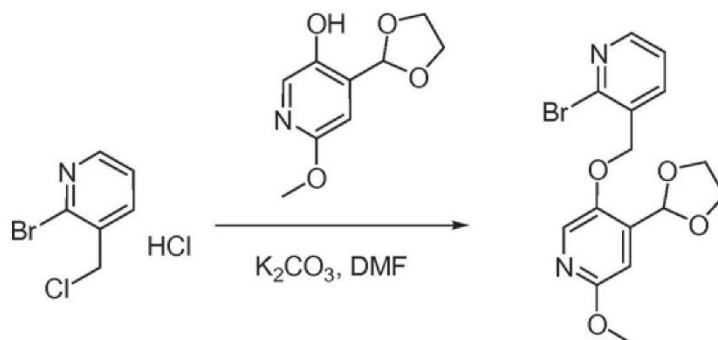
Ejemplo 82. Preparación de 5-((2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 189).

15 Etapa 1:



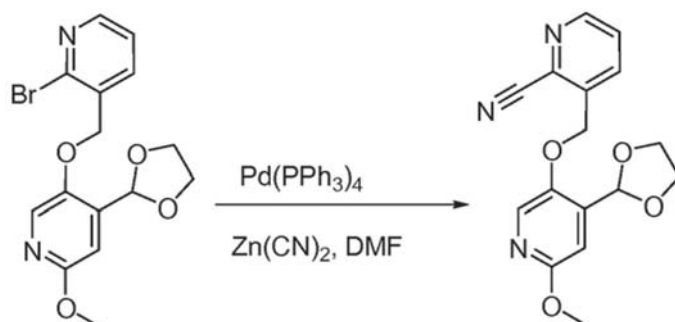
A 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (1,0 g, 6,54 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (50,0 ml) se añadieron etano-1,2-diol (10,0 ml) y PTSA (248 mg, 1,31 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a ta, se neutralizó a pH 8 y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-ol (980 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LRMS ($M+H^+$) m/z 198,1.

25 Etapa 2:



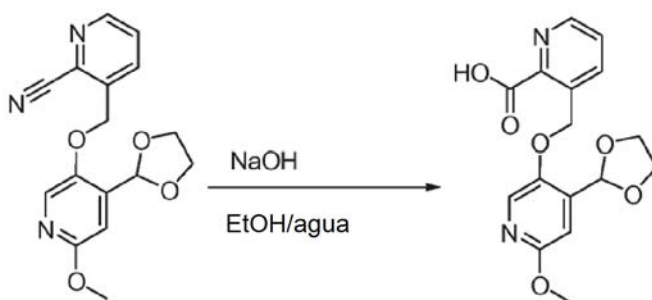
Una mezcla de 4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-ol (980 mg, 4,97 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 2-bromo-3-(clorometil)piridina (1,2 g, 4,93 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (2,7 g, 19,88 mmol, 4 equiv.) en DMF (10,0 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metoxipiridina (1,21 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (dd, J = 4,7, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,07-3,93 (m, 4H), 3,82 (s, 3H). LRMS ($M+H^+$) m/z 367,0.

Etapa 3:



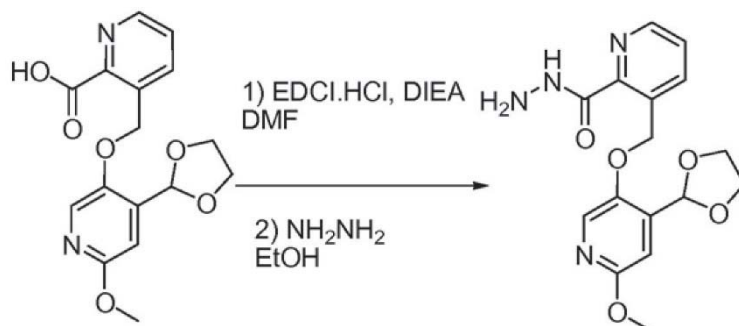
5 Una mezcla de 5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metoxipiridina (1,1 g, 3,0 mmol, 1 equiv.), Zn
 (CN)₂ (704 mg, 6,0 mmol, 2,0 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (346 mg, 0,3 mmol, 0,2 equiv.) en DMF (10 ml) se calentó a 125 °C
 durante 2 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando
 una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-
 10 iloxi)metil)picolinonitrilo (820 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J
 = 4,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,37
 (s, 2H), 4,18-4,00 (m, 4H), 3,92 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 314,1.

Etapas 4:



15 A 3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo (150 mg, 0,48 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de
 EtOH/agua (5/1, 12 ml) se añadió NaOH (192 mg, 4,8 mmol, 10 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante una
 noche, se concentró parcialmente, se añadió hielo y se acidificó a pH 3 con HCl_(conc). El sólido se recogió y se secó
 para dar ácido 3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolínico (145 mg, 91 %) en forma de un sólido de
 20 color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,38-8,48 (a, 1H), 8,28-8,35 (a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50-7,70 (a, 1H), 6,81
 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,50-5,64 (a, 2H), 4,03 - 3,87 (m, 3H), 3,75 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 333,0.

Etapas 5:

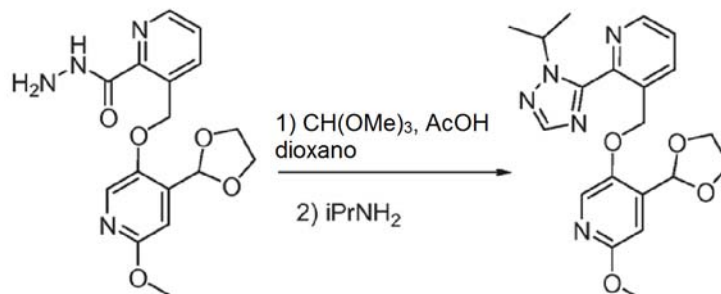


25 A una mezcla de ácido 3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolínico (145 mg, 0,44 mmol, 1 equiv.) y
 EDCI.HCl (169 mg, 0,88 mmol, 2 equiv.) en DMF (3,0 ml) se añadió DIEA (146 ul, 0,88 mmol, 2 equiv.). La mezcla se
 agitó a ta durante 1 h y se purificó por HPLC FI (Gemini 21,2 x 150 mm) usando una mezcla de CH₃CN y agua para
 30 aislar el intermedio de urea. Las fracciones se concentraron y se disolvieron en EtOH (5,0 ml). A esta mezcla se añadió
 hidrazina (0,5 ml) a ta. La mezcla se agitó a ta durante 1 h, se concentró parcialmente y se diluyó con agua (10 ml). El
 sólido se recogió, se lavó con agua y se secó para dar 3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-
 iloxi)metil)picolinohidrazida (97 mg, 64 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz,

CDCl₃) δ 9,13 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,20 - 4,06 (m, 4H), 3,90 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) *m/z* 347,1.

Etapa 6:

5

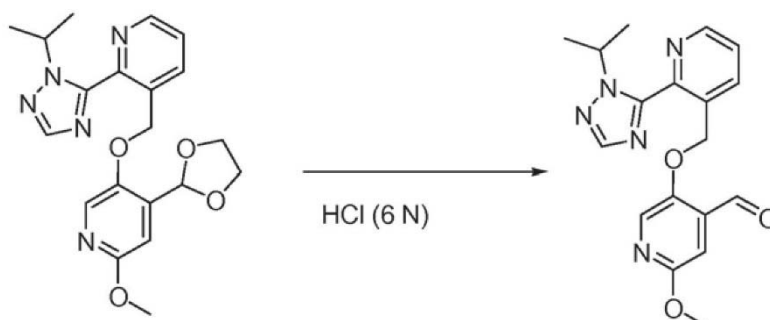


A una mezcla de 3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinohidrazida (90 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) y AcOH (0,4 ml) en dioxano (2,0 ml) se añadió CH(OMe)₃ (0,4 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 1 h, se enfrió a ta y se añadió isopropilamina (0,4 ml). La mezcla se cerró de nuevo herméticamente, se calentó a 110 °C durante una noche, se concentró y se purificó en HPLC FI (Gemini 21,2 x 150 mm) usando una mezcla de CH₃CN y agua como eluyente para dar 4-((1,3-dioxolan-2-il)-5-((2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxipiridin-3-il)metil)picolinohidrazida (68 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (dd, *J* = 4,7, 1,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,30 (sept., *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,17-4,02 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 1,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). LRMS (M+H⁺) *m/z* 398,2.

10

15

Etapa 7:



20

A 4-((1,3-dioxolan-2-il)-5-((2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxipiridin-3-il)metil)picolinohidrazida (60 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en un matraz de fondo redondo se añadió HCl (6 N, 2,0 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante una noche, se enfrió a ta, se neutralizó a pH 7-8 con una solución de NaHCO₃(_{sat}) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 5-((2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxipiridin-3-il)metil)picolinohidrazida (52,2 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,35 (s, 1H), 8,62 (dd, *J* = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,28 (sept., *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). LRMS (M+H⁺) *m/z* 354,1.

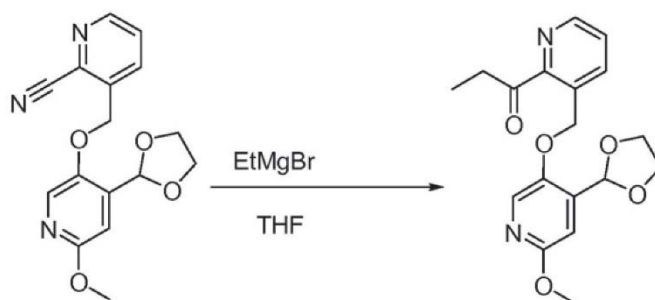
25

30

Ejemplo 83. Preparación de 5-((2-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxipiridin-3-il)metil)picolinohidrazida (Compuesto 190).

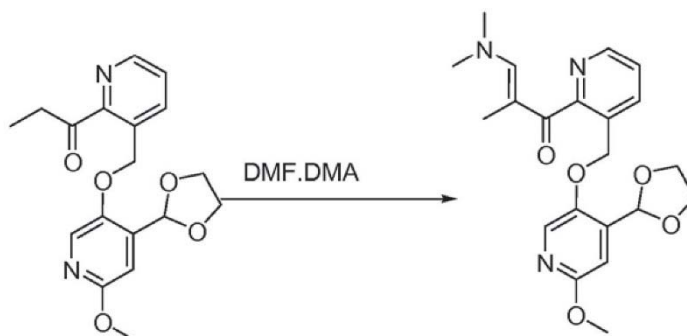
Etapa 1:

35



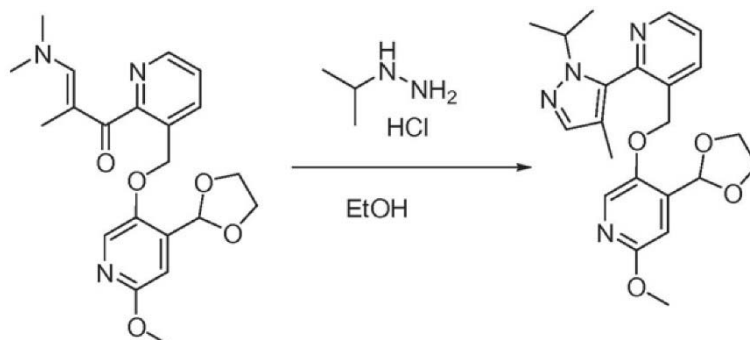
Se añadió bromuro de etilmagnesio (3 M/éter, 1,53 ml, 4,60 mmol, 1,5 equiv.) a una solución agitada de 3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo (960 mg, 3,07 mmol, 1 equiv.) en THF (15,0 ml) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se inactivó con una solución acuosa de ácido cítrico. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO₃(sat) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 1-(3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)propan-1-ona (611 mg, 58 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS (M+H⁺) m/z 345,1.

Etapa 2:



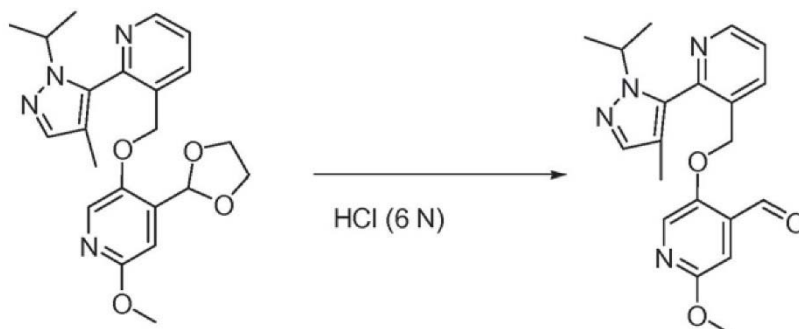
Se calentó 1-(3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)propan-1-ona (600 mg, 1,74 mmol) en dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (10,0 ml) a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró para dar (E)-1-(3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-en-1-ona, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (M+H⁺) m/z 400,2.

Etapa 3:



A (E)-1-(3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)-2-metil-prop-2-en-1-ona (en bruto, 230 mg, 0,58 mmol, 1 equiv.) en EtOH (5 ml) se añadió clorhidrato de isopropilhidrazina (128 mg, 1,16 mmol, 2 equiv.) a ta. La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a ta, se concentró y se diluyó con una mezcla de EtOAc (50 ml) y una solución de NaHCO₃(sat) (10,0 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 4-(1,3-dioxolan-2-il)-5-((2-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxipiridina (48 mg, 20 % para dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (dd, J = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,85-5,01 (m, 2H), 4,30 - 3,98 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 411,2.

Etapa 4:



- 5 A 4-((1,3-dioxolan-2-il)-5-((2-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxipiridina (41 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) en un matraz de fondo redondo se añadió HCl (6 N, 2,0 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante una noche, se enfrió a ta, se neutralizó a pH 7-8 con una solución de NaHCO₃(sat) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 5-((2-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (33,3 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1H), 8,71 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 7,1, 4,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,86-4,99 (m, 2H), 4,12 (sep, J = 6,7, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,40 (d, J = 767 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 367,1.

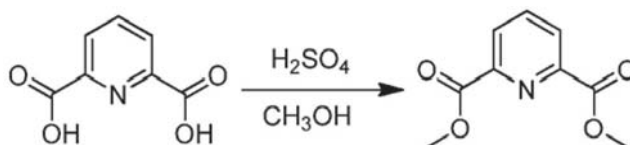
- 15 *Ejemplo 84. Preparación de 5-((2-(1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído (Compuesto 191).*

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 83.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,18 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,26 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,70 (s, 3H).

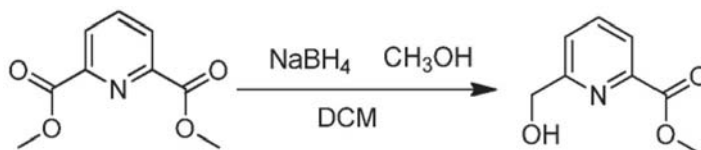
- 25 *Ejemplo 85. Síntesis de ácido 2,2,2-trifluoroacético: ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)picolínico (1:1) (Compuesto 192).*

Etapa 1:



- 30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de ácido piridin-2,6-dicarboxílico (1 g, 5,98 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (12,5 ml). Se añadió ácido sulfúrico (2,5 ml) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó durante una noche a 70 °C y después se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. El valor del pH de la solución se ajustó a 7 con carbonato sódico. La solución resultante se extrajo con 2 x 25 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 0,95 g (81 %) de piridin-2,6-dicarboxilato de 2,6-dimetilo en forma de un sólido de color blanco

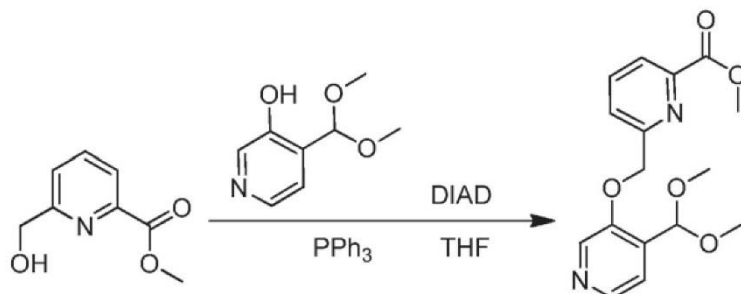
Etapa 2:



- 40 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de piridin-2,6-dicarboxilato de 2,6-dimetilo (950 mg, 4,87 mmol, 1,00 equiv.) en un disolvente mezcla de metanol (33,2 ml) y diclorometano (14,2 ml). Se añadió NaBH₄ (185 mg, 5,02 mmol, 1,00 equiv.) a la mezcla de reacción en varios lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de 50 ml de NH₄Cl (ac.). La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro

y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1-2:1) como eluyente para producir 750 mg (92 %) de 6-(hidroximetil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

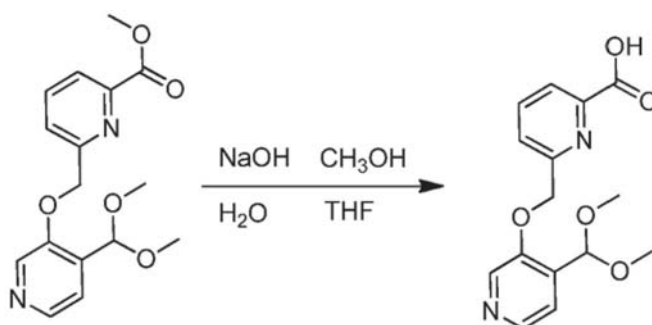
5 Etapa 3:



10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 6-(hidroximetil)piridin-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,79 mmol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió 4-(dimetoximetil)piridin-3-ol (304,2 mg, 1,80 mmol, 1,00 equiv.) y trifenilfosfano (615 mg, 2,34 mmol, 1,30 equiv.) a la mezcla de reacción. Esto se siguió de la adición gota a gota de DIAD (473,1 mg, 2,34 mmol, 1,30 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5-1:1) como eluyente para producir 340 mg (60 %) de 6-((4-(dimetoximetil)piridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

20 Etapa 4:

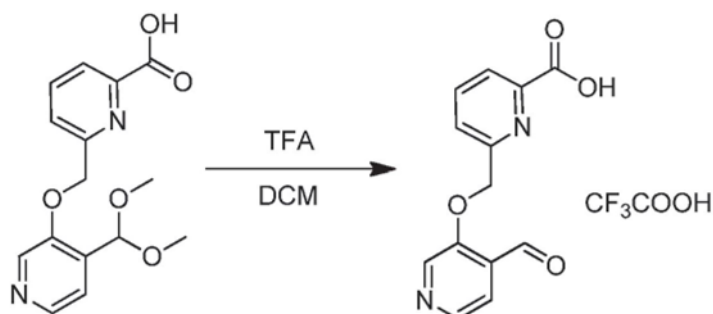
20



25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 6-((4-(dimetoximetil)piridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-carboxilato de metilo (310 mg, 0,97 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido sódico (117 mg, 2,93 mmol, 3,00 equiv.) en un disolvente mezcla de metanol (10 ml), agua (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 4-5 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de isopropilo/DCM(1/3) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 230 mg (78 %) de ácido 6-((4-(dimetoximetil)piridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

30

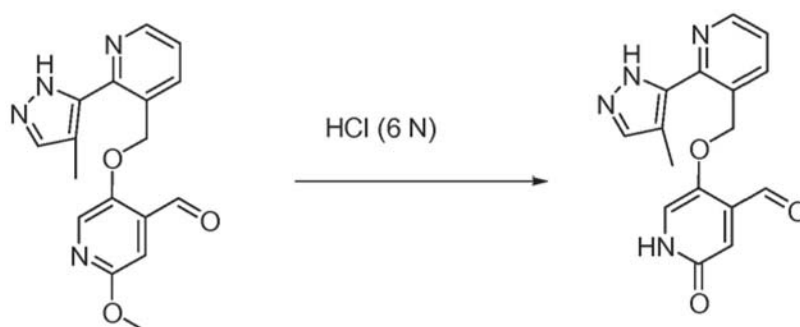
Etapa 5:



35 En un tubo cerrado herméticamente de 8 ml, se puso una solución de ácido 6-((4-(dimetoximetil)piridin-3-

il]oxi]metil]piridin-2-carboxílico (150 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (4 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). La solución resultante se agitó durante 3,5 h a 45 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto (100 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Columna, Columna SunFire PrepC18 OBD, 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 0,05 % de TFA y MeCN (MeCN al 10 % hasta el 35 % en 4 min, hasta 100 % en 1 min. Abajo a 10 % en 1 min); Detector, Dector Waters 2545 Uv, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 49 mg (38 %) de ácido 6-[[[4-formilpiridin-3-il]oxi]metil]piridin-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM-PH-GBT-ZL-HS-19-0 (EN, m/z): 259 [M+1]⁺ RMN H-PH-GBT-ZL-HS-19-0 (300 MHz, DMSO, ppm): 10,52 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,76 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H).

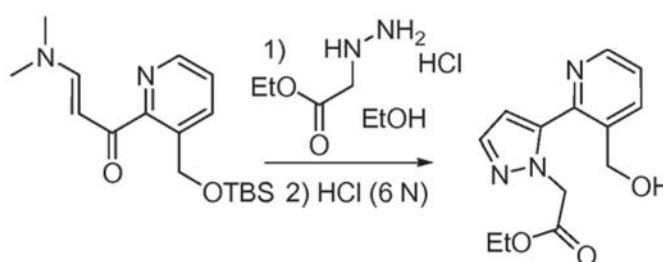
Ejemplo 86. Preparación de 5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbaldehído (Compuesto 194).



A 2-metoxi-5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (862 mg, 2,66 mmol, 1 equiv.) suspendido en agua (5,0 ml) se añadió HCl (6 N, 4,43 ml, 26,6 mmol, 10 equiv.). Una vez la mezcla se volvió una solución homogénea, se congeló a -78 °C a un sólido y se bombeó a alto vacío durante una noche. El sólido de color amarillo se continuó bombeando a 45 °C durante 20 h, se disolvió en agua (2,0 ml) y se basificó a pH 11 con NaOH (2 N). La capa acuosa se lavó tres veces con DCM y el pH de la mezcla se ajustó a pH 6-7. El sólido se recogió y se secó para dar 5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbaldehído (180 mg, 44 % basado en un 50 % recuperado de MP) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO a 90 °C) δ 10,14 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09-8,03 (a, 1H), 7,56-7,50 (a, 2H), 7,42-7,35 (a, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,18 (s, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 311,1.

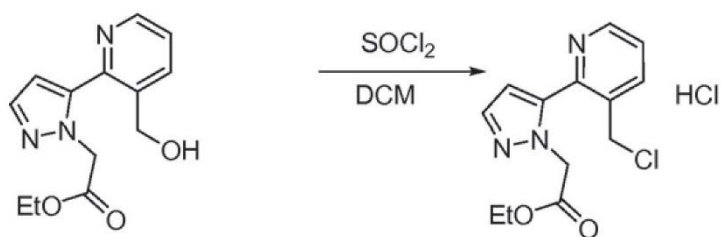
Ejemplo 87. Preparación de ácido 2-(5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético (Compuesto 199).

Etapa 1



A (E)-1-(3-((*tert*-butildimetilsililo)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (en bruto, 350 mg, 1,09 mmol, 1 equiv.) en EtOH (10 ml) se añadió clorhidrato de 2-hidrazinilacetato de etilo (338 mg, 2,18 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió a ta, se añadió HCl (6 N, 0,5 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró y se diluyó con una mezcla de EtOAc (50 ml) y NaHCO₃(sat) (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente para dar 2-(5-(3-(hidroximetil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (212 mg, 74 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,79 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,09 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LRMS (M+H⁺) m/z 262,1

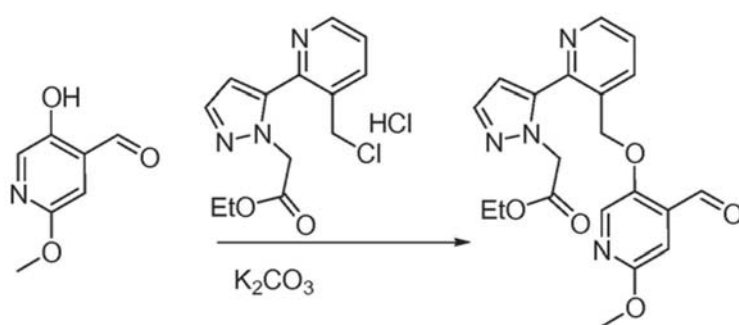
Etapa 2



5 A 2-(5-(3-(hidroximetil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (182 mg, 0,70 mmol) en DCM (10 ml) se añadió SOCl_2 (3,0 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se concentró a sequedad. El sólido en bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar clorhidrato de 2-(5-(3-(clorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (220 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

10

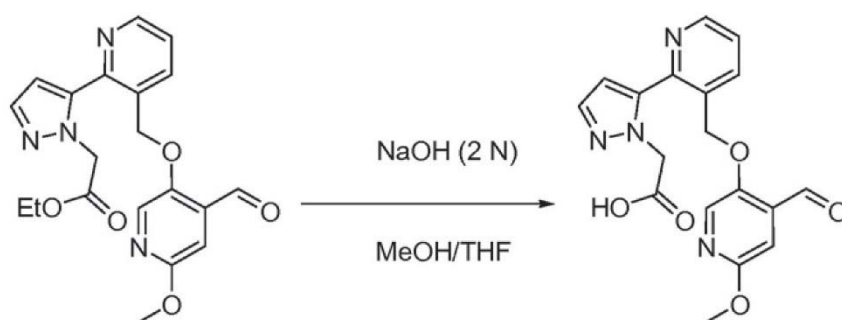


15

20

Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (107 mg, 0,70 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 2-(5-(3-(clorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (220 mg, 0,70 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (386 mg, 2,8 mmol, 4 equiv.) en DMF (6,0 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 2-(5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (261 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,45 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 4,0$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,12 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 397,1.

Etapa 4



25

30

A 2-(5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (182 mg, 0,46 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de MeOH/THF (1/5, 12,0 ml) se añadió NaOH (2 N, 2,3 ml, 4,6 mmol, 10 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se acidificó a pH 3 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar ácido 2-(5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético (135,1 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 369,1.

35

Los ejemplos 88 y 89 se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 87 anterior.

Ejemplo 88. Preparación de 3-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (Compuesto 200).

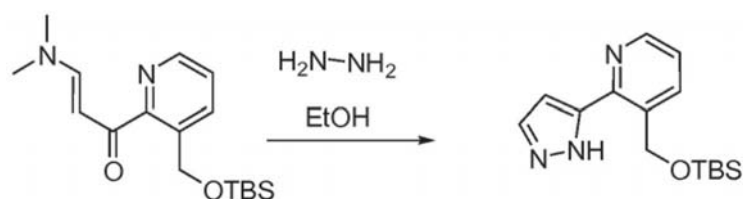
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,44 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,55 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,00 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

5 *Ejemplo 89. Preparación de ácido 3-(5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico (Compuesto 202).*

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,49 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

15 *Ejemplo 90. Preparación de ácido 3-(3-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico (Compuesto 201).*

Etapa 1



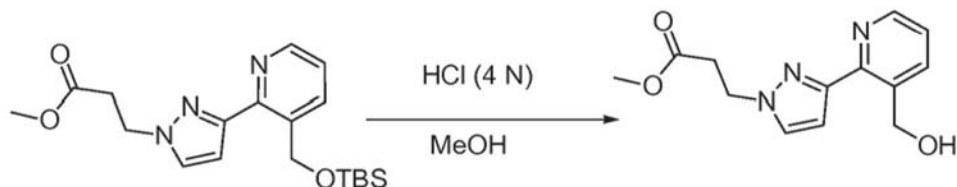
20 A (*E*)-1-(3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (en bruto, 350 mg, 1,09 mmol, 1 equiv.) en EtOH (5 ml) se añadió hidrazina (140 mg, 4,36 mmol, 4 equiv.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, se enfrió, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente para dar 3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-(1H-pirazol-5-il)piridina (282 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. LRMS (M+H⁺) m/z 290,1

25 Etapa 2



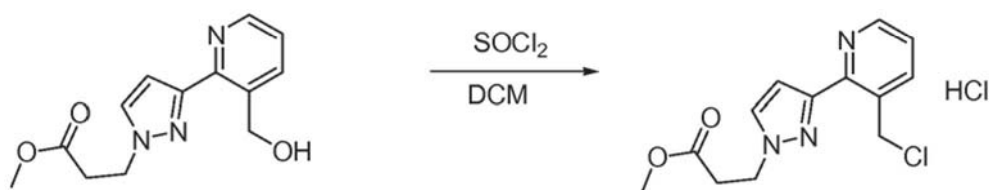
30 A una mezcla de 3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-(1H-pirazol-5-il)piridina (140 mg, 0,48 mmol, 1 equiv.) y Cs₂CO₃ (312 mg, 0,96 mmol, 2 equiv.) en DMF (3 ml) se añadió 3-bromopropanoato de metilo (122 mg, 0,73 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 6 h, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3-(3-(3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (110 mg, 61 %). LRMS (M+H⁺) m/z 376,1.

35 Etapa 3



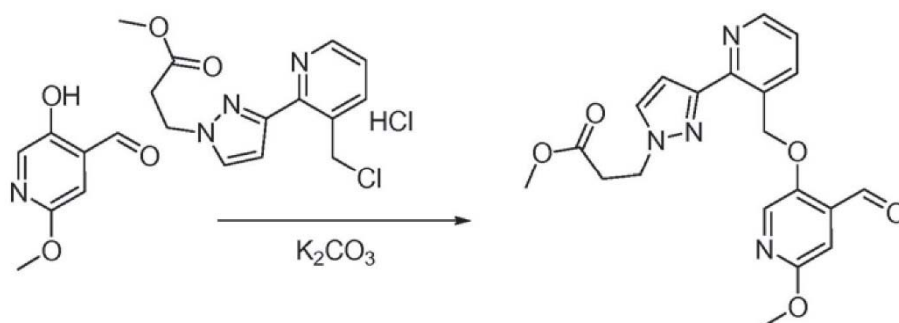
40 A 3-(3-(3-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo en MeOH (10 ml) se añadió HCl (2 N, 1,2 ml, 10 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 4 h, se concentró, se neutralizó a pH 7-8 con una solución de NaHCO_{3(sat)} y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando EtOAc como eluyente para dar 3-(3-(3-(hidroximetil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (51 mg, 67 %) en forma de un aceite. LRMS (M+H⁺) m/z 262,1.

45 Etapa 4



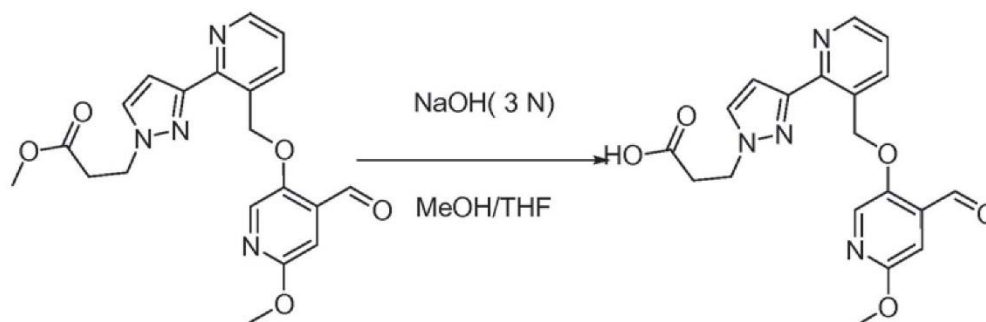
A 3-(3-(3-(hidroximetil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (51 mg, 0,20 mmol) en DCM (5 ml) se añadió SOCl_2 (1,0 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y se concentró a sequedad. El sólido en bruto se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para dar clorhidrato de 3-(3-(3-(clorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (63 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5



Una mezcla de 5-hidroxi-2-metoxiisonicotinaldehído (30 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.), clorhidrato de 3-(3-(3-(clorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (63 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 (100 mg, 10,32 mmol, 4 equiv.) en DMF (5,0 ml) se calentó a 70°C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexanos como eluyente para dar 3-(3-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (88 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,50 (s, 1H), 8,65 (dd, $J = 4,7, 0,9$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (dd, $J = 7,8, 0,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,46 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,91 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 397,1.

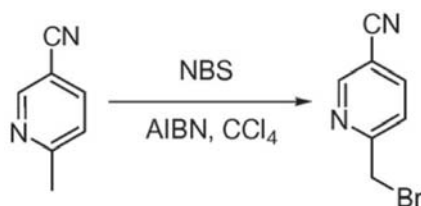
Etapa 6



A 3-(3-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo (72 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de MeOH/THF (1/6, 6,0 ml) se añadió NaOH (3 N, 0,6 ml, 1,8 mmol, 10 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se acidificó a pH 3, se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar ácido 3-(3-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico (53,4 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,42 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,86 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 383,1.

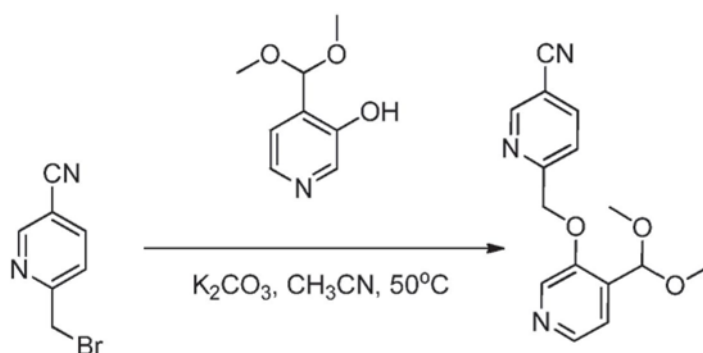
Ejemplo 91. Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrilo (Compuesto 204).

Etapa 1:



5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 6-metilpiridin-3-carbonitrilo (8 g, 67,72 mmol, 1,00 equiv.) en CCl₄ (125 ml). Se añadieron N-bromosuccinimida (13,4 g, 75,29 mmol, 1,10 equiv.), y AIBN (480 mg, 2,92 mmol, 0,04 equiv.) a la solución de reacción. La solución resultante se agitó durante 5 h a 85 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente para producir 5 g (37 %) de 6-(bromometil)piridin-3-carbonitrilo en forma de un sólido de color beige.

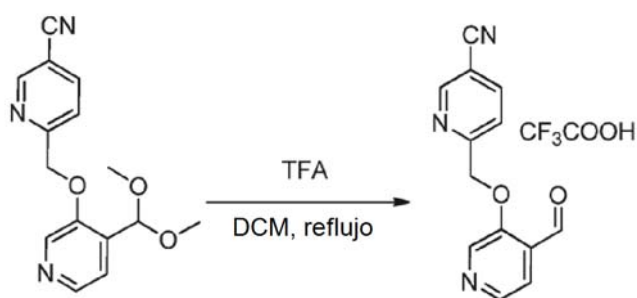
10 Etapa 2:



15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso una solución de 6-(bromometil)piridin-3-carbonitrilo (3 g, 15,23 mmol, 1,00 equiv.) en CH₃CN (100 ml). Se añadieron carbonato potásico (4,24 g, 30,68 mmol, 2,00 equiv.) y 4-(dimetoximetil)piridin-3-ol (2,83 g, 16,73 mmol, 1,10 equiv.) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó durante 2 h a 50 °C y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyente para producir 1,4 g (32 %) de 6-[[4-(dimetoximetil)piridin-3-il]oxi]metil]piridin-3-carbonitrilo en forma de un sólido de color rojo.

20

Etapa 2:



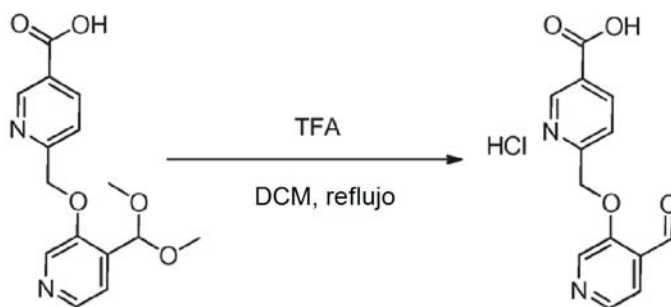
25 En un vial de 8 ml, se puso una solución de 6-[[4-(dimetoximetil)piridin-3-il]oxi]metil]piridin-3-carbonitrilo (100 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv.) en una mezcla de diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a 45 °C y después se concentró al vacío. El producto bruto (50 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (HPLC prep.-010): Columna, Columna SunFire Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; fase móvil, Agua y MeCN (10,0 % de MeCN hasta 40,0 % en 3 min, hasta 100,0 % en 2 min, abajo a 10,0 % en 1 min); Detector, Dector Waters 2545 Uv, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 8 mg (10 %) de 6-[[4-(formil)piridin-3-il]oxi]metil]piridin-3-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. CL-EM-PH-GBT-ZL-HS-13-0: (EN, m/z): 258 [M+1 + 18]⁺. RMN H-PH-GBT-ZL-HS-13-0: (300 MHz, DMSO, ppm): 10,48 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H).

35 *Ejemplo 92. Preparación de clorhidrato del ácido 6-((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil]nicotínico (Compuesto 205).*

Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 6-([[4-(dimetoximetil)piridin-3-il]oxi]metil)piridin-3-carbonitrilo (1 g, 3,51 mmol, 1,00 equiv.) en agua (30 ml). Se añadió hidróxido sódico (1,4 g, 35,00 mmol, 10,00 equiv.) a la reacción. La solución resultante se agitó durante 4 h a 90 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 4-5 con cloruro de hidrógeno (ac. 3 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 3 x 200 ml de tetrahidrofurano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 1 g (94 %) de ácido 6-([[4-(dimetoximetil)piridin-3-il]oxi]metil)piridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

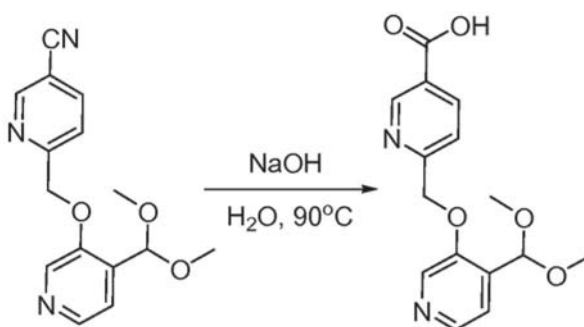
10 Etapa 2:



15 En un vial de 8 ml, se puso una solución de ácido 6-([[4-(dimetoximetil)piridin-3-il]oxi]metil)piridin-3-carboxílico (100 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv.) en un disolvente mezcla de diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 40 °C y después se concentró al vacío. El producto en bruto (70 mg) se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones (HPLC prep.-010): Columna, Columna SunFire PrepCl 8 OBD, 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (0,05 % de HCl) y MeCN (10,0 % de MeCN hasta 40,0 % en 3 min, hasta 100,0 % en 2 min. Abajo a 10,0 % en 1 min); Detector, Dector Waters 2545 Uv, 254 y 220 nm. Esto dio como resultado 30 mg (31 %) de clorhidrato del ácido 6-([[4-formilpiridin-3-il]oxi]metil)piridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. El compuesto mostró un punto de fusión de 192-194 °C. CL-EM-PH-GBT-ZL-HS-14-0: (EN, m/z): 259 [M+1]⁺/277 [M+1 + 18]⁺. RMN H-PH-GBT-ZL-HS-14-0: (300 MHz, DMSO, ppm): 13,42 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H).

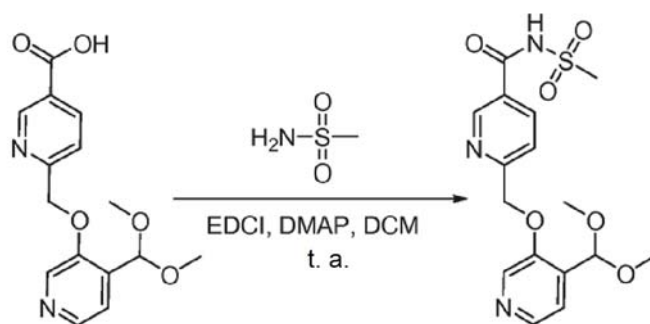
25 *Ejemplo 93. Preparación de ácido 2,2,2-trifluoroacético: 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)-N(metilsulfonyl)nicotinamida (2:1) (Compuesto 206).*

30 Etapa 1:



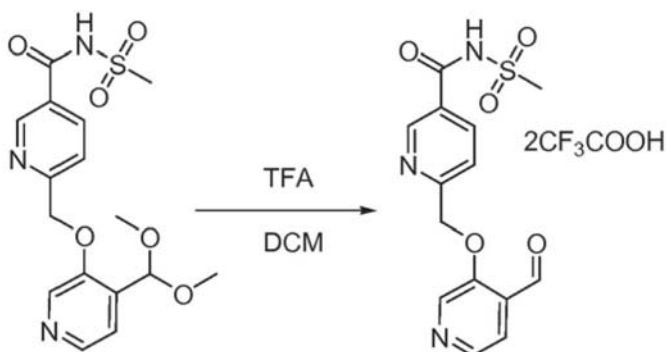
35 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de 6-([[4-(dimetoximetil)piridin-3-il]oxi]metil)piridin-3-carbonitrilo (1 g, 3,51 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido sódico (1,4 g, 35,00 mmol, 10,00 equiv.) en agua (30 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a 90 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 4-5 con cloruro de hidrógeno (3 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo y 3 x 200 ml de tetrahidrofurano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 1 g (94 %) de ácido 6-([[4-(dimetoximetil)piridin-3-il]oxi]metil)piridin-3-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

40 Etapa 2.



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso una solución de ácido 6-([4-(dimetoximetil)piridin-3-il]oxi)metil)piridin-3-carboxílico (200 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml). Se añadieron EDCI (190 mg, 0,99 mmol, 1,50 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (120 mg, 0,98 mmol, 1,50 equiv.) y metanosulfonamida (80 mg, 0,84 mmol, 1,20 equiv.) a la mezcla de reacción. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (1:10) como eluyente. Esto dio como resultado 200 mg (80 %) de 6-([4-(dimetoximetil)piridin-3-il]oxi)metil)-N-metanosulfonilpiridin-3-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3:



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, que se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 6-([4-(dimetoximetil)piridin-3-il]oxi)metil)-N-metanosulfonilpiridin-3-carboxamida (80 mg, 0,21 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 40 °C en un baño de aceite y después se concentró al vacío. El producto en bruto (60 mg) se purificó por HPLC prep. ultrarrápida con las siguientes condiciones (CombiFlash-1): Columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN/H₂O = 1/99 aumentando a CH₃CN/H₂O = 40/60 en 20 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 20 mg (17 %) de 6-([4-formilpiridin-3-il]oxi)metil)-N-metanosulfonilpiridin-3-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) en forma de un sólido de color blanco. El compuesto mostró un punto de fusión de 102-104 °C. CL-EM: (EN, m/z): 336 [M+1]⁺/354 [M+1 + 18]⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO, ppm): 10,53 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J=4,5 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,37 (s, 3H).

Ejemplo 94. Preparación de isonicotinaldehídos sustituidos.

Los compuestos 207-217 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 207). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1H), 8,67 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,17 (c, J = 8,6 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,39 - 4,32 (m, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).

2-metoxi-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 208). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,61 - 4,49 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,95 - 2,79 (m, 2H).

2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 209). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,63 - 4,48

(m, 2H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 3,75 (dd, $J = 5,4, 3,9$ Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,01 - 2,69 (m, 2H).

2-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 210). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,23 (s, 1H), 8,64 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,19 (c, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,12 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H).

2-metil-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 211). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,75 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,61 - 4,44 (m, 2H), 2,96 - 2,75 (m, 2H), 2,62 (s, 3H).

3-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 212). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,26 (s, 1H), 8,65 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 4,4, 1,0$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,19 (c, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H).

3-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 213). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,24 (s, 1H), 8,66 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 4,5, 1,1$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 2H), 2,87 - 2,64 (m, 2H).

3-cloro-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 214). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,51 (s, 1H), 8,77 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,66 (sep, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metilisonicotinaldehído (Compuesto 215). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,58 (s, 1H), 8,69 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 7,92 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,59 (sep, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

3-cloro-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 216). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,67 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 4H).

3-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído (Compuesto 217). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,68 (s, 1H), 8,77 (dd, $J = 4,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,34 - 5,22 (m, 4H), 2,57 (s, 3H).

PRUEBAS IN VITRO

Ejemplo 95. Modulación de la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina mediante el procedimiento de ensayo de heteroaril aldehídos.

Las curvas de equilibrio de oxígeno (CEO) en la hemoglobina S (HbS) purificada se midieron por el cambio en p_{50} , la presión parcial de oxígeno a la que los sitios de unión del hemo en la muestra de HbS están saturados al 50 % con oxígeno. La HbS se purificó mediante un procedimiento modificado (Antonini y Brunori, 1971; Hemoglobin and Myoglobin in their Reactions with Ligands; North Holland Publishing Company; Ámsterdam, Londres) a partir de sangre obtenida de pacientes con células falciformes homocigóticas, a través del Hemoglobinopathy Center at Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI) con la aprobación de la Junta de Revisión Institucional. Las curvas de equilibrio de oxígeno se llevaron a cabo con un analizador HEMOX, (TCS Scientific, New Hope, PA). Quinientos ml de HbS purificada 250 mM se diluyeron en 4,5 ml de tampón HEMOX (TES 30 mM, NaCl 130 mM, KCl 5 mM, pH = 7,4) dando como resultado una concentración final de hemoglobina de 25 mM. Los compuestos se añadieron a las concentraciones finales deseadas. La mezcla se incubó durante 45 min a 37 °C y después se transfirió a la cámara de muestra Hemox. Las muestras se saturaron con oxígeno mediante lavado con aire comprimido durante 10 minutos. Después, las muestras se lavaron con nitrógeno puro y se registró la absorbancia de desoxi-Hb en función de la p_{O_2} de la solución. Después, el dato de equilibrio de oxígeno se ajustó al modelo Hill para obtener los valores de p_{50} . Las curvas de desoxigenación tanto para HbS sola (control) como para HbS en presencia de compuesto se recogieron con el software TCS. La p_{50} para HbS purificada fue normalmente de $13,8 + 1,6$. Los valores de delta p_{50} se obtuvieron del valor de p_{50} para el control menos el valor de p_{50} para la HbS tratada con compuesto, dividido por el valor de p_{50} para el control. Un valor positivo de delta p_{50} corresponde a una curva desplazada hacia la izquierda y un valor de p_{50} más bajo con respecto al control, lo que indica que el compuesto actúa modulando la HbS para aumentar su afinidad por el oxígeno.

Ejemplo 96. Modulación de la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina por resultados de ensayo de heteroaril

aldehídos.

Se encontró que todos los compuestos de la Tabla 1 analizados en el ensayo anterior tenían valores de delta p50 positivos. Delta p50 % se calcula a partir de $[(p50(HbS) - p50(HbS \text{ tratada con compuesto})) / p50(HbS)] \times 100$. A continuación, la Tabla 2 enumera los valores de delta p50 % donde + indica un delta p50 % entre 0 y 29, ++ indica un delta p50 % de entre 30 y 50, y +++ indica un delta p50 % de 50 o más. A menos que se indique otra cosa, los compuestos de la Tabla 2 se analizaron a 30 uM.

Tabla 2. delta p50 %

Compuesto	delta p50
1	+
2	++ (100 mM)
3	+
4	+
5	++
6	+
7	+
12	+(100 mM)
38	+
39	+
40	+(100 mM)
41	+
42	+
43	++
44	+++
45	+++
46	++
47	+
48	++ (100 mM)
49	++
52	+(100 mM)
53	++
54	++ (100 mM)
55	+(100 mM)
56	+(100 mM)
57	++ (100 mM)
58	++
59	+
61	+
62	+
63	+++
64	+
65	++
66	++
70	+

(continuación)

<i>Compuesto</i>	<i>delta p50</i>
71	+
74	++
75	+
76	+
77	+
78	+
79	++
80	++
81	+
82	+
83	+
84	++
85	+
86	++
87	+
88	+
89	+
90	+
91	++
92	++
93	++
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	++
104	+
105	+
106	++
107	+
108	++
109	+
110	+
111	+
113	+
114	+

(continuación)

<i>Compuesto</i>	<i>delta p50</i>
115	+
116	+
117	+
118	+
119	++
120	++
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
127	+
128	+
129	++
130	++
131	++
132	+++
133	++
134	++
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	++
142	+
143	++
149	+++
150	+++
158	++
159	+++
160	+++
161	++
162	+++
163	+++
164	++
165	++
169	++
172	++
173	+++
174	+++

(continuación)

Compuesto	delta p50
175	+++
176	+++
177	+++
178	++
179	++
180	+++
181	+++
183	+++
184	++
186	+++
187	++
188	+++
189	++
190	+++
191	+++
194	++
195	+++
196	+++
198	+++
199	+++
200	++
201	++
202	+++
203	+++

Ejemplo 97. Ensayo de polimerización.

5 Se llevan a cabo ensayos de polimerización *in vitro* utilizando HBS purificada, cambiando a tampón de fosfato de potasio 1,8 M a pH 7,4. Utilizando un protocolo ligeramente modificado (Antonini y Brunori, 1971), se purifica la HbS mediante el CRO VIRUSYS, a partir de sangre obtenida de pacientes con células falciformes homocigóticas, a través del Hemoglobinopathy Center at Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI) con la aprobación de la Junta de Revisión Institucional. Los compuestos se preparan en DMSO al 100 % y se añade una cantidad deseada a HBS purificada 50 mM, a una concentración final de DMSO del 0,3 %. La concentración final de fosfato de potasio se ajusta a 1,8 M utilizando una combinación de solución madre de fosfato de potasio 2,5 M y agua a pH 7,4. La mezcla de reacción se incuba durante una hora a 37 °C y después se transfiere a una placa de 24 pocillos para la desoxigenación en una caja de guantes que contiene nitrógeno al 99,5 % y oxígeno al 0,5 %. La placa de 24 pocillos no está cubierta y se incuba a 4 °C en un enfriador de placas dentro de la caja de guantes durante una hora y media. Se transfieren cincuenta ml de la mezcla de reacción a una placa de 96 pocillos y se mide la absorbancia a 700 nm cada minuto durante una hora a 37 °C en un lector de placas ubicado dentro de la caja de guantes. Se ajusta una gráfica de la absorbancia frente al tiempo utilizando un ajuste sigmoidal de Boltzman y se mide el tiempo de retardo (de cero al tiempo a la mitad de $V_{máx}$). Para comparar y clasificar los compuestos, los tiempos de retardo se expresan como porcentaje de retardo (% de TR), que se define como la diferencia en los tiempos de retardo para HBS/compuesto y HBS sola, multiplicado por 100 y dividido por el tiempo de retardo para HBS sola.

20 En el ensayo de polimerización se han probado los compuestos enumerados a continuación. Los intervalos de actividad se definen por el número de símbolos en forma de daga (†) indicados. † denota actividad ≥ 40 % pero ≤ 80 %; †† denotas actividad ≥ 80 % pero ≤ 120 %; ††† denota actividad ≥ 120 % pero ≤ 140 %; †††† denota actividad ≥ 160 %.

25

Tabla 3. % de delta Retardo

Compuesto	% de delta Retardo
5	†
108	
130	†
132	
91	
149	†
150	†††
158	†
179	
159	††
160	††
161	
162	††
173	†
174	††
195	†††
198	†
175	††
162	††
203	††
163	††
181	†††
206	†††
178	†
180	†
199	†††
176	†
177	†
202	†††
187	††
164	†††
165	†††
169	†††
186	††††
188	†††
189	†††
190	†††

Ejemplo 98. Ensayo de R/T

- 5 Se utilizó un ensayo de transición de relajado a tenso ("ensayo R/T") para determinar la capacidad de los compuestos de benzaldehído sustituidos para mantener el estado relajado (R) de alta afinidad por oxígeno de la hemoglobina en condiciones desoxigenadas. Esta capacidad se puede expresar como un valor "delta R" (es decir, el cambio en el período de tiempo del estado R después de tratar a la hemoglobina con un compuesto, en comparación con el período sin tratamiento con el compuesto). Delta R es el % de R que queda después del tratamiento con los compuestos en comparación con ningún tratamiento (por ejemplo, si el % de R sin tratamiento es del 8 % mientras que con el tratamiento con un compuesto diana es del 48 % de R a 30 mM, entonces el % de R es del 40 % para ese compuesto.
- 10

Se purificó una mezcla de HbS/A a partir de sangre obtenida de pacientes con células falciformes homocigóticas, a través del Hemoglobinopathy Center at Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI) con la aprobación de la Junta de Revisión Institucional. Se incubó HbS/A (a una concentración final de 3 mM) durante 1 hora a 37 °C en

15

presencia o ausencia de compuestos en tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH=7,4 y 2,3 difosfoglicerato (DPG) 30 mM en placas de 96 pocillos, en un volumen final de 160 ml. Se añadieron los compuestos a distintas concentraciones (concentraciones finales de 3 mM a 100 mM). Las placas se cubrieron con una película de Mylar. Una vez acabada la incubación, se retiró la cubierta de Mylar y las placas se colocaron en un lector de placas Nano Spectrostar previamente calentado a 37 °C. Cinco minutos después, se hizo fluir N₂ (caudal = 20 l/min) a través del espectrofotómetro. Se tomaron mediciones espectroscópicas (300 nm a 700 nm) cada 5 minutos durante 2 horas. El análisis de los datos se realizó mediante regresión lineal de los datos recuperados para todas las longitudes de onda.

- 5
- 10 A continuación, la Tabla 4 enumera los valores de delta R donde + indica un delta R entre 0 y 30, ++ indica un delta R de entre 30 y 50, y +++ indica un delta R de 50 o más. A menos que se indique otra cosa, los compuestos de la Tabla 2 se analizaron a 30 mM.

Tabla 4. delta R

Compuesto	delta R
5	++
43	+(9 mM)
45	++(9 mM)
46	+(9 mM)
53	+(9 mM)
58	+(9 mM)
63	++(9 mM)
65	+(9 mM)
66	++(9 mM)
79	++(9 mM)
80	+++ (9 mM)
84	++ (9 mM)
86	+(9 mM)
91	+++ (9 mM)
92	+(9 mM)
93	+(9 mM)
103	++ (9 mM)
108	+++ (9 mM)
119	++ (9 mM)
120	++ (9 mM)
129	++ (9 mM)
130	+(9 mM)
131	+(9 mM)
132	++
133	++ (9 mM)
134	+(9 mM)
140	+(9 mM)
143	+(9 mM)
149	+(9 mM)
150	+++
194	+(9 mM)
158	+(9 mM)
179	+(9 mM)
159	++
160	+
161	+(9 mM)
172	+(9 mM)

(continuación)

Compuesto	delta R
191	+ (9 mM)
173	+++
195	+++
174	++
196	++
198	++
175	++
162	+++
203	+ (9 mM)
163	++
181	+ (9 mM)
206	+ (9 mM)
178	+ (9 mM)
180	++
199	+ (9 mM)
176	+ (9 mM)
177	+ (3 mM)
183	++
184	++
200	+ (9 mM)
201	+ (9 mM)
202	+ (9 mM)
187	+++ (9 mM)
164	++ (9 mM)
165	+ (9 mM)
169	++ (9 mM)
186	+++

Ejemplo 99. Ensayo de sangre entera

- 5 Se realizaron de la siguiente manera curvas de equilibrio de oxígeno (CEO) de sangre entera antes y después del tratamiento con distintas concentraciones de compuestos de benzaldehído sustituido utilizando un analizador HEMOX (TCS Scientific, New Hope, PA). Se obtuvieron muestras de sangre de pacientes con células falciformes homocigóticas a través del Hemoglobinopathy Center at Children's Hospital Oakland Research Institute (CHORI) con la aprobación de la Junta de Revisión Institucional. El hematocrito se ajustó al 20 % utilizando plasma autólogo y las muestras de
- 10 sangre se incubaron durante 1 hora a 37 °C en ausencia o presencia de los compuestos. Se añadieron 100 ml de estas muestras a 5 ml de tampón Hemox (TES 30 mM, NaCl 130 mM, KCl 5 mM, pH = 7,4) a 37 °C y después se transfirió a la cámara de muestras Hemox. Las muestras se saturaron con oxígeno mediante lavado con aire comprimido durante 10 minutos. Después, las muestras se bañaron con nitrógeno puro y se registraron las respectivas absorbancias de oxi- y desoxi-Hb en función de la pO₂ de la solución. Después, los datos de equilibrio de oxígeno se
- 15 ajustaron al modelo Hill para obtener los valores de p50. Las curvas de desoxigenación tanto para sangre entera sola (control) como para sangre entera en presencia de compuesto se recogieron con el software TCS.

A continuación, la Tabla 5 enumera los valores de delta p50 % donde + indica un delta p50 % entre 0 y 29, ++ indica un delta p50 % de entre 30 y 50, y +++ indica un delta p50 % de 50 o más. A menos que se indique otra cosa, los

20 compuestos de la Tabla 2 se analizaron a 1000 mM. Un valor positivo de delta p50 corresponde a una curva desplazada hacia la izquierda y un valor de p50 más bajo con respecto al control, lo que indica que el compuesto actúa modulando la HbS para aumentar su afinidad por el oxígeno.

Tabla 5. Valores de delta p50 % para el ensayo de sangre entera

Compuesto	delta p50 %
5	+
44	+
58	+
65	+
74	++
79	+
80	+
92	+
93	+
103	+
106	+
108	+
120	+
129	++
130	++
131	+
132	++
133	+
140	+
143	+
149	+++
150	+++
194	+
158	+
179	++
159	+++
160	+++
191	+++
173	+++
174	+++
195	+++
196	++
198	+++
175	+++
162	+++
209	+
163	+++
181	+++
206	+++
178	++
180	+++
199	+
176	+++
177	+++
183	+++
184	+++

(continuación)

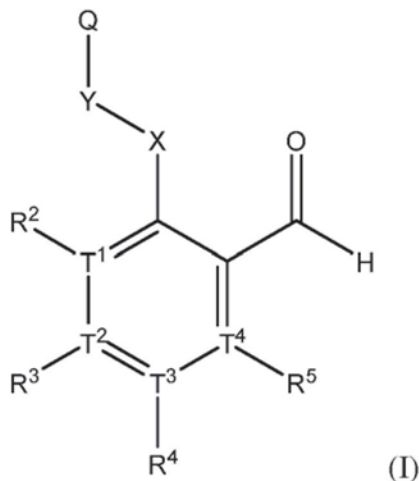
<i>Compuesto</i>	<i>delta p50 %</i>
200	+ + +
201	+
202	+
187	+
164	+ +
165	+
169	+ +
186	+ + +
188	+ + +
189	+ + +
190	+ + +

5 Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en el presente documento y las enseñanzas de la presente memoria descriptiva se han de resolver a favor de esta última. De manera similar, cualquier conflicto entre una definición reconocida en la técnica de una palabra o frase y una definición de la palabra o frase según se proporciona en la presente memoria descriptiva se ha de resolver a favor de esta última.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar una afección asociada con la deficiencia de oxígeno

5



en la que:

- 10 Y es CH₂;
X es O o CH₂;
T¹, T², T³ y T⁴ son C o N, con la condición de que al menos uno, pero no más de uno de T¹, T², T³ y T⁴ es N;
Q se selecciona entre el grupo que consiste en
- 15 i) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^a; en la que
R², R³, R⁴ y R⁵ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3;
- 20 ii) arilo sustituido con uno a tres -(CH₂)_kCO₂R^d; en la que
R² y R⁵ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, OR^d, O(CH₂)_zOR^dO(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3; y
- 25 R³ y R⁴ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^dO(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3;
- 30 iii) arilo sin sustituir; en la que
R², R³ y R⁴ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^dO(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3; y
R⁵ está ausente o es OR^d; y
- 35 iv) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^a; en la que
R², R³, R⁴ y R⁵ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^dO(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3;
- 40 cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_uOR^d, O(CH₂)_uNR^dR^d, O(CH₂)_uNR^dC(O)R^e, O(CH₂)_uNR^dC(O)₂R^e, O(CH₂)_uNR^dS(O)₂R^e, NH₂, -(CH₂)_kOC(O)R^e, -(CH₂)_kSR^d, CN, NO₂, -(CH₂)_kCO₂(alquil C₁₋₈)OH, -(CH₂)_kCO₂(alquil C₁₋₈)(heteroaril)C(O)(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kCO₂R^d, -(CH₂)_kCONR^dR^d, -(CH₂)_kNR^dC(O)R^e, -(CH₂)_kNR^dC(O)₂R^e, -(CH₂)_kC(O)R^d, -(CH₂)_kOC(O)NR^dR^d, -NR^d(CH₂)_uOR^d, -NR^d(CH₂)_uNR^dR^d, -NR^d(CH₂)_uNR^dC(O)R^e, -NR^d(CH₂)_uNR^dC(O)₂R^e, -NR^d(CH₂)_uN-R^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kNR^dC(O)₂R^d, -(CH₂)_kNR^dC(O)NR^dR^d, -(CH₂)_kS(O)R^e, -(CH₂)_kS(O)₂R^e, -(CH₂)_kN-R^dS(O)₂R^e, -C(O)(CH₂)_kNR^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kC(O)NR^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kS(O)₂NR^dR^d, N₃, -(CH₂)_karilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -NR^d(CH₂)_karilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -(CH₂)_kheteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -
- 45

(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, y -NR^d(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c donde k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y u es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

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

5 cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, haloalqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquino C₂₋₈, (CH₂)_mOR^f, OC(O)R^g, SR^f, CN, NO₂, (CH₂)_mCO₂R^f, CONR^fR^f, C(O)R^f, OC(O)NR^fR^f, (CH₂)_mNR^fR^f, NR^fC(O)R^g, NRC(O)₂R^g, NR^fC(O)NR^fR^f, S(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^fS(O)₂R^g, S(O)₂NR^fR^f, N₃, (R^f)_mSialquilo C₁₋₈, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h, cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h, donde m se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

10 cada R^h se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, ORⁱ, OC(O)R, SRⁱ, NO₂, CO₂Rⁱ, CONRⁱRⁱ, C(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)₂Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ y S(O)₂NRⁱRⁱ;

15 R^d, R^f y R^j se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, haloalqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ y haloalquino C₂₋₈; y

R^e, R^g y R^t se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, haloalqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ y haloalquino C₂₋₈;

20 en el que la afección se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de células falciformes, cáncer, un trastorno pulmonar, ictus, mal de altura, una úlcera, una úlcera por presión, enfermedad de Alzheimer, síndrome de enfermedad respiratoria agua y una herida.

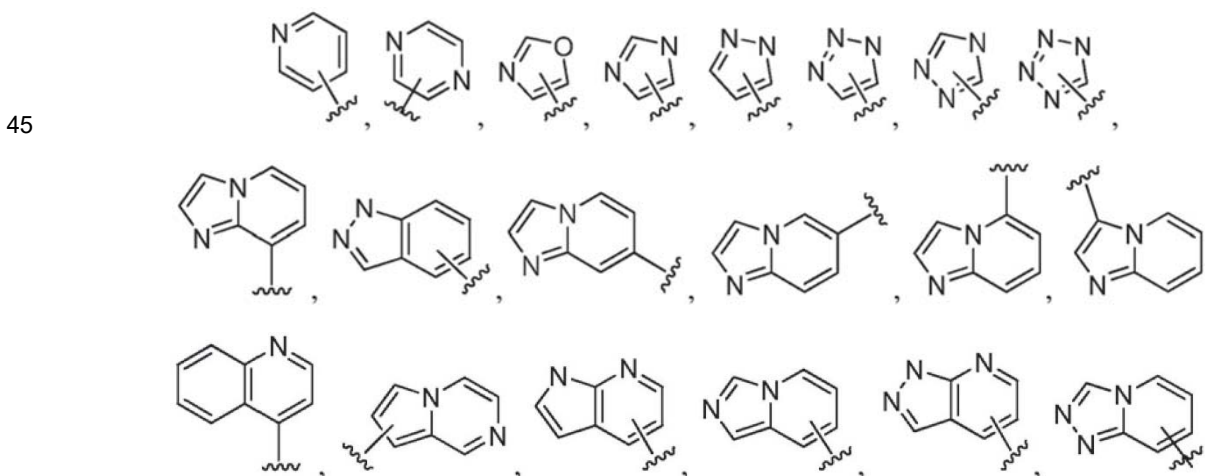
2. El compuesto o tautómero o sal farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² y R³ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, CO₂R^d, CONR^dR^d y C(O)R^d, donde z es 1, 2 o 3.

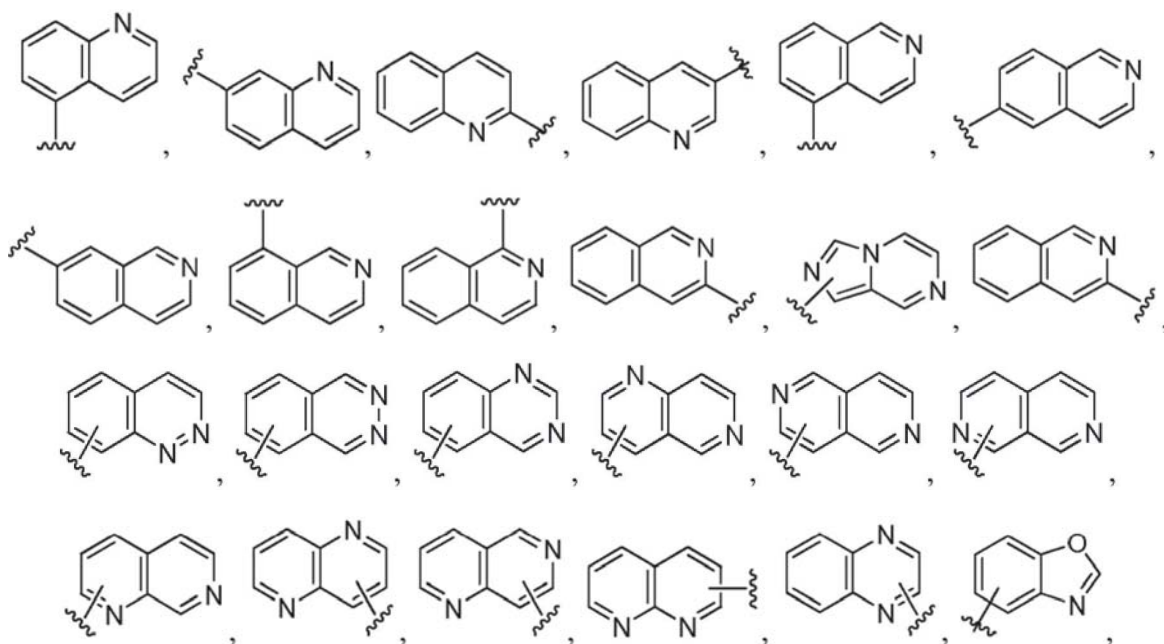
3. El compuesto o tautómero o sal farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- 30 a) T² es N; R² y R⁵ son H; R³ está ausente; y R⁴ se selecciona entre alcoxi C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈ y O(CH₂)₂Oalquilo C₁₋₈;
 b) T² es N; R² y R⁴ son H; R³ está ausente; y R⁵ se selecciona entre hidroxi y alcoxi C₁₋₈; o
 c) T⁴ es N; R² y R³ son H; R⁵ está ausente; y R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈.

35 4. El compuesto o tautómero o sal farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que:

- 40 (a) Q se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo imidazopiridinilo, un grupo pirrolopiridinilo, un grupo pirazolopiridinilo, un grupo triazolopiridinilo, un grupo pirazolopirazinilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo indazolilo, un grupo benzooxazolilo, un grupo naftiridinilo y un grupo quinoxalinilo; y en el que Q está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a; o
 (b) Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

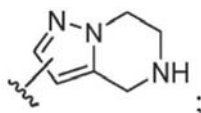




5

y

10



y en el que Q está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a.

15

5. El compuesto o tautómero o sal farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

20

- T¹ es N; R³, R⁴ y R⁵ son H; y R² está ausente;
- T² es N; R², R⁴ y R⁵ son H; y R³ está ausente;
- T³ es N; R², R³ y R⁵ son H; y R⁴ está ausente; o
- T⁴ es N; R², R³ y R⁴ son H; y R⁵ está ausente.

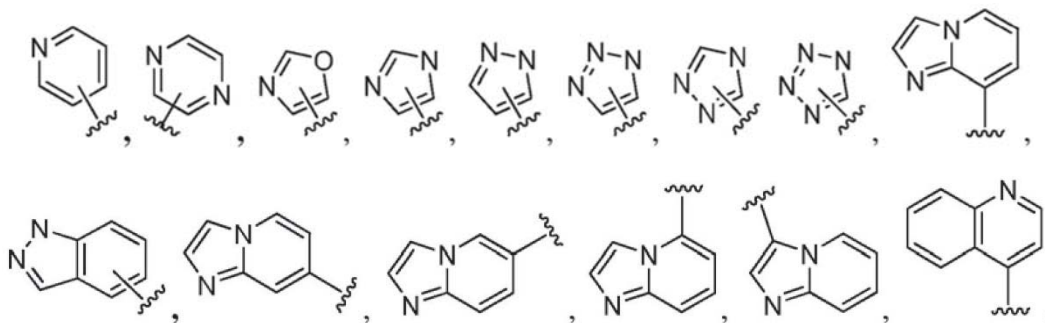
25

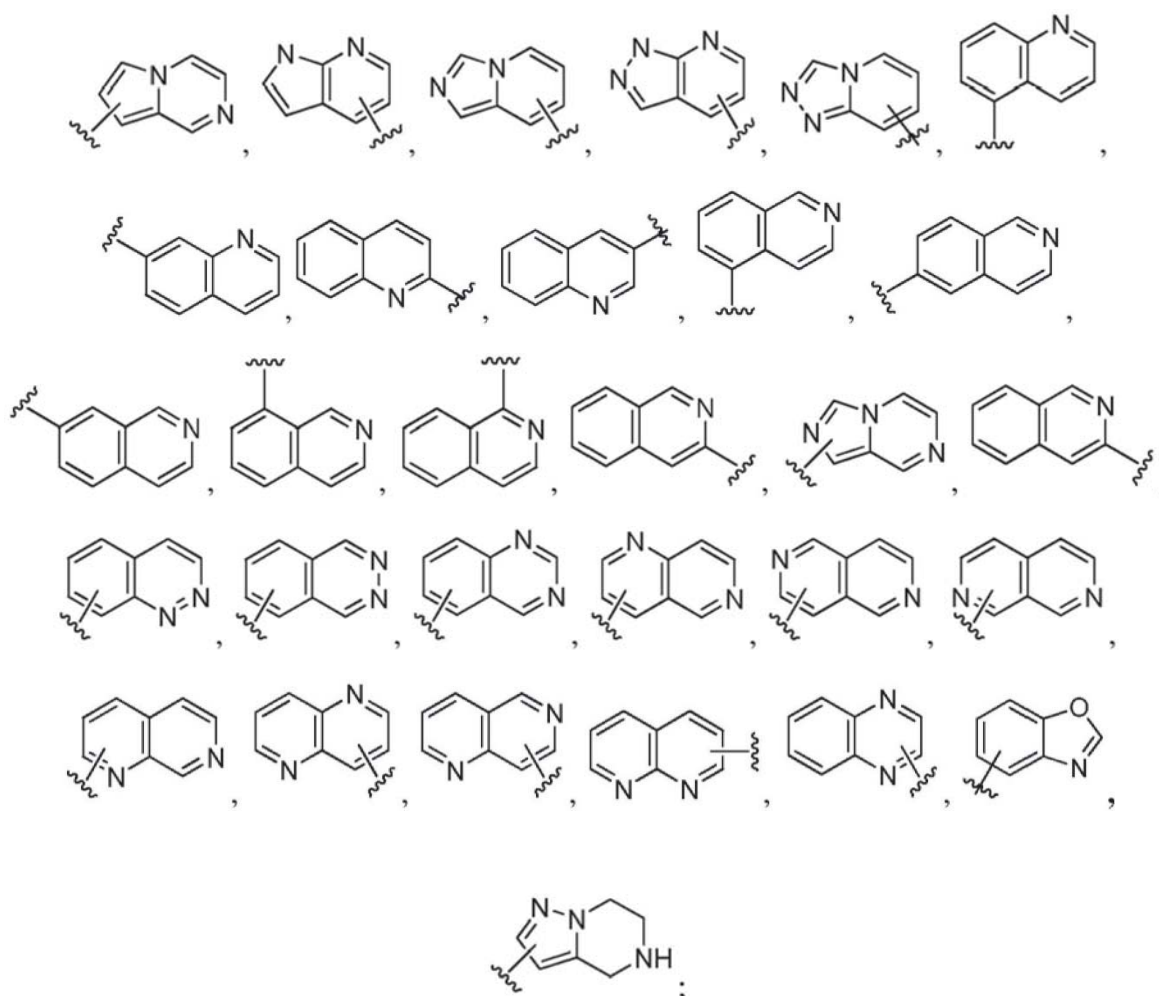
6. El compuesto o tautómero o sal farmacéuticamente aceptable para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que:

30

- (a) Q se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo imidazopiridinilo, un grupo pirrolopiridinilo, un grupo pirazolopiridinilo, un grupo triazolopiridinilo, un grupo pirazolopirazinilo, un grupo piridinilo, un grupo pirazinilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo indazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo naftiridinilo y un grupo quinoxalinilo; y Q está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a; o
- (b) Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

35





5

10

y

15

y en el que Q está opcionalmente sustituido con uno a tres R^a.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

20

- 4-(piridin-3-ilmetoxi)nicotinaldehído,
- 3-(piridin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
- 2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)nicotinaldehído,
- 3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)picolinaldehído,
- 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
- 3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
- 25 3-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
- 2-metoxi-5-(pirazolo[1,5-a]pirazin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
- 8-((3-formilpiridin-2-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,
- 8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,
- 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbaldehído,
- 30 2-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)etil)nicotinaldehído,
- 5-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)etil)-2-metoxiisonicotinaldehído,
- 5-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
- 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida,
- 5-((2-(1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
- 35 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetoxi)nicotinaldehído,
- 2-metoxi-5-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
- 2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)nicotinaldehído,
- 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metilisonicotinaldehído,
- 3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
- 40 3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
- 3-(pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
- 6-((4-formilpiridin-3-iloxi)metil)pirrolo[1,2-a]pirazin-7-carbonitrilo,
- 6-((4-formilpiridin-3-iloxi)metil)pirrolo[1,2-a]pirazin-7-carboxamida,

3-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-(pirazol[1,5-a]pirazin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5 2-metoxi-5-(oxazol-5-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 5-((1H-imidazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((4H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 10 5-((1H-pirazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((1H-pirazol-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(oxazol-4-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((4-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 15 2-metoxi-5-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(piridin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 20 2-metoxi-5-(quinolin-2-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(piridin-4-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((3-metilpiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-bromopiridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 25 2-metoxi-5-((6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxilato de metilo,
 2-metoxi-5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 30 5-((8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-(1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((6-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 35 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo,
 5-(2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo,
 5-((2-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 40 5-((5-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((4-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 45 2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinato de metilo,
 ácido 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotínico,
 2-metoxi-5-(quinolin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 6-metil-3-(quinolin-3-ilmetoxi)picolinaldehído,
 50 5-(isoquinolin-7-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-(isoquinolin-7-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)picolinaldehído,
 4-((2-formil-6-metilpiridin-3-iloxi)metil)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 55 5-((1H-indazol-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((1H-indazol-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 6-metoxi-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)picolinaldehído,
 2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)picolinaldehído,
 60 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)picolinaldehído,
 3-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 6-metil-3-(quinolin-2-ilmetoxi)picolinaldehído,
 5-((4-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 65 8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo,
 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinonitrilo,

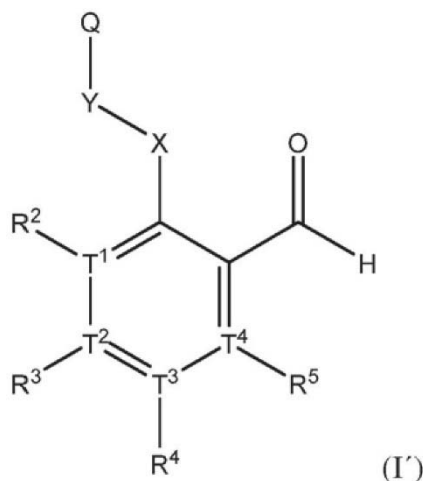
3-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,
 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinamida,
 5-((6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((6-(1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 5-((1H-indazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)picolinaldehído,
 3-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 5-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinamida,
 5-((2-cloroquinolin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1H-pirazol-5-il)quinolin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(quinoxalin-2-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 6-metil-3-(quinolin-5-ilmetoxi)picolinaldehído,
 2-metoxi-5-(quinolin-5-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 6-metil-3-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metoxi)picolinaldehído,
 2-metoxi-5-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((7-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((5-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((6-(2H-tetrazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 6-metil-3-(piridin-3-ilmetoxi)picolinaldehído,
 8-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo,
 2-bromo-8-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo,
 3-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 5-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-(4-(1H-pirazol-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-(difluorometoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-fenilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-([2,3'-bipiridin]-3-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(o-tolil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 4-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metilo,
 ácido 4-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 ácido 4-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 3-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metilo,
 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metilo,
 ácido 3-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 ácido 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 ácido 3-(((2-formilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 2-metoxi-5-((2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-(2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,

3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)picolinaldehído,
 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 2-(difluorometoxi)-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinato,
 5-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-hidroxi-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-(benciloxi)-5-hidroxiisonicotinaldehído,
 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)picolínico,
 ácido 2,2,2-trifluoroacético: ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)picolínico (1:1),
 5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carbaldehído,
 5-((2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 ácido 2-5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético,
 3-5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo,
 ácido 3-3-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico,
 ácido 3-5-(3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico,
 ácido 3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrilo,
 ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotínico,
 clorhidrato del ácido 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)nicotínico,
 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)-N-(metilsulfonyl)nicotinamida,
 ácido 2,2,2-trifluoroacético: 6-(((4-formilpiridin-3-il)oxi)metil)-N-(metilsulfonyl)nicotinamida (2:1),
 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metil-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-cloro-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metilisonicotinaldehído,
 3-cloro-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído, y
 3-metil-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

8. Un compuesto de fórmula (I') o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que:

Y es CH₂;

X es O o CH₂;

5 T¹, T², T³ y T⁴ son C o N, con la condición de que al menos uno, pero no más de uno de T¹, T², T³ y T⁴ es N;
Q se selecciona entre el grupo que consiste en

i) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^a; en la que

10 R², R³, R⁴ y R⁵ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3;

ii) arilo sustituido con uno a tres -(CH₂)_kCO₂R^d; en la que

15 R² y R⁵ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3; y

20 R³ y R⁴ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3;

iii) arilo sin sustituir; en la que

25 R², R³ y R⁴ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3; y

R⁵ está ausente o es OR^d; y

iv) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^a; en la que

30 R², R³, R⁴ y R⁵ están independientemente ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, R^b, OR^d, O(CH₂)_zOR^d, O(CH₂)_zNR^dR^d, OC(O)R^e, SR^d, CN, NO₂, CO₂R^d, CONR^dR^d, C(O)R^d, OC(O)NR^dR^d, NR^dR^d, NR^dC(O)R^e, NR^dC(O)₂R^e, NR^dC(O)NR^dR^d, S(O)R^e, S(O)₂R^e, NR^dS(O)₂R^e, S(O)₂NR^dR^d y N₃ donde z es 1, 2 o 3;

35 cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, R^b, OR^d, O(CH₂)_uOR^d, O(CH₂)_uNR^dR^d, O(CH₂)_uNR^dC(O)R^e, O(CH₂)_uNR^dC(O)₂R^e, O(CH₂)_uNR^dS(O)₂R^e, NH₂, -(CH₂)_kOC(O)R^e, -(CH₂)_kSR^d, CN, NO₂, -(CH₂)_kCO₂(alquilo C₁₋₈)OH, -(CH₂)_kCO₂(alquilo C₁₋₈)(heteroarilo)C(O)(alquilo C₁₋₈), -(CH₂)_kCO₂R^d, -(CH₂)_kCONR^dR^d, -(CH₂)_kNR^dC(O)R^e, -(CH₂)_kNR^dC(O)₂R^e, -(CH₂)_kC(O)R^d, -(CH₂)_kOC(O)NR^dR^d, -NR^d(CH₂)_uOR^d, -NR^d(CH₂)_uNR^dR^d, -NR^d(CH₂)_uNR^dC(O)R^e, -NR^d(CH₂)_uNR^dC(O)₂R^e, -NR^d(CH₂)_uN-R^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kNR^dC(O)₂R^d, -(CH₂)_kNR^dC(O)NR^dR^d, -(CH₂)_kS(O)R^e, -(CH₂)_kS(O)₂R^e, -(CH₂)_kN-R^dS(O)₂R^e, -C(O)(CH₂)_kNR^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kC(O)NR^dS(O)₂R^e, -(CH₂)_kS(O)₂NR^dR^d, N₃, -(CH₂)_karilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -NR^d(CH₂)_karilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -(CH₂)_kheteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, -(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c, y -NR^d(CH₂)_kheterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^c donde k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y u es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

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

50 cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, haloalqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, haloalquino C₂₋₈, (CH₂)_mOR^f, OC(O)R^g, SR^f, CN, NO₂, (CH₂)_mCO₂R^f, CONR^fR^f, C(O)R^f, OC(O)NR^fR^f, (CH₂)_mNR^fR^f, NR^fC(O)R^g, NRC(O)₂R^g, NR^fC(O)NR^fR^f, S(O)R^g, S(O)₂R^g, NR^fS(O)₂R^g, S(O)₂NR^fR^f, N₃, (R^f)_mSialquilo C₁₋₈, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h, cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^h, donde m se selecciona entre el grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

55 cada R^h se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, ORⁱ, OC(O)Rⁱ, SRⁱ, NO₂, CO₂Rⁱ, CONRⁱRⁱ, C(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)₂Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ y S(O)₂NRⁱRⁱ;

R^d, R^f y Rⁱ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, haloalqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ y haloalquino C₂₋₈; y

60 R^e, R^g y R^j se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, haloalqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ y haloalquino C₂₋₈;

y en la que además

65 a) T² es N; R² y R⁵ son H; R³ está ausente; y R⁴ se selecciona entre alcoxi C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈ y O(CH₂)₂Oalquilo C₁₋₈;

b) T² es N; R² y R⁴ son H; R³ está ausente; y R⁵ se selecciona entre hidroxilo y alcoxi C₁₋₈; o

c) T⁴ es N; R² y R³ son H; R⁵ está ausente; y R⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₈ y alcoxi C₁₋₈.

9. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 8, en el que Y, X, T¹ a T⁴, R² a R⁵ y Q son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6.

5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,
 5-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)etil)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 10 5-((1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)pirazolo[1,5-a]pirazin-2-carboxamida,
 5-((2-(1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 15 2-metoxi-5-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(oxazol-5-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 5-((1H-imidazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((1H-imidazol-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((4H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 20 5-((1H-tetrazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((1H-pirazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((1H-pirazol-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(oxazol-4-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 25 2-metoxi-5-((4-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((6-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(piridin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((5-metilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 30 5-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(quinolin-2-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-(piridin-4-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((3-metilpiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-bromopiridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 35 3-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 2-metoxi-5-((6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxilato de metilo,
 2-metoxi-5-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 40 5-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((3-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-(1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((6-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 45 2-metoxi-5-((8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo,
 5-((2-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinonitrilo,
 5-((2-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 50 5-((5-bromopiridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((5-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((4-(1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 55 5-((5-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinato de metilo,
 ácido 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotínico,
 2-metoxi-5-(quinolin-3-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 60 6-metil-3-(quinolin-3-ilmetoxi)picolinaldehído,
 5-(isoquinolin-7-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-(isoquinolin-7-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-4-il)metoxi)picolinaldehído,
 65 4-((2-formil-6-metilpiridin-3-iloxi)metil)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo,
 5-((1H-indazol-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,

3-((1H-indazol-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 6-metoxi-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)picolinaldehído,
 2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi)picolinaldehído,
 5 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-7-il)metoxi)picolinaldehído,
 3-(isoquinolin-1-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 6-metil-3-(quinolin-2-ilmetoxi)picolinaldehído,
 5-((4-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 10 8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo,
 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinonitrilo,
 3-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 8-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida,
 5-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)nicotinamida,
 15 5-((6-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-(benzo[d]oxazol-4-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((6-(1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((1,5-naftiridin-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 20 5-((1H-indazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 6-metil-3-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)picolinaldehído,
 3-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 2-metoxi-5-((1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-cloro-1-metil-1H-indazol-5-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 25 3-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 5-((1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinamida,
 5-((2-cloroquinolin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1H-pirazol-5-il)quinolin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 30 2-metoxi-5-(quinoxalin-2-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 6-metil-3-(quinolin-5-ilmetoxi)picolinaldehído,
 2-metoxi-5-(quinolin-5-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 6-metil-3-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metoxi)picolinaldehído,
 2-metoxi-5-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 35 5-((7-(1H-pirazol-3-il)imidazo[1,5-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((5-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((6-(2H-tetrazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-(1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 40 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-(2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-(1H-pirazol-5-il)isoquinolin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 45 5-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((2-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 6-metil-3-(piridin-3-ilmetoxi)picolinaldehído,
 8-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo,
 2-bromo-8-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo,
 50 3-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 5-(imidazo[1,5-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 55 5-((2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-(4-(1H-pirazol-3-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 60 2-(difluorometoxi)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-fenilpiridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-([2,3'-bipiridin]-3-ilmetoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(o-tolil)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 65 2-metoxi-5-((2'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 ácido 4-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,

- 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoato de metilo,
 ácido 3-(((2-formil-6-metilpiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 2-metoxi-5-((2-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 2-metoxi-5-((2-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5 2-metoxi-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-((2-(1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-6-metilpicolinaldehído,
 2-(difluorometoxi)-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 5-(imidazo[1,2-a]piridin-8-ilmetoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído,
 10 5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-(2-metoxietoxi)isonicotinaldehído,
 5-(3-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)pirazin-2-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)picolinato,
 5-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 15 3-hidroxi-5-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 3-(benciloxi)-5-hidroxiisonicotinaldehído,
 3-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-5-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(2-isopropil-2H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-isopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 20 5-((2-(1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-ciclobutil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-ciclohexil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 5-((2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)-2-metoxiisonicotinaldehído,
 ácido 2-(5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)acético,
 25 3-(5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo,
 ácido 3-(3-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico,
 ácido 3-(5-(3-((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)propanoico,
 ácido 3-(((4-formil-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)benzoico,
 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,
 30 2-metoxi-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído, y
 2-(2-metoxietoxi)-5-((2-(1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)isonicotinaldehído,

o un tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la afección es anemia de células falciformes.
- 40 13. El compuesto, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la afección es un trastorno pulmonar.