

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 707**

51 Int. Cl.:

C07D 207/08	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
C07D 207/26	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
C07D 211/22	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 211/76	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)
C07D 213/48	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 223/04	(2006.01)	A61P 7/06	(2006.01)
C07D 265/30	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
C07D 279/12	(2006.01)		
C07D 307/46	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2019 PCT/US2019/053862**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2020 WO20072377**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2019 E 19787545 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2023 EP 3860975**

54 Título: **Moduladores de la hemoglobina para el tratamiento de la drepanocitosis**

30 Prioridad:

01.10.2018 US 201862739757 P
20.03.2019 US 201962821311 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

METCALF, BRIAN W.;
LI, ZHE;
XU, QING;
DUFU, KOBINA N.;
PARTRIDGE, JAMES;
SHAM, HING y
YU, MING

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 966 707 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

Moduladores de la hemoglobina para el tratamiento de la drepanocitosis

(Suprimido)

Campo

5 En el presente documento se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados como moduladores de la hemoglobina, y dichos compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de la drepanocitosis.

Antecedentes

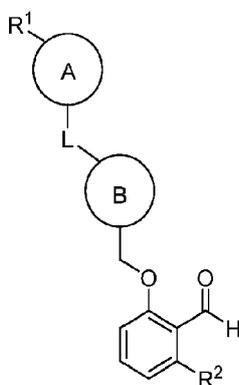
10 La drepanocitosis es un trastorno de los glóbulos rojos que afecta sobre todo a los descendientes de africanos y mediterráneos. La base de la drepanocitosis se encuentra en la hemoglobina de las células falciformes (HbS), que contiene una mutación puntual respecto a la secuencia peptídica prevalente de la hemoglobina A (HbA).

15 La hemoglobina (Hb) transporta moléculas de oxígeno desde los pulmones a diversos tejidos y órganos de todo el organismo. La hemoglobina se une al oxígeno y lo libera mediante cambios conformacionales. La hemoglobina de células falciformes (HbS) contiene una mutación puntual en la que el ácido glutámico se sustituye por valina, lo que hace que la HbS sea susceptible de polimerización en condiciones de hipoxia para dar a los glóbulos rojos que contienen HbS su característica forma falciforme. Las células falciformes también son más rígidas que los glóbulos rojos normales, y su falta de flexibilidad puede provocar la obstrucción de los vasos sanguíneos. Son necesarios compuestos que puedan tratar trastornos mediados por Hb anómala, tal como HbS, y procedimientos para tratar dichos trastornos.

20 Los documentos US 2014/275008 A1, WO 2014/150276 A1 y WO 2014/150268 A1 divulgan "compuestos y composiciones farmacéuticas adecuados como moduladores de la hemoglobina, procedimientos e intermedios para su preparación, y procedimientos para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por la hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de la oxigenación tisular y/o celular".

Sumario

25 Se proporcionan compuestos de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

30 en la que:

el anillo A es arilo o heteroarilo, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³;

el anillo B es un arilo, un heteroarilo que contiene nitrógeno o un heterociclilo que contiene nitrógeno, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;

L está ausente, es -C(O)-, -C(O)O- o -CH₂-;

35 R¹ es -C(O)H;

R² es H u OH;

cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃; y

5 cada R⁴ es independientemente oxo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅.

Algunas realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como el descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 (Suprimido)

(Suprimido)

15 En el presente documento también se proporcionan compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o análogos enriquecidos isotópicamente, estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de ellos, o composiciones farmacéuticas reivindicadas en el presente documento para su uso en procedimientos para el tratamiento de la drepanocitosis en un sujeto que lo necesite.

Breve descripción de los dibujos

20 La figura 1 ilustra la unión del compuesto 2 a dos zonas distintas de la hemoglobina. Los estudios cristalográficos y la imagen mostrada en la figura 1 se realizaron según los procedimientos descritos en el ejemplo 21.

La figura 2 ilustra la unión del compuesto 1 a dos zonas distintas de la hemoglobina. Los estudios cristalográficos y la imagen mostrada en la figura 2 se realizaron según los procedimientos descritos en el ejemplo 21.

Descripción detallada

25 Definiciones

Tal como se utilizan en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos, frases y símbolos tienen en general el significado que se indica a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

30 Un guion ("-") que no esté entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -C(O)NH₂ se une a través del átomo de carbono. Un guion al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de comodidad; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado habitual. Una línea ondulada o discontinua trazada a través del extremo de una línea o perpendicular a ésta en una estructura indica un punto específico de unión de un grupo. A menos que sea necesario desde el punto de vista químico o estructural, el orden en que se escribe o nombra un grupo químico no indica ni implica direccionalidad ni estereoquímica.

35 El prefijo "C_{u-v}" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

40 La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro incluye (y describe) realizaciones dirigidas a ese valor o parámetro *per se*. En determinadas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Asimismo, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia.

45 "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado no ramificada o ramificada. Tal como se utiliza en el presente documento, alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₁₂), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₈), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₆) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₄). Algunos ejemplos de grupos alquilo son, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se denomina por su nombre químico o se identifica por su fórmula molecular, pueden incluirse todos los isómeros posicionales que tengan

ese número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" incluye el n-butilo (es decir, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), sec-butilo (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), isobutilo (es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y terc-butilo (es decir, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); y "propilo" incluye n-propilo (es decir, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) e isopropilo (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

5 Pueden utilizarse algunos nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente, tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse grupo "alquilenilo" o grupo "alquilenilo", grupo "arilenilo" o grupo "arilenilo", respectivamente. Asimismo, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando en el presente documento se hace referencia a combinaciones de grupos como un solo resto, por ejemplo, arilalquilo o aralquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el que el resto se une al resto de la molécula.

10 "Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-20}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-8}), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-6}) o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_{2-4}). Algunos ejemplos de grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, butadienilo (incluidos 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

15 "Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-20}), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-8}), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-6}) o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_{2-4}). El término "alquinilo" también incluye los grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

"Alcoxi" se refiere al grupo "alquil-O-". Algunos ejemplos de grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

20 "Alquiltio" se refiere al grupo "alquil-S-". "Alquilsulfinito" se refiere al grupo "alquil-S(O)-". "Alquilsulfonilo" se refiere al grupo "alquil-S(O)₂-". "Alquilsulfonilalquilo" se refiere a -alquil-S(O)₂-alquilo.

25 "Acilo" se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de acilo incluyen, por ejemplo, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzoílo.

30 "Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido" que se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, como a un grupo "N-amido" que se refiere al grupo $-\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en el presente documento, o R^y y R^z se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo o heterociclilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en el presente documento.

"Amino" se refiere al grupo $-\text{NR}^y\text{R}^z$, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento.

35 "Amidino" se refiere a $-\text{C}(\text{NR}^y)(\text{NR}^z)_2$, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

40 "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático con un solo anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico), incluidos los sistemas fusionados. Tal como se utiliza en el presente documento, arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-20}), de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-12}), o de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, arilo C_{6-10}). Algunos ejemplos de grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. El arilo, sin embargo, no engloba ni se solapa en modo alguno con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heterociclilo, el sistema de anillo resultante es heterociclilo.

"Aralquilo" o "arilalquilo" se refieren al grupo "arilalquilo-".

45 "Carbamoílo" se refiere tanto a un grupo "O-carbamoílo", que se refiere al grupo $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, como a un grupo "N-carbamoílo", que se refiere al grupo $-\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{OR}^z$, en el que R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

50 "Éster carboxílico" o "éster" se refiere tanto a $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$ como a $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, en los que R^x es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

- "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un único anillo o múltiples anillos, incluidos los sistemas de anillo fusionados, con puente y espiro. El término "cicloalquilo" incluye los grupos cicloalqueno (es decir, el grupo cíclico tiene al menos un doble enlace) y los sistemas de anillos fusionados carbocíclicos que tienen al menos un átomo de carbono sp^3 (es decir, al menos un anillo no aromático). Tal como se utiliza en el presente documento, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-20}), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-12}), de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-10}), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-8}), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, cicloalquilo C_{3-6}). Los grupos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos policíclicos incluyen, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. Además, el término cicloalquilo pretende abarcar cualquier anillo no aromático que pueda fusionarse con un anillo arilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. Aún más, el cicloalquilo también incluye el "espirocicloalquilo" cuando hay dos posiciones de sustitución en el mismo átomo de carbono, por ejemplo, espiro[2.5]octanilo, espiro[4.5]decanilo o espiro[5.5]undecanilo.
- "Cicloalquilalquilo" se refiere al grupo "cicloalquilalquilo-".
- "Guanidino" se refiere a $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$, en el que cada R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.
- "Hidrazino" se refiere a $-NHNH_2$.
- "Imino" se refiere a un grupo $-C(NR^y)R^z$, en el que R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.
- "Imido" se refiere a un grupo $-C(O)NR^yC(O)R^z$, en el que R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.
- "Halógeno" o "halo" se refiere a átomos que ocupan el grupo VIIA de la tabla periódica, tales como fluoro, cloro, bromo o yodo.
- "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se ha definido anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él utilizando un prefijo correspondiente al número de restos halógeno unidos. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser el mismo halógeno, pero no necesariamente. Algunos ejemplos de haloalquilo incluyen, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.
- "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno.
- "Hidroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, de 1 a 6 o de 1 a 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un grupo hidroxilo.
- "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) están sustituidos cada uno independientemente por el mismo grupo heteroatómico o por diferentes grupos heteroatómicos, siempre que el punto de unión al resto de la molécula sea a través de un átomo de carbono. El término "heteroalquilo" incluye cadenas saturadas ramificadas o no ramificadas con carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden sustituirse independientemente por el mismo grupo heteroatómico o por diferentes grupos heteroatómicos. Los grupos heteroatómicos incluyen, entre otros, $-NR^y$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ - y similares, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, por ejemplo, éteres (por ejemplo, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, etc.), tioéteres (por ejemplo, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, etc.), sulfonas (por ejemplo, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$, etc.) y aminas (por ejemplo, $-CH_2NR^yCH_3$, $-CH(CH_3)NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$, etc.), en los que R^y es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, según se define en el presente documento). Tal como se utiliza en el presente documento, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono; y de 1 a 3 heteroátomos, de 1 a 2 heteroátomos o 1 heteroátomo.
- "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un único anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como

se utiliza en el presente documento, heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo C₁₋₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo C₃₋₁₂), o de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heteroarilo C₃₋₈), y de 1 a 5 heteroátomos en el anillo, de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, de 1 a 2 heteroátomos en el anillo, o 1 heteroátomo en el anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinados casos, heteroarilo incluye sistemas de anillo de 5 a 10 miembros, sistemas de anillo de 5 a 7 miembros, o sistemas de anillo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales tiene independientemente de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, de 1 a 2 heteroátomos en el anillo, o 1 heteroátomo en el anillo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoindolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, fenazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinucidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo. Algunos ejemplos de anillos heteroarilo fusionados son, entre otros, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo e imidazo[1,5-a]piridinilo, en los que el heteroarilo puede unirse a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado. Cualquier anillo aromático, con uno o varios anillos fusionados, que contenga al menos un heteroátomo se considera un heteroarilo independientemente de la unión al resto de la molécula (es decir, a través de cualquiera de los anillos fusionados). El heteroarilo no engloba ni se solapa con el arilo definido anteriormente.

"Heteroarilalquilo" se refiere al grupo "heteroarilalquilo-".

"Heterociclilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado, con uno o más heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterociclilo" incluye grupos heterocicloalqueno (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un doble enlace), grupos heterociclilo con puente, grupos heterociclilo fusionados y grupos espiroheterociclilo. Un heterociclilo puede ser un único anillo o múltiples anillos en los que los anillos múltiples pueden estar fusionados, tener puente o ser espiro, y pueden comprender uno o más (por ejemplo, de 1 a 3) restos oxo (=O) o N-óxido (-O). Cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, independientemente de la unión (es decir, puede estar unido a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo). Además, el término heterociclilo engloba cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo, que puede estar fusionado a un anillo arilo o heteroarilo, independientemente de su unión al resto de la molécula. En el presente documento, el heterociclilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₁₂), de 2 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₁₀), de 2 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C₂₋₈), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₁₂), de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₈) o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, heterociclilo C₃₋₆); que tiene de 1 a 5 heteroátomos en el anillo, de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, de 1 a 3 heteroátomos en el anillo, de 1 a 2 heteroátomos en el anillo, o 1 heteroátomo en el anillo anular seleccionado independientemente entre nitrógeno, azufre u oxígeno. Entre los ejemplos de grupos heterociclilo se incluyen, por ejemplo, azetidino, azepino, benzodioxolilo, benzo[b][1,4]dioxepino, 1,4-benzodioxano, benzopirano, benzodioxino, benzopirano, benzofurano, dioxolano, dihidropirano, hidropirano, tienil[1,3]diano, decahidroisoquinolilo, furano, imidazolino, imidazolidino, indolino, indolizino, isoindolino, isotiazolidino, isoxazolidino, morfolino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, oxazolidino, oxirano, oxetano, fenotiazino, fenoxazino, piperidino, piperazino, 4-piperidono, pirrolidino, pirazolidino, quinuclidino, tiazolidino, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tritiano, tetrahidroquinolilo, tiofenilo (es decir, tienilo), tetrahidropirano, tiomorfolino, tiamorfolino, 1-oxotiomorfolino y 1,1-dioxotiomorfolino. El término "heterociclilo" también incluye "espiroheterociclilo" cuando hay dos posiciones de sustitución en el mismo átomo de carbono. Entre los ejemplos de anillos espiroheterocíclicos se incluyen, por ejemplo, sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos, tales como 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano y 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptano. Algunos ejemplos de anillos heterociclilo fusionados son, entre otros, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolino e isoindolino, en los que el heterociclilo puede unirse a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

"Heterocilalquilo" se refiere al grupo "heterocilalquilo-".

"Oxima" se refiere al grupo -CR^y(=NOH), en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento.

"Sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)²R^y, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

"Sulfínico" se refiere al grupo $-S(O)R^y$, en el que R^y es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de sulfínico son metilsulfínico, etilsulfínico, fenilsulfínico y toluenosulfínico.

5 "Sulfonamido" se refiere a los grupos $-SO_2NR^yR^z$ y $-NR^ySO_2R^z$, en el que R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

10 Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el acontecimiento o circunstancia descrito posteriormente puede suceder o no y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia sucede y casos en los que no. Asimismo, la expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a que uno o más (por ejemplo, de 1 a 5 o de 1 a 3) átomos de hidrógeno del átomo o grupo designado pueden o no sustituirse por un resto distinto del hidrógeno.

15 El término "sustituido" utilizado en el presente documento se refiere a cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alqueno, alquino, alqueno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterocíclico, heteroarilo y/o heteroalquilo) en los que al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, de 1 a 5 o de 1 a 3) se sustituye por un enlace a un átomo distinto del hidrógeno tal como, entre otros, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquilo, acilo, amido, amino, amidino, arilo, aralquilo, azido, carbamilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, guanidino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico, heterocíclicilalquilo, $-NHNH_2$, $=NNH_2$, imino, imido, hidroxilo, oxo, oxima, nitro, sulfonilo, sulfínico, alquilsulfonilo, alquilsulfínico, tiocianato, $-S(O)OH$, $-S(O)_2OH$, sulfonamido, tiol, tioxo, N-óxido o $-Si(R^y)_3$, en el que cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico.

20 En determinadas realizaciones, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, de 1 a 5 o de 1 a 3) están sustituidos independientemente por deuterio, halo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$, $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-OC(=O)OR^g$, $-OC(=O)R^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-S(=O)R^g$, $-S(=O)_2R^g$, $-OS(=O)_{1-2}R^g$, $-S(=O)_{1-2}OR^g$, $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $=NSO_2R^g$, $=NOR^g$, $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$, $-SF_5$, $-SCF_3$ o $-OCF_3$. En determinadas realizaciones, "sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, de 1 a 5 o de 1 a 3) hidrógeno se sustituyen por $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$ o $-CH_2SO_2NR^gR^h$. En lo anterior, R^g y R^h son iguales o diferentes y son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterocíclico, heterocíclicilalquilo, heteroarilo y/o heteroarilalquilo. En determinadas realizaciones, "sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, de 1 a 5 o de 1 a 3) se sustituyen por un enlace a un amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, haloalquilo, heterocíclico, N-heterocíclico, heterocíclicilalquilo, heteroarilo y/o heteroarilalquilo, o dos de R^g y R^h y R^i se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo, halo o alquilo opcionalmente sustituido con oxo, halo, amino, hidroxilo o alcoxi.

40 Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega mediante la definición de sustituyentes con otros sustituyentes añadidos *ad infinitum* (por ejemplo, un arilo sustituido que tenga un alquilo sustituido que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, que además está sustituido con un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están previstos para su inclusión en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en el presente documento es de tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituido con otros dos grupos arilo sustituido se limitan a ((arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. Del mismo modo, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 fluoros o grupos heteroarilo con dos átomos del anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución no permitidos son bien conocidos por el técnico experto. Cuando se utiliza para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en el presente documento.

50 En determinadas realizaciones, tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "uno o más" se refiere a de uno a cinco. En determinadas realizaciones, tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "uno o más" se refiere a de uno a tres.

55 Cualquier compuesto o estructura indicada en el presente documento pretende representar formas no marcadas, así como formas isotópicamente marcadas (isotopólogos) de los compuestos. Estas formas de compuestos también pueden denominarse e incluir "análogos enriquecidos isotópicamente". Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionados. Algunos ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I e ^{125}I , respectivamente. Diversos compuestos de la presente divulgación están marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como 3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección u obtención de imágenes, tales

como la tomografía por emisión de positrones ("positron emission tomography", PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica ("single-photon emission computed tomography", SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

5 La expresión "análogos enriquecidos isotópicamente" incluye los "análogos deuterados" de los compuestos descritos en el presente documento en los que uno o más hidrógenos se sustituyen por deuterio, tal como un hidrógeno en un átomo de carbono. Dichos compuestos presentan una mayor resistencia al metabolismo y, por tanto, son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto cuando se administra a un mamífero, en especial a un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando
10 materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades DMPK ("drug metabolism and pharmacokinetics", metabolismo de fármacos y farmacocinética) mejoradas, relativas a la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados, tales como el deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo*, una reducción de las necesidades de dosis y/o una mejora del índice terapéutico. Un compuesto
15 marcado con ¹⁸F, ³H, ¹¹C puede ser útil para PET o SPECT u otros estudios de obtención de imágenes. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación y sus profármacos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente que pueda
20 adquirirse con facilidad. Se entiende que, en este contexto, el deuterio se considera un sustituyente en un compuesto descrito en el presente documento.

La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no indicado específicamente como un isótopo concreto se entiende que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo
25 contrario, cuando una posición se indica específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo específicamente indicado como deuterio (D) se entiende que representa al deuterio. Además, en algunas realizaciones, se proporciona el correspondiente análogo deuterado.

En muchos casos, los compuestos de la presente divulgación son capaces de formar sales de ácidos y/o de bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.
30

También se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable, un análogo enriquecido isotópicamente, un análogo deuterado, un isómero (tal como un estereoisómero), una mezcla de isómeros (tal como una mezcla de estereoisómeros), un profármaco y un metabolito de los compuestos descritos en el presente documento.

"Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas farmacéuticas y otros materiales que son útiles para preparar una composición farmacéutica adecuada para un uso farmacéutico veterinario o para seres humanos.
35

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto determinado se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades del compuesto determinado y que no son biológicamente indeseable o indeseables de otro modo. Las "sales farmacéuticamente aceptables" o "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen en forma de una sal de adición de ácidos, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, en especial una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácidos a partir de compuestos básicos. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden utilizarse para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido gluconico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Asimismo, pueden prepararse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sales de sodio, potasio, litio, aluminio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas (es decir, NH₂(alquilo)), dialquilaminas (es decir, HN(alquilo)₂), trialquilaminas (es decir, N(alquilo)₃), alquilaminas sustituidas (es decir, NH₂(alquilo sustituido)), di(alquilo sustituido)aminas (es decir, HN(alquilo sustituido)₂), tri(alquilo sustituido)aminas (es decir, N(alquilo sustituido)₃), alquenilaminas (es decir, NH₂(alquenilo)), dialquenilaminas (es decir, HN(alquenilo)₂), trialquenilaminas (es decir, N(alquenilo)₃), alquenilaminas sustituidas (es decir, NH₂(alquenilo sustituido)), di(alquenilo sustituido)aminas (es decir,
40
45
50
55
60

HN(alqueno sustituido)₂, tri(alqueno sustituido)aminas (es decir, N(alqueno sustituido)₃, mono-, di- o tricicloalquilaminas (es decir, NH₂(cicloalquilo), HN(cicloalquilo)₂, N(cicloalquilo)₃), mono-, di- o triarilaminas (es decir, NH₂(arilo), HN(arilo)₂, N(arilo)₃) o aminas mixtas, etc. Algunos ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo únicamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares. En algunas realizaciones, una sal farmacéuticamente aceptable no incluye una sal de una amina primaria.

El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto descrito en el presente documento y agua.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la divulgación. Algunos ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, entre otros, agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amidas pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácidos imídicos. Independientemente de cuál sea el tautómero que se muestre e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto en la materia entiende que los compuestos comprenden tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Así, se entiende que los compuestos que contienen amidas incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse utilizando sintrones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión ("high pressure liquid chromatography", HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero con estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye los "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Los "diastereómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

Los centros relativos de los compuestos representados en el presente documento se indican gráficamente utilizando el estilo de "enlace grueso" (líneas en negrita o paralelas) y la estereoquímica absoluta se representa utilizando enlaces en cuña (líneas en negrita o paralelas).

Por "profármaco" se entiende cualquier compuesto que libera *in vivo* un fármaco original activo según una estructura descrita en el presente documento cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto descrito en el presente documento se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto descrito en el presente documento, de tal manera que las modificaciones puedan escindirse *in vivo* para liberar el compuesto original. Los profármacos pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea por medio de la manipulación habitual o *in vivo*, para producir los compuestos originales. Los profármacos incluyen compuestos descritos en el presente documento en los que un grupo hidroxilo, amino, carboxilo o sulfhidrilo de un compuesto descrito en el presente documento está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, entre otros, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato y benzoato), amidas, guanidinas, carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en compuestos descritos en el presente documento y similares. La preparación, selección y uso de profármacos se trata en T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

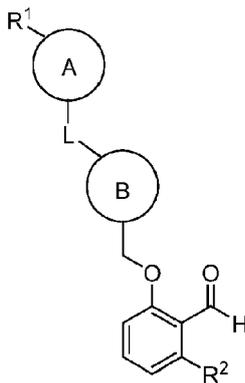
El término "metabolito", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un producto resultante formado cuando se metaboliza un compuesto divulgado en el presente documento. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "metabolizado" se refiere a la suma de procesos (incluidos, entre otros, las reacciones de hidrólisis y las reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales una sustancia concreta, tal como un

compuesto descrito en el presente documento, es modificada por un organismo. Por ejemplo, un resto aldehído (-C(O)H) de los compuestos de la invención puede reducirse *in vivo* a un resto -CH₂OH.

Compuestos

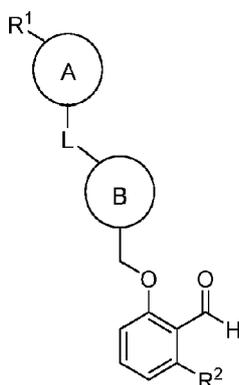
5 En el presente documento se proporcionan compuestos que son útiles como moduladores de la hemoglobina. A diferencia de los moduladores de la hemoglobina conocidos anteriormente, se contempla que los compuestos descritos en el presente documento interactúen en dos lugares distintos de la hemoglobina (por ejemplo, en Val1 de una cadena alfa y Val1' de la segunda cadena alfa vecina; o en Val1 de una cadena alfa y Ser13 1' y/o Thr134' de la segunda cadena alfa vecina).

Se proporcionan compuestos de fórmula (I):



(I)

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,
en la que:
- 15 el anillo A es arilo o heteroarilo, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³;
el anillo B es un arilo, un heteroarilo que contiene nitrógeno o un heterociclilo que contiene nitrógeno, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
L está ausente, es -C(O)-, -C(O)O- o -CH₂-;
R¹ es -C(O)H;
- 20 R² es H u OH;
cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃; y
cada R⁴ es independientemente oxo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅.
- 25 En el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

5 en la que:

el anillo A es arilo o heteroarilo, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³;

el anillo B es un arilo, un heteroarilo que contiene nitrógeno o un heterociclijo que contiene nitrógeno, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;

L está ausente o es -C(O)-;

10 R¹ es -C(O)H;

R² es H u OH;

cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃; y

15 cada R⁴ es independientemente oxo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅.

En algunas realizaciones, L está ausente, y el anillo B es arilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

En algunas realizaciones, L está ausente, y el anillo B es arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

En algunas realizaciones, L está ausente, y el anillo B es arilo C₆ o C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

20 En algunas realizaciones, el anillo A es monocíclico. En algunas realizaciones, el anillo B es monocíclico. En algunas realizaciones, el anillo A y el anillo B son monocíclicos.

En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo.

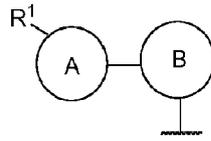
25 En algunas realizaciones, L está ausente, y el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo de piridilo o de pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

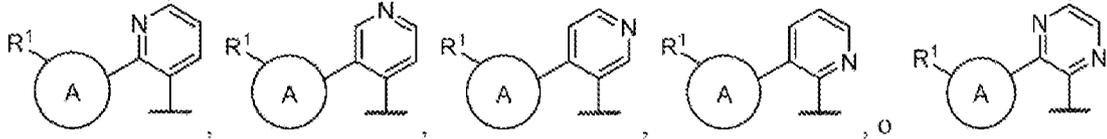
En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo de piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo de pirazinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

30 En algunas realizaciones,

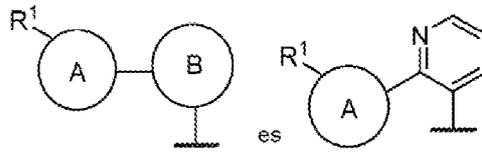


es:

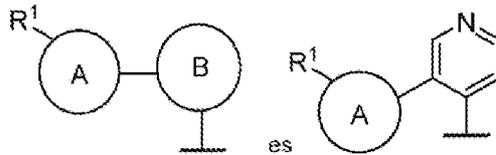


En algunas realizaciones,

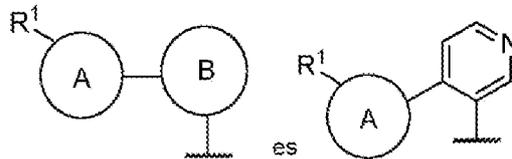
5



En algunas realizaciones,

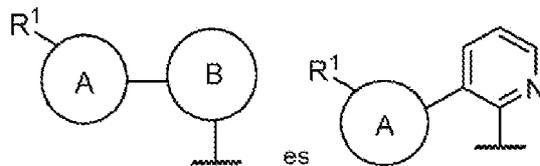


En algunas realizaciones,

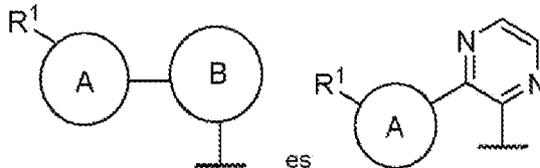


10

En algunas realizaciones,



En algunas realizaciones,



15

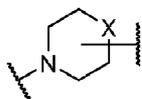
En algunas realizaciones, L es -C(O)-, -C(O)O- o -CH₂-, y el anillo B es un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

En algunas realizaciones, L es -C(O)-, y el anillo B es un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

En algunas realizaciones, el anillo B es un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

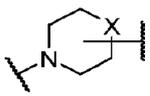
En algunas realizaciones, el anillo B es un heterocicilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno.

En algunas realizaciones, el anillo B es



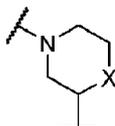
- 5 opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 , y X está ausente, es $-CH_2-$, $-N(R^5)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-$; en el que R^5 es H, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} .

En algunas realizaciones, el anillo B es



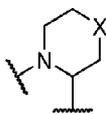
y X está ausente, es $-CH_2-$, $-N(R^5)-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-$; en el que R^5 es H, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} .

- 10 En algunas realizaciones, el anillo B es



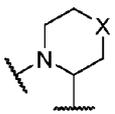
opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 , y X está ausente, es $-CH_2-$, $-N(R^5)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-$; en el que R^5 es H, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} .

En algunas realizaciones, el anillo B es



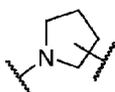
- 15 opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 , y X está ausente, es $-CH_2-$, $-N(R^5)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_{1-2}-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-$; en el que R^5 es H, alquilo C_{1-3} o cicloalquilo C_{3-5} .

En algunas realizaciones, el anillo B es

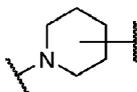


- 20 y X está ausente, es $-CH_2-$, $-N(R^5)-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-$; en el que R^5 es H.

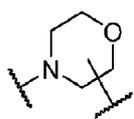
En algunas realizaciones, el anillo B es



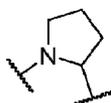
En algunas realizaciones, el anillo B es



- 25 En algunas realizaciones, el anillo B es

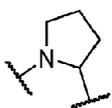


En algunas realizaciones, el anillo B es

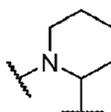


opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴, y cada R⁴ es independientemente oxo o alquilo C₁₋₃.

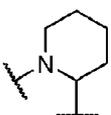
5 En algunas realizaciones, el anillo B es



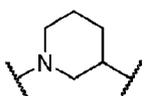
En algunas realizaciones, el anillo B es



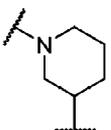
10 opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴, y cada R⁴ es independientemente oxo o alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, el anillo B es



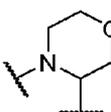
En algunas realizaciones, el anillo B es



En algunas realizaciones, el anillo B es

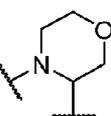


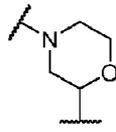
15 En algunas realizaciones, el anillo B es



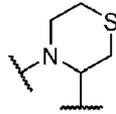
opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴, y cada R⁴ es independientemente oxo o alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, el anillo B es

20 En algunas realizaciones, el anillo B es

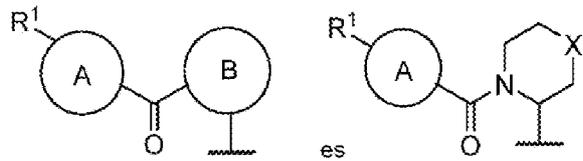




En algunas realizaciones, el anillo B es

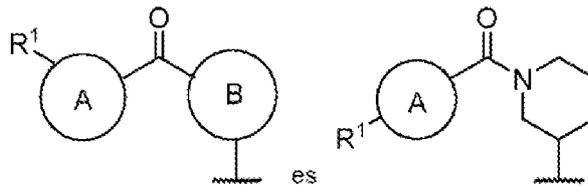


En algunas realizaciones,



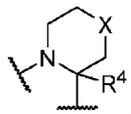
en el que X es como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, X es CH₂. En algunas realizaciones, X es -O-. En algunas realizaciones, X es -S-.

En algunas realizaciones,

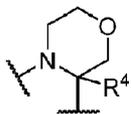


En algunas realizaciones, el anillo B es un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno sustituido con un R⁴, en el que R⁴ es alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, el anillo B es un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno sustituido con un R⁴, en el que R⁴ es metilo.

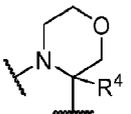
En algunas realizaciones, el anillo B es



15 en el que X y R⁴ son como se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, X está ausente, es -CH₂-, -N(R⁵)-, -O-, -S(O)₀₋₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O- o -O-CH₂-; en el que R⁵ es H, alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅. En algunas realizaciones, el anillo B es

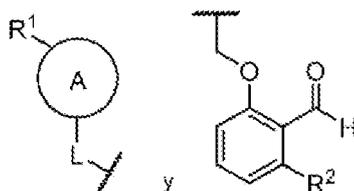


en el que R⁴ es alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, el anillo B es



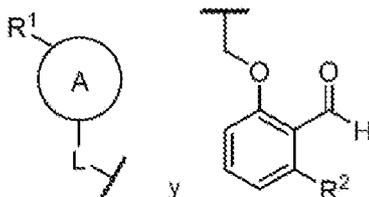
20 en el que R⁴ es metilo.

En algunas realizaciones,



están unidos en una posición 1,4 uno con respecto al otro (es decir, sus puntos de unión están separados por dos átomos del anillo; correspondiente a *para* en el caso de derivados del benceno) en el anillo B.

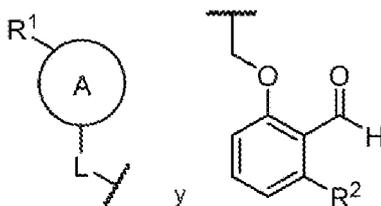
En algunas realizaciones,



5

están unidos en una posición 1,3 uno con respecto al otro (es decir, sus puntos de unión están separados por un átomo del anillo; correspondiente a *meta* en el caso de derivados del benceno) en el anillo B.

En algunas realizaciones,



10 están unidos en una posición 1,2 uno con respecto al otro (es decir, están unidos a átomos del anillo adyacentes; correspondiente a *orto* en el caso de derivados del benceno) en el anillo B.

En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³.

En algunas realizaciones, el anillo A es un anillo C₆ o C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³.

En algunas realizaciones, el anillo A es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³.

15 En algunas realizaciones, el anillo A es un fenilo sustituido con 1 a 3 R³.

En algunas realizaciones, el anillo A es un fenilo sustituido con un R³.

En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³.

En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros sustituido con 1 a 3 R³.

En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 6 miembros sustituido con 1 a 3 R³.

20 En algunas realizaciones, el anillo A es un piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, furanilo, oxazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 a 3 R³.

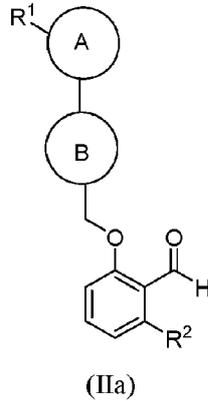
En algunas realizaciones, R¹ y L están unidos en una posición 1,3 uno con respecto al otro (es decir, sus puntos de unión están separados por un átomo del anillo; correspondiente a *meta* en el caso de derivados del benceno) en el anillo A.

25 En algunas realizaciones, R¹ y L están unidos en una posición 1,2 uno con respecto al otro (es decir, están unidos a átomos del anillo adyacentes; correspondiente a *orto* en el caso de derivados del benceno) en el anillo A.

En algunas realizaciones, R¹ y L están unidos en una posición 1,4 uno con respecto al otro (es decir, sus puntos de unión están separados por dos átomos del anillo; correspondiente a *para* en el caso de derivados del benceno) en el anillo A.

30 En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

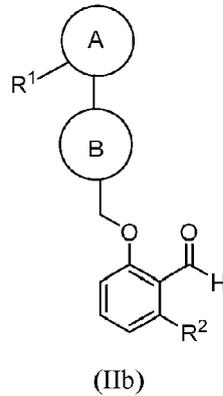
5 o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

en la que:

el anillo B es un arilo o un heteroarilo nitrogenado, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y

R¹ y el anillo B están unidos en una posición 1,3 uno con respecto al otro en el anillo A.

10 Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IIb):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

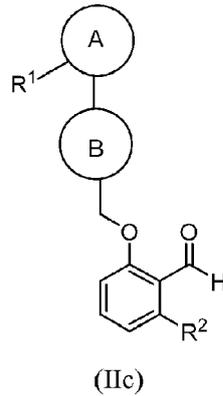
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

15 en la que:

el anillo B es un arilo o un heteroarilo nitrogenado, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y

R¹ y el anillo B están unidos en una posición 1,2 uno con respecto al otro en el anillo A.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IIc):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

5 en la que:

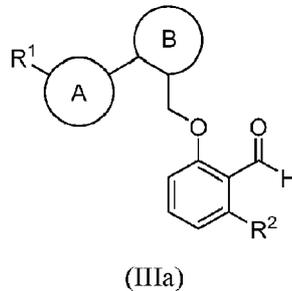
el anillo B es un arilo o un heteroarilo nitrogenado, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y

R¹ y el anillo B están unidos en una posición 1,4 uno con respecto al otro en el anillo A.

En algunas realizaciones, si el anillo B es un anillo de piridinilo, entonces el anillo A no es un heteroarilo.

10 En algunas realizaciones, si el anillo B es un anillo de piridinilo, entonces el anillo A no es pirazolilo.

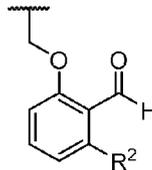
Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IIIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

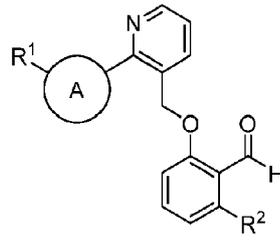
15 o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

en la que: el anillo B es fenilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno; y el anillo A y



están unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes del anillo B.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IIIa(i)):

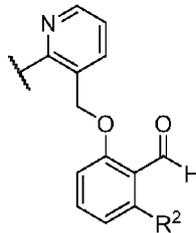


(IIIa(i))

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

5 En algunas realizaciones, R¹ y

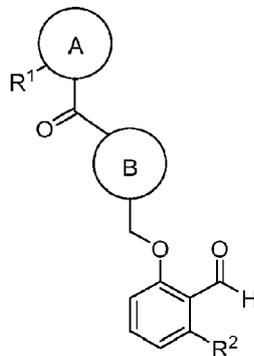


están unidos en una posición 1,3 uno con respecto al otro en el anillo A.

En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; en el que cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

10

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IVa):



(IVa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

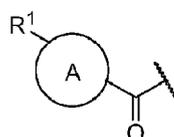
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

15

en la que:

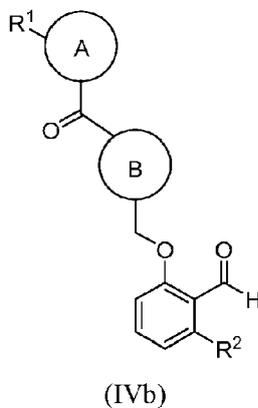
el anillo B es un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y

R¹ y -C(O)- del resto



están unidos a átomos adyacentes del anillo A.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IVb):



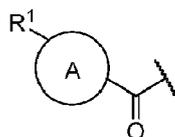
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 5 o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

en la que:

el anillo B es un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y

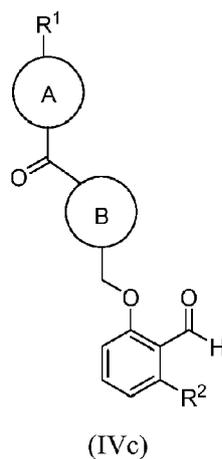
R¹ y -C(O)- del resto



10

están unidos en una posición 1,3 uno con respecto al otro en el anillo A.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (IVc):



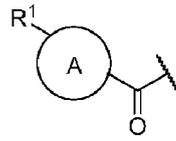
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 15 o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

en la que:

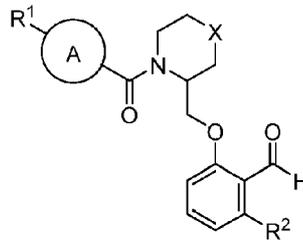
el anillo B es un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y

R¹ y -C(O)- del resto



están unidos en una posición 1,4 uno con respecto al otro en el anillo A.

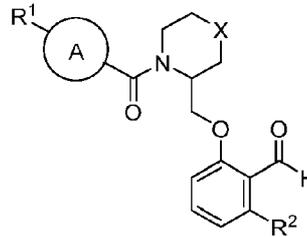
Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Va(1)):



(Va(1))

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,
en la que X está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O- o -S-.

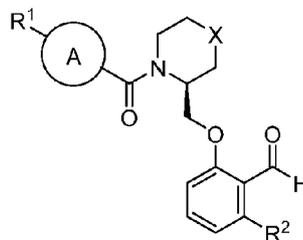
Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Va(2)):



(Va(2))

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,
en la que X está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -O-.

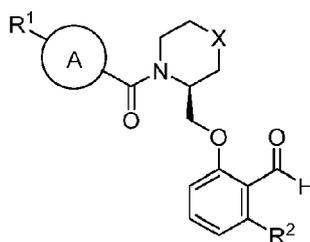
15 Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Va(1)(i)):



(Va(1)(i))

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
o un análogo enriquecido isotópicamente del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, en los que X está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O- o -S-.

20 Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Va(2)(i)):

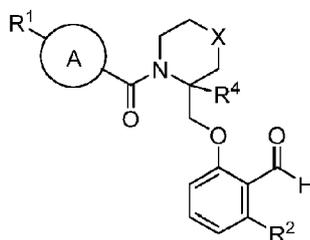


(Va(2)(i))

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un análogo enriquecido isotópicamente del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, en los que X está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -O-.

5 Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Vb):



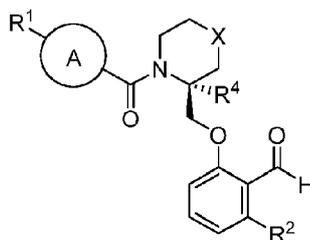
(Vb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

10 en la que el anillo A, X, R¹, R² y R⁴ son como se definen en el presente documento.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Vb(i)):

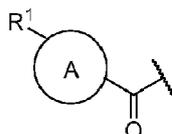


(Vb(i))

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un análogo enriquecido isotópicamente del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, en los que el anillo A, X, R¹, R² y R⁴ son como se definen en el presente documento.

15 En algunas realizaciones, R¹ y -C(O)- del resto

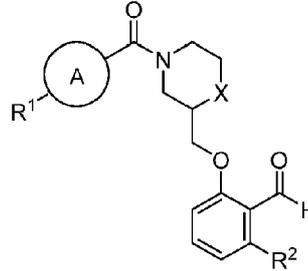


están unidos a átomos del anillo adyacentes del anillo A.

20 En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; en el que cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; en el que cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

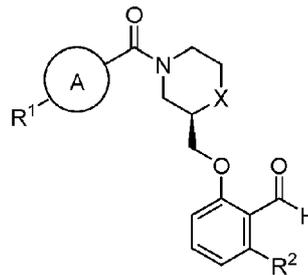
Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (Via):



(Via)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, en los que X está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O- o -S-.

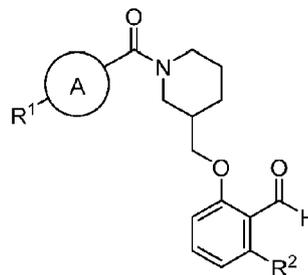
Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (VIa(1)):



(VIa(1))

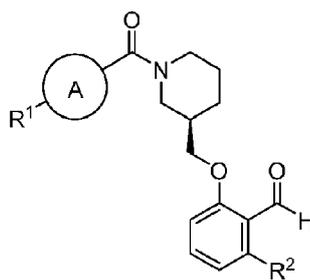
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, en los que X está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O- o -S-.

15 Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (VIb):



(VIb)

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.
- 20 Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de fórmula (VIb(1)):

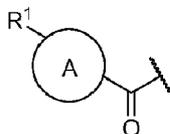


(VIb(1))

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un análogo enriquecido isotópicamente del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

- 5 En algunas realizaciones, R¹ y -C(O)- del resto



se encuentran en una posición 1,2 o 1,3 uno con respecto al otro en el anillo A.

En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; en el que cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

- 10 En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃.

En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃.

En algunas realizaciones, cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

- 15 En algunas realizaciones, cada R⁴ es independientemente oxo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅.

En algunas realizaciones, cada R⁴ es independientemente oxo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃.

- 20 En algunas realizaciones, cada R⁴ es independientemente oxo. En algunas realizaciones, cada R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones, cada R⁴ es metilo.

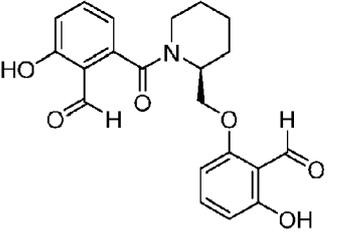
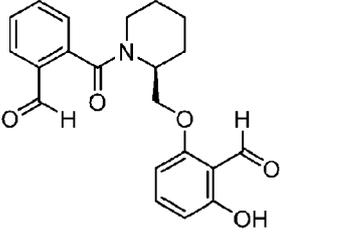
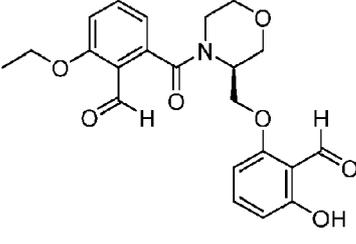
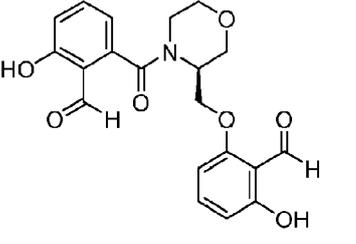
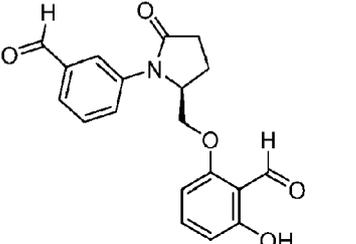
En algunas realizaciones, R² es OH.

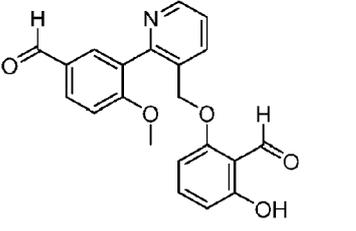
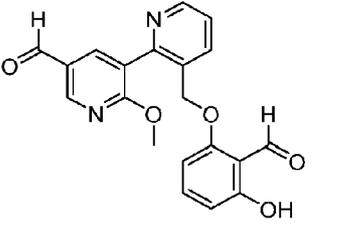
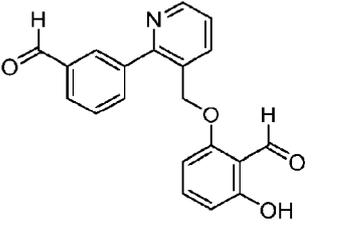
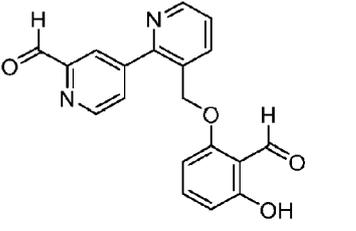
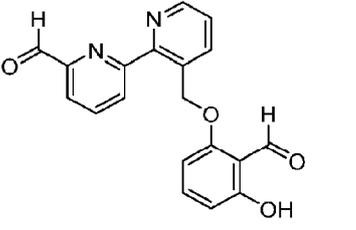
En algunas realizaciones, R² es H.

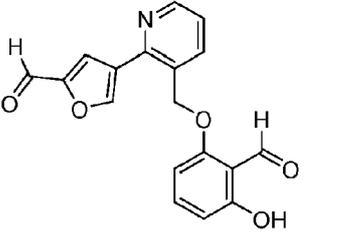
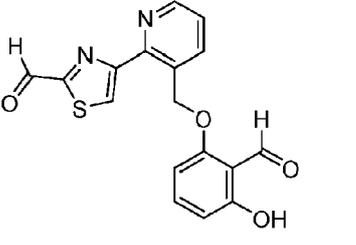
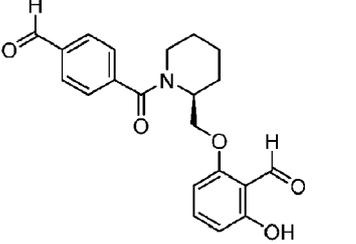
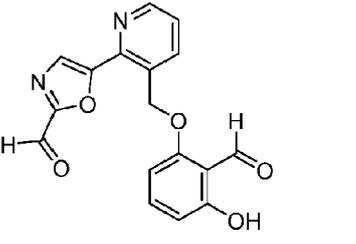
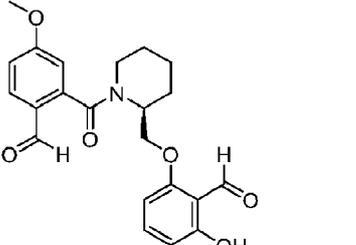
En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto seleccionado de la tabla 1:

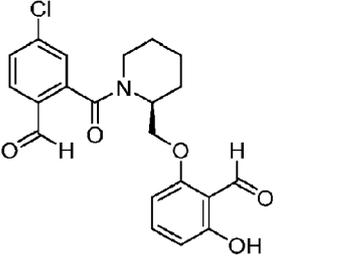
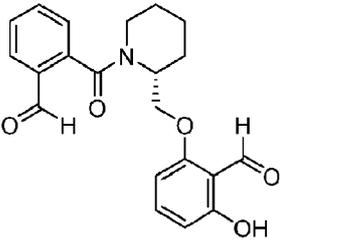
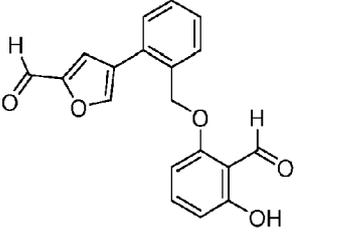
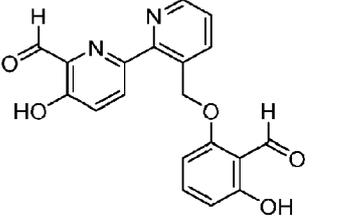
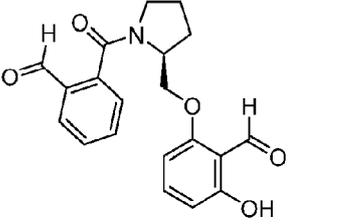
Tabla 1

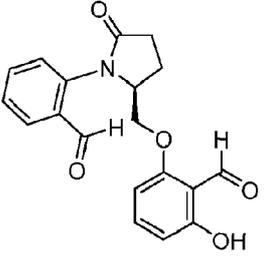
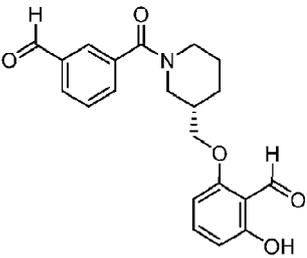
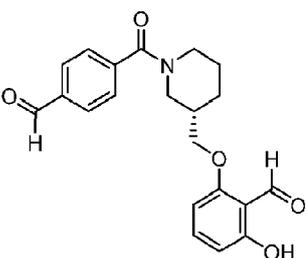
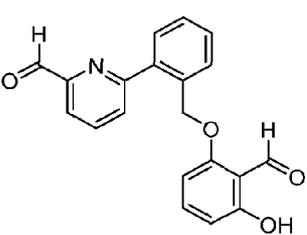
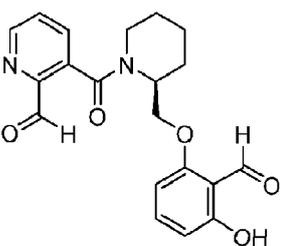
Número compuesto	de Estructura	Nombre IUPAC
1		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-hidroxibenzaldehído

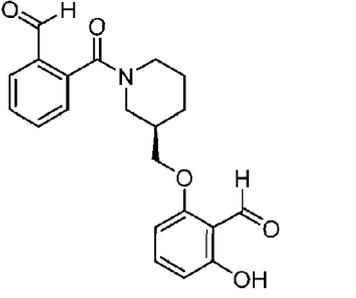
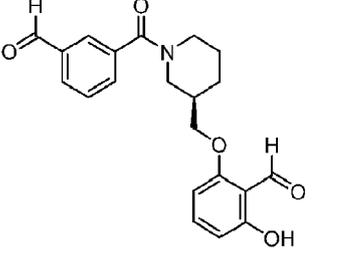
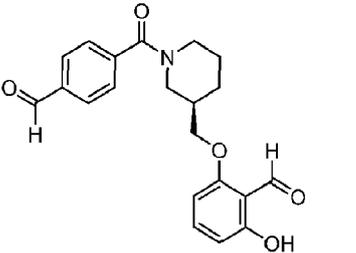
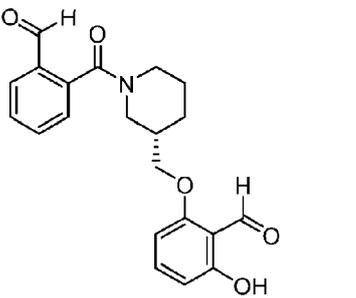
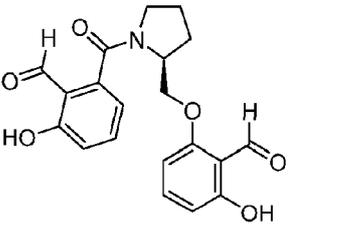
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
2		2-[[[(2S)-1-(2-formilbenzoil)piperidin-2-yl]metoxi]-6-hidroxi]benzaldehído
3		2-etoxi-6-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxi]fenoxi)metil]morfolin-4-carbonil]benzaldehído
4		(S)-2-[(4-(2-formil-3-hidroxi]benzoil)morfolin-3-yl]metoxi]-6-hidroxi]benzaldehído
5		2-[[[(2S)-1-(3-formil]fenil)-5-oxopirrolidin-2-yl]metoxi]-6-hidroxi]benzaldehído
6		3-{3-[(2-formil-3-hidroxi]fenoxi)metil]piridin-2-yl}-4-metoxi]benzaldehído

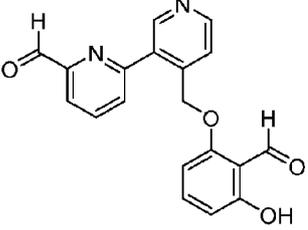
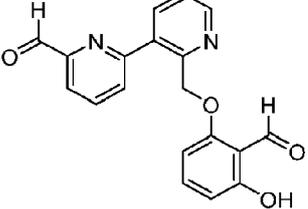
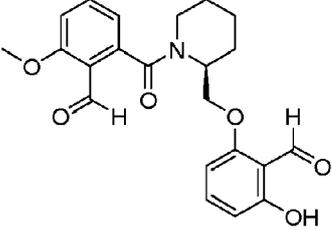
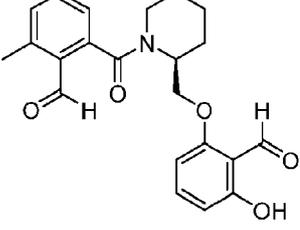
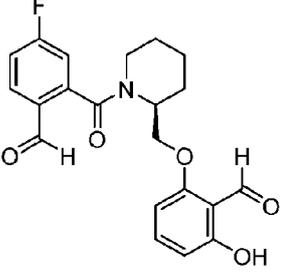
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
7		3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-2'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-5'-carbaldehído
8		3-{3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piridin-2-il}benzaldehído
9		3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-[2,4'-bipiridin]-2'-carbaldehído
10		3'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-[2,2'-bipiridin]-6-carbaldehído
11		4-{3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piridin-2-il}furan-2-carbaldehído

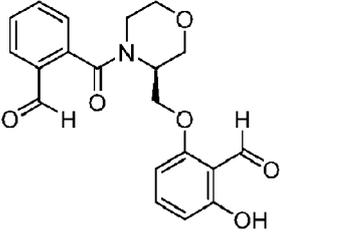
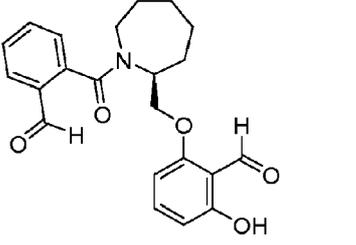
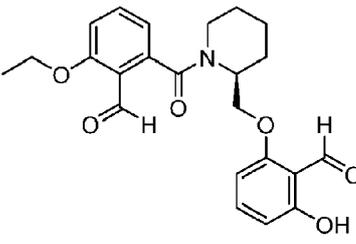
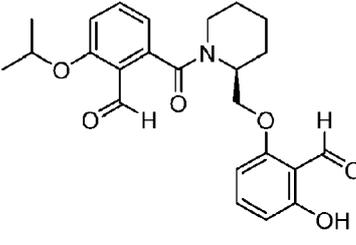
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
12		4-{3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piridin-2-il}-1,3-tiazol-2-carbaldehído
13		2-[[2S]-1-(4-formilbenzoil)piperidin-2-il]metoxi-6-hidroxibenzaldehído
14		5-(3-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piridin-2-il)oxazol-2-carbaldehído
15		2-[[2S]-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-4-metoxibenzaldehído
16		4-cloro-2-[[2S]-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído

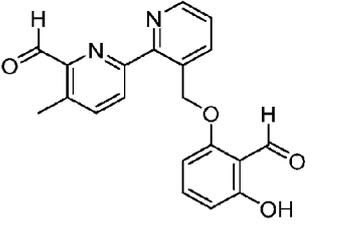
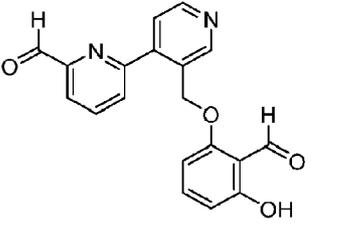
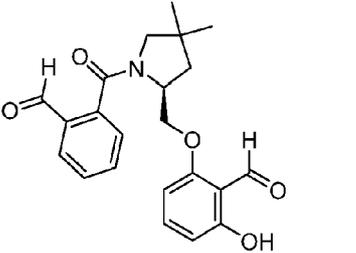
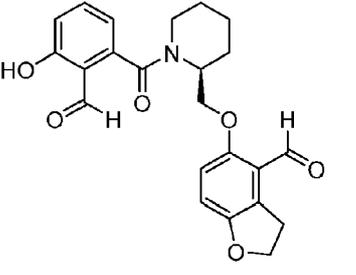
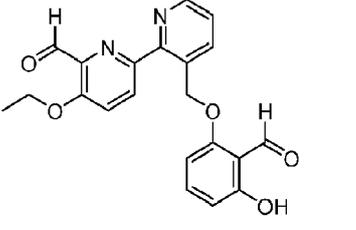
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
17		2-[[2-(2R)-1-(2-formilbenzoil)piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
18		4-{2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]fenil}furan-2-carbaldehído
19		3'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-5-hidroxi-[2,2'-bipiridin]-6-carbaldehído
20		2-[[2-(2S)-1-(2-formilbenzoil)pirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
21		2-[[2-(2S)-1-(2-formilfenil)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído

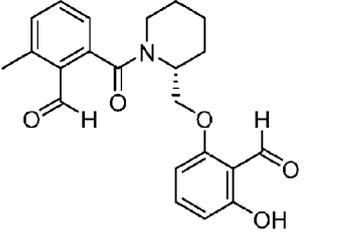
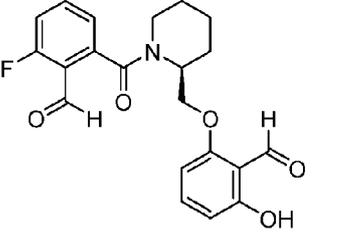
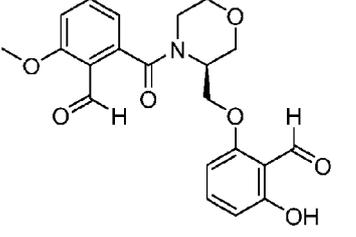
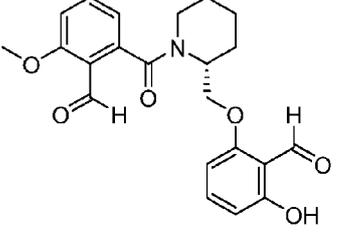
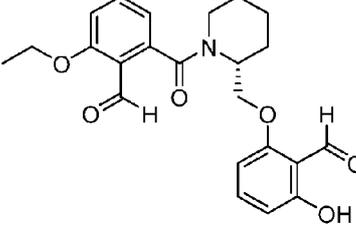
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
22		2-[[[(3S)-1-(3-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
23		2-[[[(3S)-1-(4-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
24		6-{2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]fenil}piridin-2-carbaldehído
25		3-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]piridin-2-carbaldehído
26		2-[[[(3R)-1-(2-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído

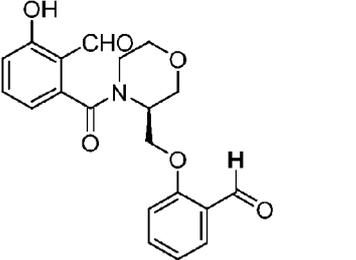
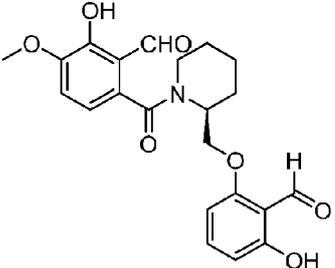
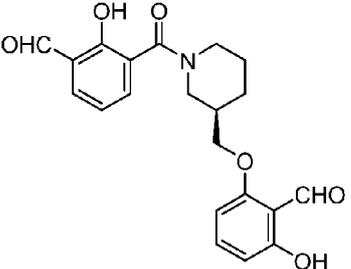
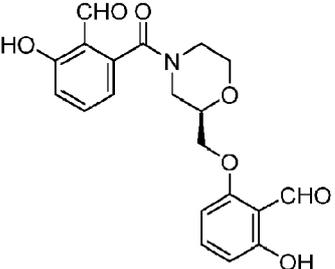
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
27		2-[[3R]-1-(3-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído
28		2-[[3R]-1-(4-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído
29		2-[[3S]-1-(2-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído
30		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]-6-hidroxibenzaldehído

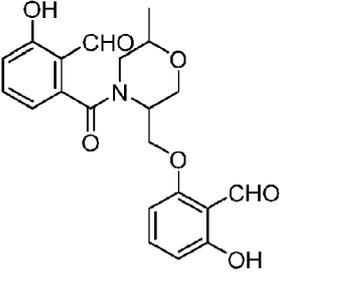
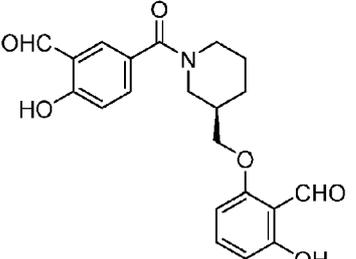
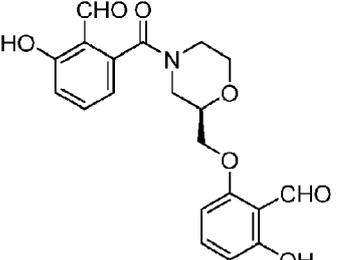
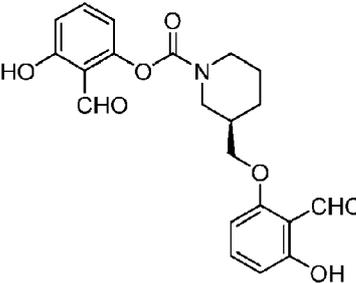
Número compuesto	de Estructura	Nombre IUPAC
31		4'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-[2,3'-bipiridin]-6-carbaldehído
32		2'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-[2,3'-bipiridin]-6-carbaldehído
33		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-metoxibenzaldehído
34		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-metilbenzaldehído
35		4-fluoro-2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído
36		2-[[[(3S)-4-(2-formilbenzoi)morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído

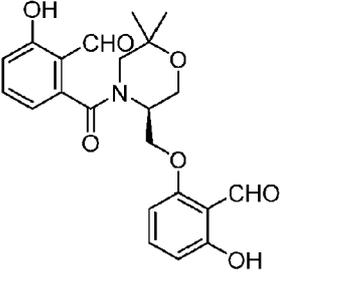
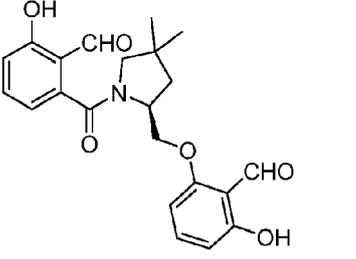
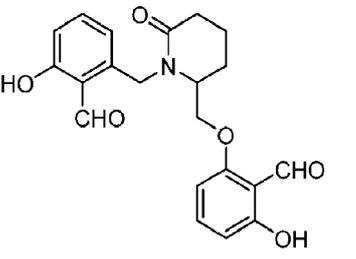
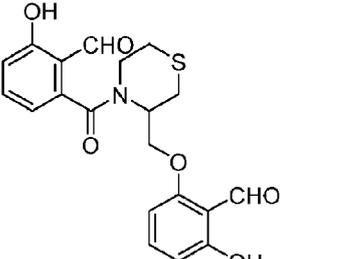
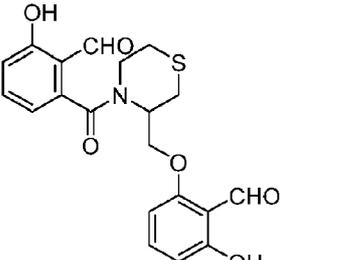
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
37		2-[[1-(2-formilbenzoyl)azepan-2-yl]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
38		2-[[2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]azepan-1-carbonil]-6-hidroxibenzaldehído
39		2-etoxi-6-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído
40		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-(propan-2-iloxi)benzaldehído
41		3'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-5-metil-[2,2'-bipiridin]-6-carbaldehído

Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
42		3'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-[2,4'-bipiridin]-6-carbaldehído
43		2-[[[(2S)-1-(2-formilbenzoi)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxi]benzaldehído
44		5-[[[(2S)-1-(2-formil-3-hidroxi]benzoi)piperidin-2-il]metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carbaldehído
45		5-etoxi-3'-[(2-formil-3-hidroxi]fenoxi)metil]-[2,2'-bipiridin]-6-carbaldehído
46		2-[(2R)-2-[(2-formil-3-hidroxi]fenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-metil]benzaldehído

Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
47		2-fluoro-6-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído
48		2-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolin-4-carbonil]-6-metoxibenzaldehído
49		2-[(2R)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-metoxibenzaldehído
50		2-etoxi-6-[(2R)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído
51		2-cloro-6-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído

Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
57		(S)-6-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído
58		2-[[[(3R)-1-(3-formil-2-hidroxi)benzoil]piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxi)benzaldehído
59		2-[[[(2R)-4-(2-formil-3-hidroxi)benzoil]morfolin-2-il]metoxi]-6-hidroxi)benzaldehído
60		2-((4-(2-formil-3-hidroxi)benzoil)-6-metilmorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxi)benzaldehído

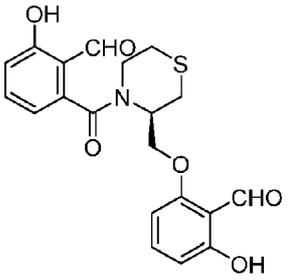
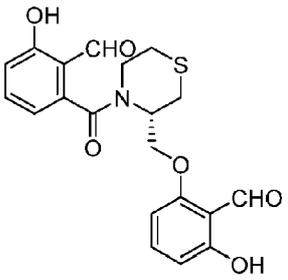
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
61		2-[[[(3R)-1-(3-formil-4-hidroxi-benzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehído
62		2-[[[(2R)-4-(2-formil-3-hidroxi-benzoil)morfolin-2-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehído
63		(3R)-3-(2-formil-3-hidroxi-fenoximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-formil-3-hidroxi-fenilo
64		2-[[[(3S)-4-(2-formil-3-hidroxi-benzoil)-3-metilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehído

Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
65		2-[[[(2S)-1-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
66		2-((1-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-6-oxopiperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído
67 (enantiómero 1)		2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído
67 (enantiómero 2)		2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto seleccionado de la tabla 2:

Tabla 2

Estructura	Nombre IUPAC
	(R)-2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído
	(S)-2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo enriquecido isotópicamente del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos.

Procedimientos de tratamiento y usos

10 "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección y/o disminución del alcance de la enfermedad o afección); b) ralentización o detención del desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar la remisión parcial o total de la enfermedad o afección, potenciar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

20 Por "prevención" o "prevenir" se entiende cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) que esté en riesgo o tenga antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

25 Un "sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero (incluido un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los procedimientos descritos en el presente documento pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un ser humano.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado del mismo significa una cantidad suficiente para llevar a cabo el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico, tal como la mejora de los síntomas o la

ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una drepanocitosis. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar en función del sujeto y de la enfermedad o afección que se esté tratando, del peso y la edad del sujeto, de la gravedad de la enfermedad o afección y de la forma de administración, que puede ser determinada con facilidad por un experto en la materia.

Los procedimientos descritos en el presente documento pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, tal como un animal o un ser humano. En este contexto, los procedimientos descritos en el presente documento pueden utilizarse de modo terapéutico en un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Algunos ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* son los cultivos celulares *in vitro* y las muestras biológicas, incluidas las muestras de líquidos o tejidos obtenidas de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse por procedimientos bien conocidos en la técnica. Algunos ejemplos de muestras de líquidos biológicos incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. En este contexto, los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento pueden utilizarse con diversos fines, incluidos fines terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento pueden utilizarse *ex vivo* para determinar el programa y/o la dosis de administración óptimos de un compuesto de la presente divulgación para una indicación, un tipo celular, un individuo y otros parámetros determinados. La información obtenida puede utilizarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos de tratamiento *in vivo*. A continuación, se describen otros usos *ex vivo* para los que pueden ser adecuados los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento o que resultarán evidentes para los expertos en la materia. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse además para examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades pueden examinarse utilizando procedimientos comúnmente conocidos por los expertos en la materia.

El término "hemoglobina", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier proteína de hemoglobina, incluida la hemoglobina normal (HbA) y la hemoglobina anómala, tal como la hemoglobina de células falciformes (HbS).

El término "drepanocitosis" se refiere a las enfermedades mediadas por la hemoglobina de células falciformes (HbS) que es el resultado de una mutación puntual única en la hemoglobina (Hb). Las enfermedades de células falciformes incluyen la drepanocitosis (HbSS), la enfermedad de hemoglobina SC (HbSC), la hemoglobina S beta-plus-talasemia (HbS/β+) y la hemoglobina S beta-cero-talasemia (HbS/β0).

En el presente documento se proporcionan compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o análogos enriquecidos isotópicamente, estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de ellos, o composiciones farmacéuticas, reivindicadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar la drepanocitosis (AD, anemia drepanocítica). La hemoglobina de células falciformes (HbS) contiene una mutación puntual en la que el ácido glutámico se sustituye por valina, lo que hace que la HbS sea susceptible de polimerización en condiciones de hipoxia para dar a los glóbulos rojos que contienen HbS su característica forma falciforme. Las células falciformes son más rígidas que los glóbulos rojos normales, y su falta de flexibilidad puede provocar la obstrucción de los vasos sanguíneos. Se contempla que un enfoque de la terapia sería mantener la HbS en el estado oxigenado, ya que la polimerización sólo se produce en el estado desoxigenado en condiciones de hipoxia.

Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, o una composición farmacéutica, reivindicados en el presente documento pueden utilizarse en un procedimiento para aumentar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto que lo necesite.

Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, o una composición farmacéutica, reivindicados en el presente documento pueden utilizarse en un procedimiento para tratar un trastorno mediado por la hemoglobina en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el trastorno es una hemoglobinopatía.

En algunas realizaciones, la hemoglobina es hemoglobina de células falciformes.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, o una composición farmacéutica, reivindicados en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar la drepanocitosis en un sujeto que lo necesite.

Composiciones farmacéuticas y modos de administración

Los compuestos proporcionados en el presente documento se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros de los mismos y uno o más vehículos

farmacéuticamente aceptables seleccionados entre portadores, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, incluida la solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, Pa. 17ª ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ª ed. (G.S. Banker y C.T. Rhodes, eds.).

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica puede administrarse por diversos procedimientos, incluidos, por ejemplo, las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse mediante inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalante.

Un modo de administración es la vía parenteral, por ejemplo, por inyección. Las formas en las que pueden incorporarse las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para su administración por inyección incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

La administración oral puede ser otra vía de administración de los compuestos descritos en el presente documento. La administración puede realizarse, por ejemplo, mediante cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo, el principio activo suele diluirse en un excipiente y/o encerrarse en un soporte de este tipo que puede tener forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente actúa como diluyente, puede presentarse en forma de material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Así, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contengan, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del principio activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir, además, agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como metil- y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras su administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para la administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímeros o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se ofrecen ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes de EE. UU. n.ºs 3 845 770; 4 326 525; 4 902 514 y 5 616 345. Otra formulación para su uso en los procedimientos divulgados en el presente documento emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos descritos en el presente documento en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.ºs 5 023 252, 4 992 445 y 5 001 139. Dichos parches pueden fabricarse para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, el principio activo principal puede mezclarse con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contenga una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros del mismo. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, el principio activo puede dispersarse uniformemente por toda la composición, de modo que ésta pueda subdividirse con facilidad en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de los compuestos descritos en el presente documento pueden estar recubiertos o compuestos de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, o para protegerla frente a las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede incluir un componente de administración interior y otro exterior, este último en forma de un sobre colocado sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que actúa para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Para dichas capas o recubrimientos entéricos pueden utilizarse diversos materiales, entre los que se incluyen diversos ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo nebulizador o éste puede estar conectado a una mascarilla facial o a una máquina de respiración con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que administren la formulación de forma adecuada.

10 Pauta posológica

El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente solicitud para cualquier sujeto concreto dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto descrito en el presente documento por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Unas dosis de entre 0,1 y 150 mg/kg pueden ser adecuadas. En algunas realizaciones, pueden ser adecuados entre 0,1 y 100 mg/kg. En otras realizaciones puede ser adecuada una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg. La normalización en función del peso corporal del sujeto es especialmente útil cuando se ajustan las dosis entre sujetos de tamaños muy dispares, como ocurre cuando se utiliza el fármaco tanto en niños como en seres humanos adultos o cuando se convierte una dosis eficaz en un sujeto no humano, tal como un perro, en una dosis adecuada para un sujeto humano.

Síntesis de los compuestos

Los compuestos se pueden preparar usando los procedimientos divulgados en el presente documento y las modificaciones habituales de los mismos, que serán evidentes dada la presente divulgación y los procedimientos bien conocidos en la técnica. Además de los procedimientos descritos en el presente documento, pueden utilizarse procedimientos sintéticos convencionales y bien conocidos. La síntesis de los compuestos típicos descritos en el presente documento puede realizarse como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos pueden adquirirse en el mercado, por ejemplo, en Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

Síntesis general

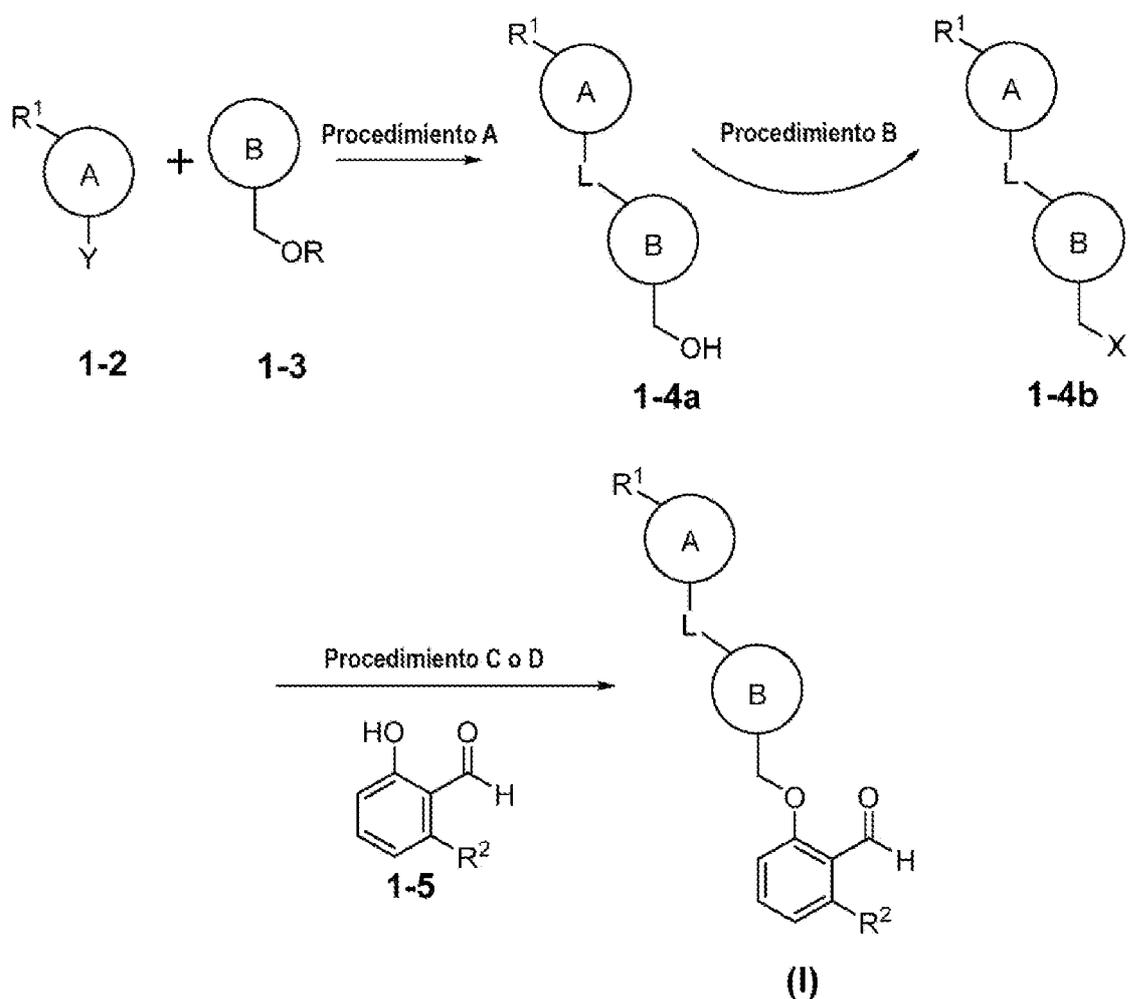
Las realizaciones típicas de los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse utilizando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente, dada la presente descripción, que los esquemas generales pueden ser alterados por la sustitución de los materiales de partida por otros materiales que tengan estructuras similares, para dar como resultado productos que son diferentes en la misma medida. A continuación, se describen las síntesis para ofrecer numerosos ejemplos de cómo pueden variar los materiales de partida para obtener los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se han definido los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios pueden determinarse por lo general mediante inspección. Los materiales de partida suelen obtenerse de fuentes comerciales o sintetizarse mediante procedimientos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones descritas en la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos expuestos en el presente documento. En general, los compuestos descritos en el presente documento suelen ser estables y pueden aislarse a temperatura y presión ambiente.

Enfoques sintéticos generales a un compuesto de fórmula (I):

Un compuesto de fórmula (I) puede sintetizarse mediante dos vías sintéticas como se muestra en los esquemas 1 y 2.

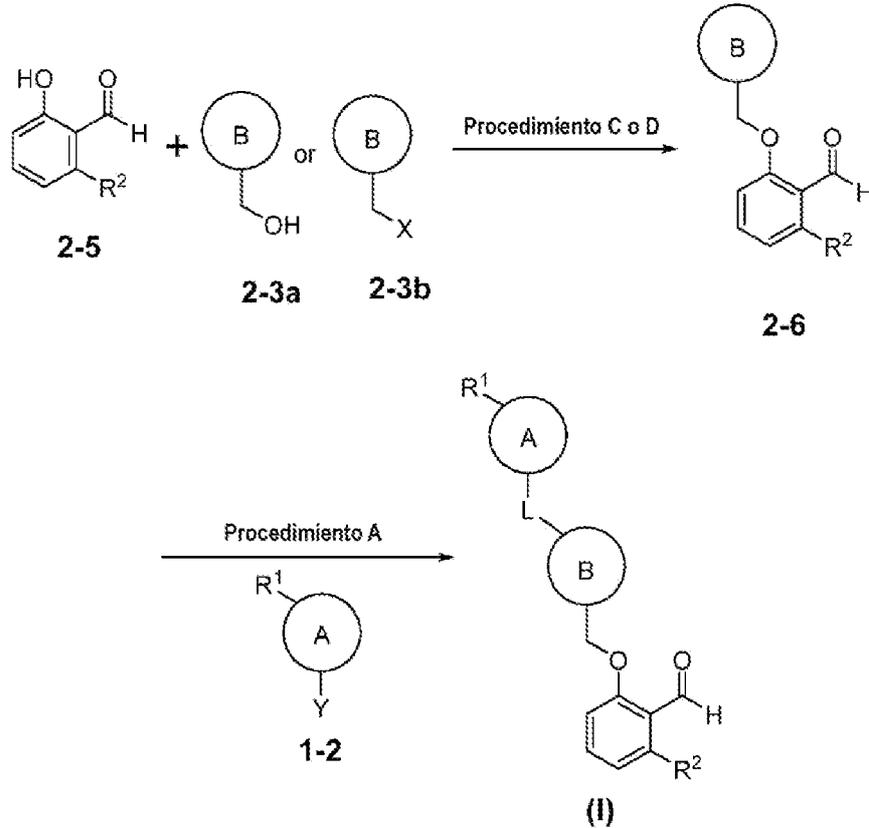
En algunas realizaciones del esquema 1, Y es un grupo saliente (incluidos, entre otros, halo, triflato y similares), R es H, X es halo, y R¹, el anillo A, el anillo B, L y R² son como se describen en el presente documento. Tal como se muestra en el esquema 1, el compuesto 1-2 y el compuesto 1-3 se acoplan primero para obtener un compuesto 1-4a, que puede ensamblarse después en el análogo de 2-hidroxibenzaldehído 1-5 para producir el compuesto de fórmula (I).

Esquema 1



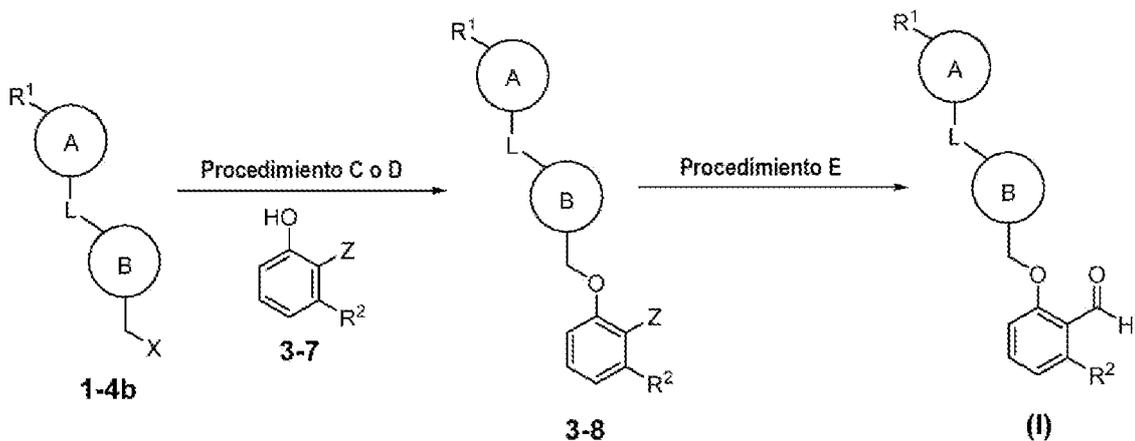
5 En algunas realizaciones del esquema 2, Y es un CO₂H o un grupo saliente (incluidos, entre otros, halo, triflato y similares), X es halo, y R¹, el anillo A, el anillo B, L y R² son como se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, el anillo B puede estar sustituido con un ácido borónico o un éster borónico. Tal como se muestra en el esquema 2, el compuesto 2-3a o el compuesto 2-3b se añade primero al aldehído 2-5 para formar el intermedio 2-6, que luego se cierra con el anillo A al combinarse con un compuesto 1-2 para obtener un compuesto de fórmula (I).

Esquema 2



5 El esquema 3 representa un procedimiento alternativo para sintetizar un compuesto de fórmula (I) a partir del intermedio 1-4b, que puede prepararse como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones del esquema 3, X es halo, Z es H o halo, y R¹, el anillo A, el anillo B, L y R² son como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, si en lugar del aldehído 1-5 del esquema 1 se utiliza un precursor de aldehído, tal como un fenol o un análogo de 2-bromofenol (por ejemplo, el compuesto 3-7 del esquema 3, en el que Z es H o halo), la funcionalidad aldehídica puede introducirse en el intermedio 3-8 según el procedimiento E descrito en el presente documento.

Esquema 3



10 Procedimiento A: Acoplamiento de amida (si L es C(O) y forma un enlace amida con un átomo de nitrógeno del anillo B). Las reacciones de acoplamiento de amidas son bien conocidas en la técnica y, a continuación, se proporcionan ejemplos de procedimientos.

15 Procedimiento de formación de amidas 1: Se añade DMF (10 ml) a una mezcla de ácido (por ejemplo, el intermedio 1-2, en el que Y es CO₂H, 1 mmol), amina (por ejemplo, el intermedio 1-3, en el que el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno, 1 mmol) y HATU (1,2 mmol) a 0 °C. Se agita la mezcla resultante durante 5 minutos a 0 °C y, a continuación, se añade lentamente NMP (5 mmol). La mezcla de reacción se sigue agitando a temperatura ambiente

de 1 a 24 h. A continuación, se añaden 25 ml de salmuera, se separan las capas y se extrae la capa acuosa con tres porciones de 30 ml de EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavan con dos porciones de 25 ml de cloruro de sodio saturado y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio. La evaporación del disolvente produce el producto bruto que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC preparativa.

- 5 Procedimiento de formación de amidas 2: A una solución del ácido (por ejemplo, el intermedio 1-2, en el que Y es CO_2H , 1 mmol), amina (por ejemplo, el intermedio 1-3, en el que el anillo B es un heterociclo que contiene nitrógeno, 1,2 mmol), HOBt (1,25 mmol) y base de Hunig (2 mmol) en 4 ml DMF a 0°C se le añadió EDCI (1,25 mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se continuó de 0,5 h a 3 días a temperatura ambiente. La solución se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con HCl 2 N (50 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para obtener un producto bruto que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC preparativa.

Procedimiento A: Acoplamiento de Suzuki (si L es un enlace entre dos anillos arilo y/o heteroarilo)

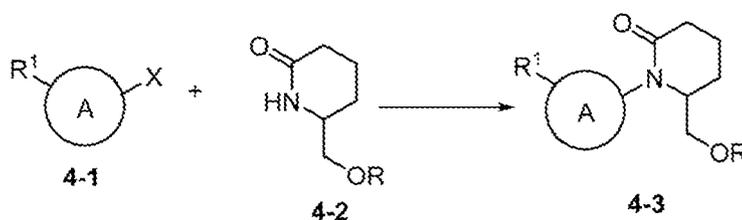
- 15 Procedimiento de acoplamiento de Suzuki 1: A un vial de microondas de 20 ml se le añadió haluro (por ejemplo, el intermedio 1-2, en el que Y es halo, 1 mmol) y ácido o éster borónico (por ejemplo, el intermedio 1-3, en el que el anillo B está sustituido con un ácido borónico o éster borónico, 1,5 mmol). Se añadió dioxano (5 ml) y bicarbonato de sodio saturado (3 ml) y la mezcla se desgasificó haciendo burbujear N_2 a través de la solución durante 10 minutos. Tras la desgasificación, se añadió 1,1'-bis-difenil(fosfinoferroceno)dicloro paladio (II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) (al 5 % en moles) y se tapó la reacción. La reacción se sometió a microondas de 60 a 150°C durante 10 a 120 minutos, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se eliminó el disolvente al vacío. Se añadió cloruro de amonio saturado (25 ml) y acetato de etilo (25 ml) al residuo y se transfirió a una ampolla de decantación. La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio. La solución se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC preparativa.

- 25 Procedimiento de acoplamiento de Suzuki 2: A una mezcla de los triflatos (intermedio 1-2, en el que Y es triflato, 1 mmol), ácido borónico (por ejemplo, el intermedio 1-3, en el que el anillo B está sustituido con un ácido borónico o éster borónico, 1,1 a 2 mmol) y fosfato de potasio (de 2 a 3 mmol) en 8 ml de dioxano se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) de paladio(0) (al 3 % en moles). La mezcla se desoxigenó durante 5 ciclos (vacío/rápido con nitrógeno) y después se calentó de 60 a 150°C durante 10 a 120 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de SiO_2 y Celite, se lavó con EtOAc y se concentró para obtener el producto bruto, que puede purificarse por cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC.

- 30 Procedimiento A (si L es un enlace entre el anillo A (que es un arilo o heteroarilo) y el átomo de nitrógeno del anillo lactámico como anillo B, Esquema 4)

- 35 Procedimiento de acoplamiento de Buchwald-Hartwig (Esquema 4): En algunas realizaciones del esquema 4, X es un haluro, R es H, y el anillo A y R^1 son como se describe en el presente documento. En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se introdujo la lactama 4-2 (34 mmol, 1,3 eq.), el haluro 4-1 (26 mmol, 1 eq.), DMF (60 ml), Cs_2CO_3 (12,80 g, 39,289 mmol, 1,5 equiv.), N^1, N^2 -dimetilciclohexano-1,2-diamina (26 mmol, 1 equiv.) y CuI (13,1 mmol, 0,5 equiv.). La solución resultante se agitó de 30 min a 24 h entre 60 y 125°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente con un baño de agua/hielo. El sólido se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna rápida con THF/EP (al 36 %). El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Otros análogos heterocíclicos con enlace C-N se sintetizan aplicando estas condiciones de aminación de Buchwald/Hartwig.

Esquema 4



- 45 Procedimiento B: Procedimiento general para preparar cloruro de metileno sustituido a partir de alcohol metilénico sustituido. A una solución de alcohol metilénico sustituido (por ejemplo, el intermedio 1-4a, de 0,1 a 2 mmol) en DCM (1-10 ml) se le añadió gota a gota SOCl_2 (de 2 eq. a 5 eq.) a 0°C o temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 10 min a 6 h, o hasta que la reacción se consideró completa (LC/MS). La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad sobre un rotavapor. El residuo de cloruro bruto se suspendió en tolueno, se sometió a ultrasonidos y se concentró hasta la sequedad. El proceso se repitió tres veces y se secó al vacío para obtener el cloruro de metileno sustituido, que se utiliza para la siguiente etapa sin más purificación. Como alternativa, a continuación, se añade una solución acuosa de Na_2CO_3 1 N para producir una solución de pH aproximadamente 8.

Se extrae la mezcla con DCM (3 × 10-50 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta obtener el cloruro de metileno sustituido bruto, que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC.

5 Procedimiento B: Procedimiento general para preparar bromuro de metileno sustituido. A una solución de alcohol metilénico sustituido (por ejemplo, el intermedio 1-4a, de 0,1 a 2 mmol) en DCM (1-10 ml) se le añadió Ph₃P y Br₂ gota a gota (de 2 eq. a 5 eq.) a 0 °C o temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de 10 min a 2 h, o hasta que la reacción se consideró completa (LC/MS). La mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC.

10 Procedimiento C: Preparación de análogos de ariloxi/heteroaril éter (compuestos de fórmula (I) o 2-6) a partir de alcohol metilénico sustituido y derivados de (hetero)arilaldehído hidroxilados (compuestos 1-3a, 1-4a, 2-3b, o 1-4b) a través de la reacción de Mitsunobu. Las reacciones de Mitsunobu son bien conocidas en la técnica y, a continuación, se proporcionan ejemplos de procedimientos.

15 Procedimiento de reacción de Mitsunobu 1: Una mezcla de derivados de (hetero)arilaldehídos hidroxilados (intermedio 1-5) (0,1-2 mmol) con alcohol metilénico sustituido (intermedio 2-3a o 1-4b) (de 0,8 a 1,2 eq.) y PPh₃ (1-1,5 eq.) en THF anhidro (1-10 ml) se agitó bajo nitrógeno hasta la disolución completa. La solución se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y se añadió gota a gota DIAD o DEAD (1,1 eq.) en THF o tolueno durante 20 min. Se dejó que el baño de enfriamiento con hielo expirara durante 90 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de 2 a 48 horas. La mezcla se agitó durante 10 minutos y, a continuación, se filtró a través de un lecho corto de sílice. La sílice se lavó con acetato de etilo, 2-20 ml. Los filtrados reunidos se evaporaron y el residuo se secó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa o cromatografía rápida en gel de sílice.

20 Procedimiento de reacción de Mitsunobu 2: Una disolución del análogo del hidroximetileno (intermedio 2-3a o 1-4a) (47,63 mmol; 1,00 eq.), el fenol 3-7 (50,01 mmol; 1,05 eq.) y (tributilfosforanilideno)acetonitrilo (70 mmol; 1,40 eq.) en tolueno (51 ml; 3,50 V) en N₂ se agitó a 100 °C en un baño de aceite durante 20 a 120 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución saturada acuosa de NM₄Cl (60 ml), se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (100 ml) tres veces y salmuera. Tras eliminar los disolventes orgánicos a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice.

30 Procedimiento D: Preparación de análogos de ariloxi/heteroaril éter (compuestos de fórmula (I) o 2-6) a partir de haluro de metileno sustituido (2-3b o 1-4b) y derivados de (hetero)arilaldehído hidroxilados mediante una reacción de alquilación. Una mezcla de derivados de (hetero)arilaldehído hidroxilados (intermedios 1-5 o 3-7) (0,1-2 mmol, 1-4 eq.), cloruro o bromuro de metileno sustituido (intermedios 2-3b o 1-4b) (1 eq.) y K₂CO₃ (2-5 eq.) (también puede añadirse una cantidad catalítica de NaI o Bu₄NI) en DMF o acetonitrilo (de 1 a 10 ml) se agitó a temperatura ambiente o se calentó hasta 120 °C durante 0,5-8 h en una atmósfera de nitrógeno. En la preparación A, se añadió agua a la mezcla de reacción, se recogió el producto precipitado, se lavó con agua y se sometió a purificación por HPLC preparativa o cromatografía rápida en gel de sílice. En la preparación B (para productos que no precipitaron), se añadió HCl diluido o NH₄Cl acuoso a 0 °C para ajustar el pH a aproximadamente 7, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo o diclorometano y cloruro de sodio acuoso y la capa orgánica se separó, se secó y se eliminó el disolvente al vacío para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice automática.

40 Procedimiento E: Preparación de análogos de ariloxi/heteroaril éter a partir de arilo o el intermedio 3-8 mediante litación y/o reacción de intercambio haluro-litio: A una solución a -78 °C del intermedio 3-8 (4152,00 mg; 7,38 mmol; 1,00 eq.) y N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etanodiamina (4,87 ml; 32,48 mmol; 4,40 eq.) (presecado sobre tamices activados en exceso durante la noche) en THF (24,91 ml; 6,00 V) en N₂ se le añadió sec-butil-litio (23,20 ml; 1,40 mol/l; 32,48 mmol; 4,40 eq.) gota a gota durante 8 min. Después de agitar a -78 °C durante 25 min, el matraz de reacción se situó en un baño de hielo a -65 °C y se dejó en agitación durante 15 min más de -65 °C a -55 °C. El matraz de reacción se situó de nuevo a -78 °C y a esta solución se le añadió la solución A durante 2 a 30 min [la solución A se preparó de la siguiente manera: A 2,0 ml de THF a temperatura ambiente se le añadieron 1,3 ml de iPrMgBr (2,9 N en metil-THF). A esto se le añadió N,N-dimetilformamida presecada sobre MS activado durante 3 h (4,57 ml; 59,05 mmol; 8,00 eq.), y la mezcla resultante es la solución A]. La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 10 a 120 min más, se inactivó con una mezcla de AcOH (4,5 ml, 78,75 ml, 10,6 eq.) y NH₄Cl acuoso saturado (15 ml), se calentó hasta la temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc tres veces. Tras eliminar los disolventes orgánicos a presión reducida, se disolvió el residuo remanente y se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice.

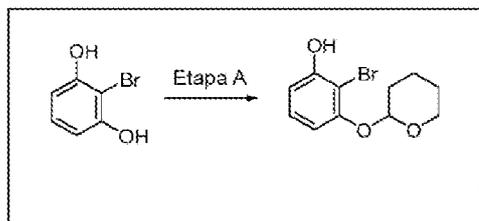
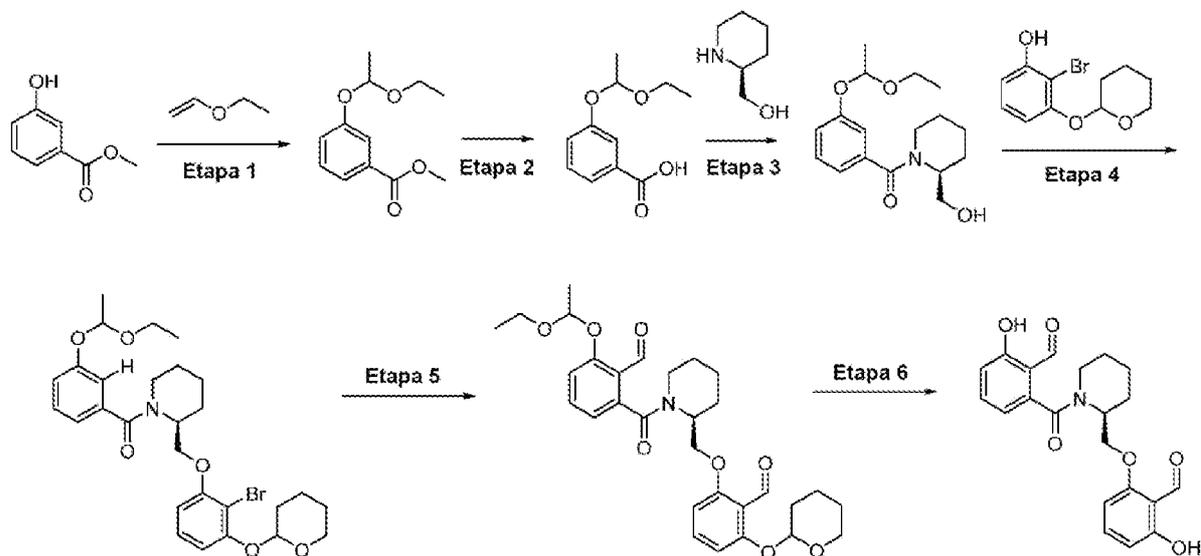
Ejemplos

55 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones específicas de la divulgación. Los expertos en la materia apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas que funcionan bien en la práctica de la divulgación y, por lo tanto, puede considerarse que constituyen modos específicos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deben apreciar, a la luz de la presente divulgación, que se pueden realizar muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos sintéticos

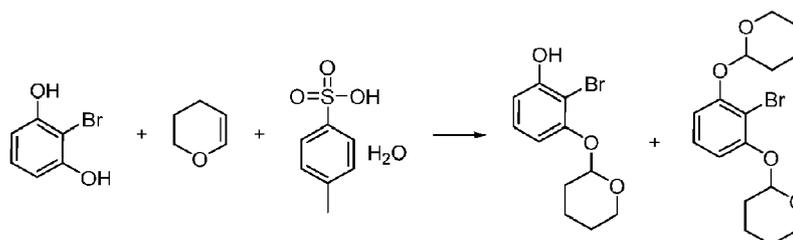
Ejemplo 1a. Síntesis de 2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 1), Procedimiento 1

El compuesto 1 se preparó según el esquema siguiente.



5

Etapa A:



10

15

Una mezcla a temperatura ambiente de 2-bromo-1,3-benzenodiol (20,00 g; 105,82 mmol; 1,00 eq.) y ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (2,01 g; 10,58 mmol; 0,10 eq.) en THF (120 ml) se purgó con una línea de N₂ de flujo continuo a través de la solución durante 5 min. A la mezcla resultante se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (11,58 ml; 126,98 mmol; 1,20 eq.). Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 25-40 min. Durante este periodo, se utilizó TLC (EtOAc al 20 %/hexanos) para seguir de cerca el progreso de la reacción. Cuando la TLC sugirió una conversión significativa, pero sin más avance, del 2-bromo-1,3-benzenodiol a 2-bromo-3-(oxan-2-iloxy)fenol, se añadió a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y agua (120 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc tres veces y se reunieron las capas orgánicas. Tras eliminar los disolventes orgánicos a presión reducida, el residuo remanente se purificó mediante cromatografía rápida en columna de 220 g de gel de sílice utilizando EtOAc al 0-15 %/hexanos para proporcionar el 2-bromo-3-(oxan-2-iloxy)fenol deseado.

Etapa 1:

20

A una solución a temperatura ambiente de 3-hidroxibenzoato de metilo (50,00 g; 328,63 mmol; 1,00 eq.) en THF anhidro (200 ml) se le añadió etil vinil éter (157,34 ml; 1643,14 mmol; 5,00 eq.) (Aldrich) y 4-metilbenceno-1-sulfonato de piridin-1-io (3,30 g; 13,15 mmol; 0,04 eq.). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente (aproximadamente 24 h) hasta conseguir una conversión del 95 % del 3-hidroxibenzoato de metilo en el 3-

(1-etoxietoxi)benzoato de metilo deseado (LC/MS UV). Los productos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso (100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (200 ml) y se reunieron las soluciones orgánicas. Tras eliminar los disolventes orgánicos a presión reducida, el residuo remanente se purificó mediante cromatografía rápida en columna de 220 g de gel de sílice utilizando EtOAc al 0-50 %/hexanos para proporcionar 3-(1-etoxietoxi)benzoato de metilo; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,70-7,63 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 8,2, 2,5, 1,1 Hz, 1H), 5,43 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83-3,74 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2:

A una solución de 3-(1-etoxietoxi)benzoato de metilo (70,00 g; 312,15 mmol; 1,00 eq.) en THF (320 ml) y metanol (80 ml) en un baño de hielo se le añadió NaOH acuoso (156,07 ml; 4,00 mol/l; 624,29 mmol; 2,00 eq.). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4,5 h y la mayoría de los disolventes se evaporaron a presión reducida. A la mezcla resultante se le añadió tolueno (125 ml) y la mezcla se evaporó a presión reducida hasta que no quedaron disolventes evidentes. El residuo se disolvió en THF (100 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo durante 10 min y se añadió gota a gota una solución acuosa de NH₄Cl (5 N, 125 ml). Se añadió algo más de agua para ayudar a solubilizar la mezcla y se separaron las fases acuosas. La fase acuosa se extrajo con THF (3 × 100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Todas las fracciones orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio para obtener la solución A.

Se añadió acetato de etilo (100 ml) a las fases acuosas reunidas anteriores y luego se enfriaron en un baño de hielo. A la solución se le añadió HCl acuoso (6,0 N) lentamente hasta alcanzar un pH de aproximadamente 5 (aproximadamente 10 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 × 100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio por separado. Todas las capas orgánicas/extractos recogidos de estos procedimientos se reunieron con la solución A anterior para proporcionar una solución de ácido 3-(1-etoxietoxi)benzoico que se almacenó a -10 °C. LCMS (ES-) [M-1]⁻ m/z [209].

Etapa 3:

A la solución anterior de ácido 3-(1-etoxietoxi)benzoico (igual a aproximadamente 30,00 g sobre el volumen de la solución; 0,14 mol; 1,10 eq.) en THF/EtOAc a temperatura ambiente se le añadió piridina (30 ml) y DMF (200 ml). Se dejó que la mayor parte de los productos volátiles de bajo punto de ebullición de la mezcla resultante se evaporasen a presión reducida en un rotavapor. A la solución se le añadió más DMF (120 ml) y Et₃N (30 ml). La mezcla resultante se situó en un baño de hielo a 0 °C y, en una atmósfera de N₂, se añadió una solución de (S)-piperidin-2-ilmetanol (17,93 g; 0,16 mol; 1,20 eq., destilada azeotrópicamente con tolueno a presión reducida a 50 °C dos veces) en tolueno (40 ml). Se dejó que la mezcla de reacción resultante con el baño de hielo se calentase hasta la temperatura ambiente y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada acuosa de NH₄Cl (60 ml), se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (150 ml) tres veces y salmuera. Tras eliminar los disolventes orgánicos a presión reducida, el residuo remanente se disolvió en CH₂Cl₂ (40 ml) y se purificó por cromatografía rápida en columna de 340 g de gel de sílice equilibrada con EtOAc al 10 %/CH₂Cl₂, eluyendo con EtOAc al 10 %-50 %/CH₂Cl₂ (5 V) y EtOAc al 50 %-75 %/CH₂Cl₂ (7 V) para proporcionar 3-(1-etoxietoxi)fenil)((S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona, junto con una fracción menos pura de 3-(1-etoxietoxi)fenil)((S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona. Esta fracción menos pura se volvió a purificar como se ha indicado anteriormente utilizando EtOAc al 10 %-75 %/CH₂Cl₂ (4 V) y después EtOAc al 40 %-75 %/CH₂Cl₂ (5 V) para proporcionar una fracción pura adicional de 3-(1-etoxietoxi)fenil)((S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona. La reunión de las fracciones puras anteriores proporcionó el producto deseado. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,22-7,12 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 3,96 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,82-3,35 (m, 8H), 1,77-1,44 (m, 6H), 1,23-1,11 (m, 6H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z [308,2].

Etapa 4:

Una solución de 3-(1-etoxietoxi)fenil)((S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (14,64 g; 47,63 mmol; 1,00 eq.), 2-bromo-3-(oxan-2-iloxi)fenol (13 658,61 mg; 50,01 mmol; 1,05 eq.) y (tributilfosforanilideno)acetonitrilo (16 093,07 mg; 0,07 mol; 1,40 eq.) en tolueno (51,24 ml; 3,50 V) en N₂ se dejó en agitación en un baño a 104 °C durante 25 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución saturada acuosa de NH₄Cl (60 ml), se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (100 ml) tres veces y salmuera. Tras eliminar los disolventes orgánicos a presión reducida, el residuo remanente se disolvió en 30 ml de CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía rápida en columna de 220 g de gel de sílice utilizando EtOAc del 0-0 %/hexanos para 5 V y EtOAc al 20-25 %/hexanos para proporcionar (2S)-2-[2-bromo-3-(oxan-2-iloxi)fenoximetil]-1-[3-(1-etoxietoxi)benzoil]piperidina. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z [562,2] y [564,2].

Etapa 5:

A una solución a -78 °C de (2S)-2-[2-bromo-3-(oxan-2-iloxi)fenoximetil]-1-[3-(1-etoxietoxi)benzoil]piperidina (4152,00 mg; 7,38 mmol; 1,00 eq.), este material fue destilado azeotrópicamente con tolueno tres veces justo antes de ser usado) y N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etanodiamina (4,87 ml; 32,48 mmol; 4,40 eq.) (presecado sobre tamices activados en exceso durante la noche) en THF (24,91 ml; 6,00 V) en N₂ se le añadió sec-butil-litio (23,20 ml; 1,40 mol/l; 32,48 mmol; 4,40

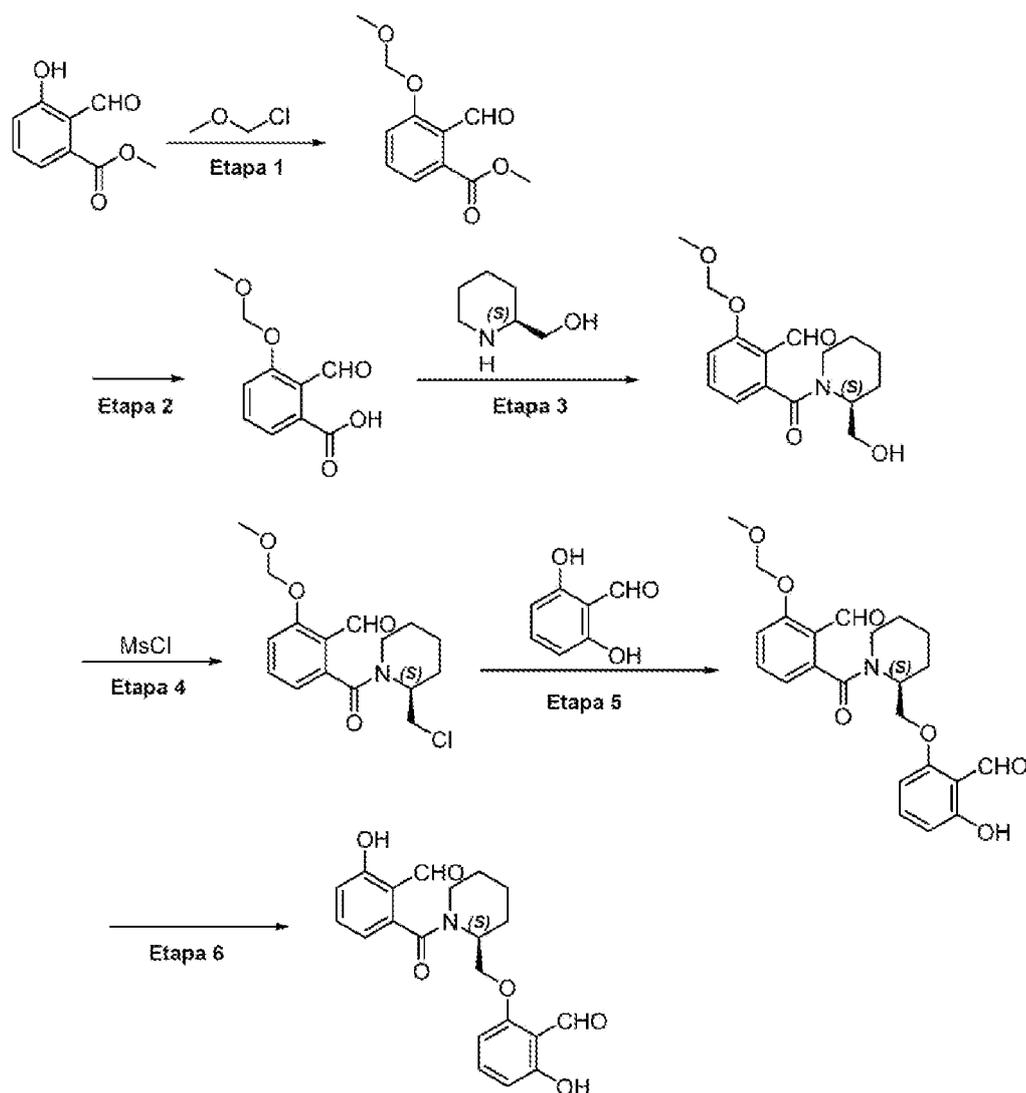
eq.) gota a gota durante 8 min. Después de agitar a -78 °C durante 25 min, el matraz de reacción se introdujo en un baño de hielo a -65 °C y se dejó en agitación durante 15 min más de -65 °C a -55 °C. El matraz de reacción se situó de nuevo a -78 °C y a esta solución se le añadió la solución A (la solución A se preparó de la siguiente manera: A 2,0 ml de THF a temperatura ambiente se le añadieron 1,3 ml de *i*PrMgBr (2,9 N en metil-THF). A esta mezcla se le añadió N,N-dimetilformamida presecada sobre MS activado durante 3 h (4,57 ml; 59,05 mmol; 8,00 eq.), Después de mezclarse durante 20 segundos, se tomó toda la mezcla templada, denominada solución A, y se añadió a la solución de reacción durante 2 min). La mezcla de reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 10 min, se inactivó con una mezcla de AcOH (4,5 ml, 78,75 ml, 10,6 eq.) y NH₄Cl acuoso saturado (15 ml), se calentó hasta la temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc tres veces. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, el residuo remanente se purificó por cromatografía rápida en columna de 50 g de gel de sílice usando EtOAc al 0 %/hexanos para 3 V, EtOAc al 20 %-20 %/hexanos para 3 V, y después EtOAc al 20 %-55 %/hexanos para proporcionar 2-(1-etoxietoxi)-6-[(2S)-2-[2-formil-3-(oxan-2-iloxi)fenoximetil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído. LCMS (ES) [M+23]⁺ m/z [562,3].

Etapa 6:

A una solución a temperatura ambiente de 2-(1-etoxietoxi)-6-[(2S)-2-[2-formil-3-(oxan-2-iloxi)fenoximetil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído (1040,00 mg; 1,93 mmol; 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno acuoso (1,28 ml; 6,00 mol/l; 7,71 mmol; 4,00 eq.). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, se inactivó con agua y se ajustó a pH = 7,0 con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc tres veces. Se reunieron las capas orgánicas. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, el residuo remanente se purificó mediante cromatografía rápida en columna de 10 g de gel de sílice usando EtOAc al 0%/hexanos para 5 V, EtOAc al 20 %-75 %/hexanos para proporcionar 2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-hidroxibenzaldehído. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,70 (d, *J* = 35,9 Hz, 2H), 10,35-9,97 (m, 2H), 7,67-7,28 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 12,7, 8,4 Hz, 2H), 5,08 (a, 1H), 4,48 (dd, *J* = 10,0, 7,8 Hz, 1H), 4,41-4,01 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,93 (d, *J* = 28,7 Hz, 1H), 1,78-1,36 (m, 3H), 1,36-1,09 (m, 1H); LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z [384,2]

Ejemplo 1b. Síntesis de 2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 1), Procedimiento 2

El compuesto 1 también se preparó según el esquema siguiente.



Etapa 1:

5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo una solución de 2-formil-3-hidroxibenzoato de metilo (5,0 g, 27,8 mmol, 1,0 equiv.), DCM (50 ml), DIEA (14,35 g, 111 mmol, 4,0 equiv.), a la que se añadió cloro(metoxi)metano (5,59 g, 69,4 mmol, 2,5 equiv.) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml), los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de 2-formil-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 225,1.

Etapa 2:

15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo una mezcla de 2-formil-3-(metoximetoxi)benzoato de metilo (5,0 g, 22,3 mmol, 1,0 equiv.), MeOH (50 ml), H₂O (10 ml) y NaOH (1,78 g, 44,6 mmol, 2,0 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó se concentró. La solución resultante se diluyó con 100 ml de H₂O. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de EtOH/hielo. El pH de la solución se ajustó a 5 con una solución acuosa de ácido cítrico a 0 °C y los precipitados se recogieron y se secaron. Esto produjo la formación de ácido 2-formil-3-(metoximetoxi)benzoico. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 211,1.

Etapa 3:

20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo una mezcla de ácido 2-formil-3-(metoximetoxi)benzoico (2,0 g, 9,52 mmol, 1,0 equiv.), DCM (20 ml), [(2S)-piperidin-2-il]metanol (1,32 g, 11,4 mmol, 1,2 equiv.), DIEA (3,69 g, 28,5 mmol, 3,0 equiv.), a la que se añadió HATU (5,43 g, 14,3 mmol, 1,5 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 30 ml de H₂O y 2 x 30 ml de

NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (9/1). Esto produjo la formación de 2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]-6-(metoximetoxi)benzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 308,2.

Etapa 4:

5 En un vial de 40 ml se introdujo una solución de 2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]-6-(metoxietoxi)benzaldehído (500 mg, 1,63 mmol, 1,0 equiv.), DCE (10 ml) y DIEA (631 mg, 4,88 mmol, 3,0 equiv.), a la que se añadió MsCl (373 mg, 3,25 mmol, 2,0 equiv.) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla resultante se utilizó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 326,1.

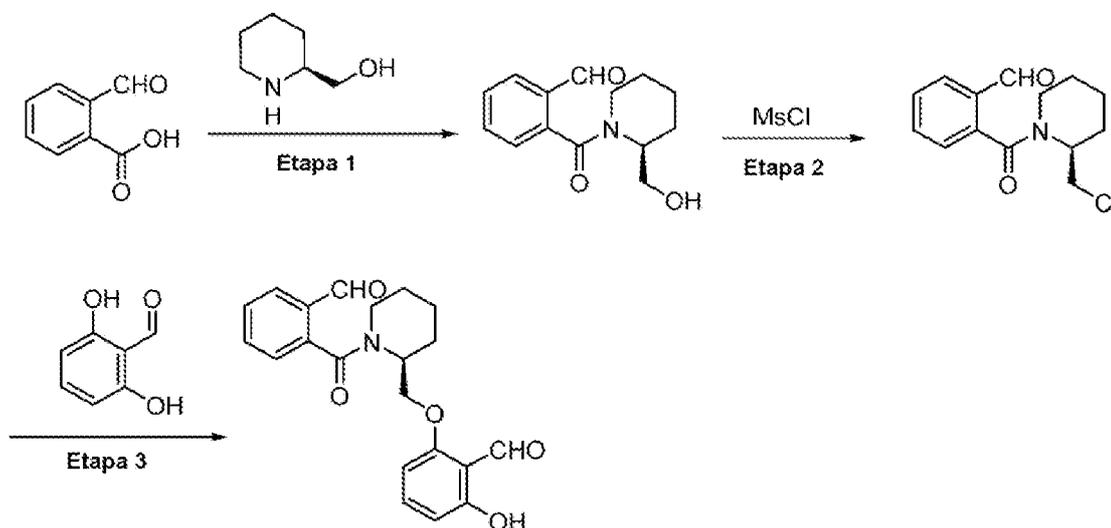
10 Etapa 5:

En un vial de 40 ml se introdujo una mezcla de reacción previa que contenía 2-[(2S)-2-(clorometil)piperidin-1-carbonil]-6-(metoximetoxi)benzaldehído (aproximadamente 400 mg, 1,23 mmol, 1,0 equiv.) en DCE (10 ml), a la que se añadió DIEA (317 mg, 2,46 mmol, 2,0 equiv.) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (254 mg, 1,84 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). Esto produjo la formación de 2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-(metoximetoxi)benzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 428,2.

Etapa 6:

20 En un vial de 20 ml se introdujo una solución de 2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-(metoximetoxi)benzaldehído (130 mg, 0,304 mmol, 1 equiv.) y HCl 4 N/dioxano (3 ml). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, SunFire Prep C18 OBD Columna 9 * 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (AF al 0,1 %) y ACN (fase B al 41 % hasta el 57 % en 7 min); Detector, UV 254 nm. Esto produjo la formación de 2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-hidroxibenzaldehído. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,82 (a, 1H), 10,28-10,11 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,58-7,40 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,76-6,49 (m, 3H), 5,09 (a, 1H), 4,55-4,47 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,32-3,07 (m, 2H), 1,92-1,24 (m, 6H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 384,2.

Ejemplo 2. Síntesis de 2-[(2S)-1-(2-formilbenzoi)piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 2)



Etapa 1:

30 En un matraz de fondo redondo de 1 l se introdujo una mezcla de ácido 2-formilbenzoico (20 g, 133 mmol, 1 equiv.), DCM (300 ml), [(2S)-piperidin-2-il]metanol (16,9 g, 147 mmol, 1,1 equiv.), DIEA (51,7 g, 400 mmol, 3,0 equiv.) y HATU (60,8 g, 160 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 1 x 300 ml de H₂O, 2 x 300 ml de NaHCO₃ y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (9/1). Esto produjo la formación de 2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]benzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 248,2.

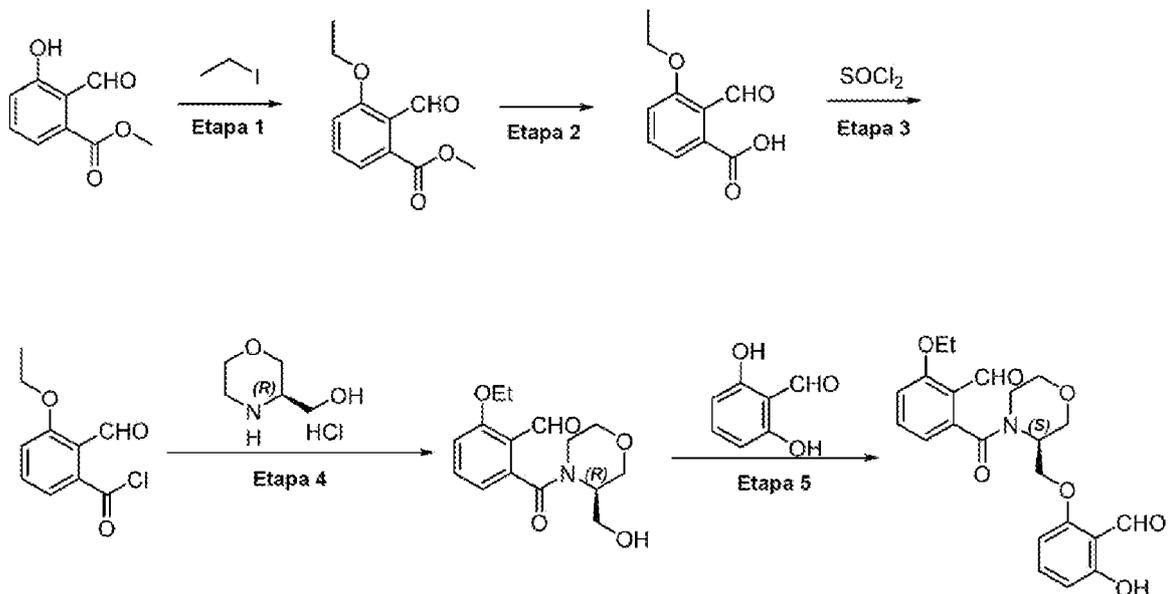
Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo una solución de 2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]benzaldehído (12,0 g, 48,5 mmol, 1,0 equiv.), DCE (150 ml) y DIEA (18,8 g, 146 mmol, 3,0 equiv.), a la que

se añadió MsCl (11,1 g, 97,1 mmol, 2,0 equiv.) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La solución resultante se utilizó directamente para la etapa siguiente sin preparación. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 266,1.

Etapa 3:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo una mezcla de reacción anterior que contenía 2-[(2S)-2-(clorometil)piperidin-1-carbonil]benzaldehído (igual a 11,0 g, 41,4 mmol, 1,0 equiv.) en DCE (150 ml), a la que se añadieron DIEA (10,7 g, 82,8 mmol, 2,0 equiv.) y 2,6-dihidroxibenzaldehído (11,4 g, 82,8 mmol, 2,0 equiv.). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 80 °C. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa rápida con las siguientes condiciones: welch, Ultimate XB-C18 50 x 250 mm, Columna 10-Micron; fase móvil, agua (AF al 0,2 %) y ACN (fase B del 30 % hasta el 75 % en 15 min); Detector, UV 254 nm. Esto produjo la formación de 2-[[[(2S)-1-(2-formilbenzoil)piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (a, 1H), 10,26 (a, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 6,66-6,60 (m, 1H), 6,55-6,52 (m, 1H), 5,19-5,17 (a, 1H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,25-3,06 (m, 2H), 1,91-1,44 (m, 6H). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 368,2.
- 10
- 15 Ejemplo 3. Síntesis de 2-etoxi-6-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolin-4-carbonil]benzaldehído (Compuesto 3)



Etapa 1:

- 20 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se introdujo 2-formil-3-hidroxibenzoato de metilo (4 g, 22,2 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (40 ml), seguido de yodoetano (10,4 g, 66,6 mmol, 3,0 equiv.) y K_2CO_3 (9,2 g, 66,6 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó añadiendo 10 ml de agua fría y se extrajo con 3 x 40 ml de acetato de etilo, se reunió la fase orgánica y se lavó con 3 x 20 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo 3-etoxi-2-formilbenzoato de metilo y se utilizó para la siguiente etapa directamente sin más purificación. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 209.
- 25

Etapa 2:

- 30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 3-etoxi-2-formilbenzoato de metilo (2,7 g, 13,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF (28 ml), seguido de la adición de una solución de LiOH (0,62 g, 26,0 mmol, 2,0 equiv.) en H_2O (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar el THF. El pH del residuo se ajustó a 3-4 con HCl (3 N). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron con una lámpara de infrarrojos. Se obtuvo el ácido 3-etoxi-2-formilbenzoico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 195.

Etapa 3:

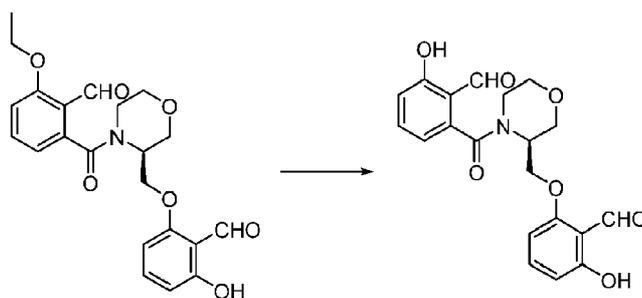
- 35 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo ácido 3-etoxi-2-formilbenzoico (2 g, 10,3 mmol, 1,0 equiv.), tolueno (20 ml) y SOCl_2 (12,2 g, 103,0 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C. Una vez enfriada hasta la temperatura ambiente, la solución transparente se concentró al vacío para eliminar el disolvente. Se obtuvo cloruro de 3-etoxi-2-formilbenzoilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 213.

Etapa 4:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml y 3 cuellos, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo clorhidrato de [(3R)-morfolin-3-il]metanol (0,8 g, 5,2 mmol, 1,1 equiv.), DCM (10 ml), TEA (1,9 g, 18,8 mmol, 4,0 equiv.) y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió cloruro de 3-etoxi-2-formilbenzoilo (1 g, 4,7 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con 10 ml de H₂O y se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con acetato de etilo/petróleo (del 10 % al 100 %). Se obtuvo 2-etoxi-6-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]benzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 294.

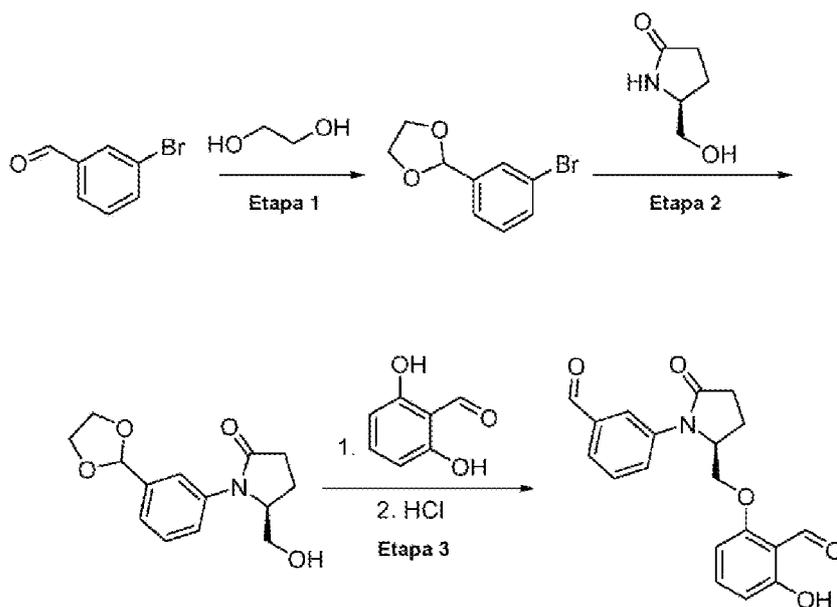
Etapa 5:

- 10 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-etoxi-6-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]benzaldehído (600 mg, 2,0 mmol, 1,0 equiv.), 2,6-dihidroxibenzaldehído (339 mg, 2,4 mmol, 1,2 equiv.), THF (30 ml) y PPh₃ (1,1 g, 4,0 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 15 min, seguido de la adición de DBAD (942 mg, 4,0 mmol, 2,0 equiv.). La solución resultante se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Tras una concentración al vacío, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa rápida con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna C18-180 g, fase móvil, CH₃CN/H₂O (AF al 0,05 %) = al 5 % aumentando al 60 % en 15 min, Detector, UV 254 nm. Se obtuvo 2-[[[(3S)-4-(3-etoxi-2-formilbenzoil)morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 414. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,78 (a, 1H), 10,39-10,12 (m, 2H), 7,71-7,24 (m, 3H), 6,60-6,49 (m, 3H), 4,80 (s, 1H), 4,47-4,09 (m, 5H), 4,30-4,05 (m, 3H), 3,39-3,17 (m, 1H), 2,91 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,40 (td, J = 6,9, 3,0 Hz, 3H).
- 20 Ejemplo 4. Síntesis de (S)-2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 4)



- 25 En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml se introdujo una solución de (S)-2-etoxi-6-(3-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)benzaldehído (200 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (8 ml). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno, se añadió BBr₃ (4,8 ml, 4,8 mmol, 10,00 equiv., 1,0 M en DCM) a la mezcla de reacción gota a gota a -78 °C. Después se calentó hasta 0 °C de forma natural y se agitó durante 6 horas. La solución resultante se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), se extrajo con DCM (50 ml x 3), las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción bruta se sometió a HPLC preparativa inversa (Prep-C18, columna 5 mM XBridge, 19 x 150 mm, aguas; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 5 % en agua durante un periodo de 2 min, MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 40 % en agua durante otro periodo de 12 min, conteniendo ambos disolventes AF al 0,1 %). Esto produjo la formación de (S)-2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,78 (s a, 1H), 11,15 (s a, 1H), 10,30-10,13 (m, 2H), 7,60-7,41 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,66 (s a, 1H), 6,56-6,49 (m, 1H), 4,89-4,75 (m, 1H), 4,47-4,08 (m, 3H), 3,88-3,53 (m, 3H), 3,49-2,95 (m, 2H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 386,1.

- 35 Ejemplo 5. Síntesis de 2-[[[(2S)-1-(3-formilfenil)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 5)



Etapa 1:

5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo 3-bromobenzaldehído (10 g, 54,048 mmol, 1 equiv.), etan-1,2-diol (26,837 g, 432,386 mmol, 8,00 equiv.), tolueno (300 ml) y p-TSA (930,72 mg, 5,405 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se calentó durante 8 h a reflujo y separación de agua, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró, se diluyó con 300 ml de agua, se extrajo con 2 x 300 ml de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna rápida con acetato de etilo/éter de petróleo (al 20 %). Esto produjo la formación de 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano.

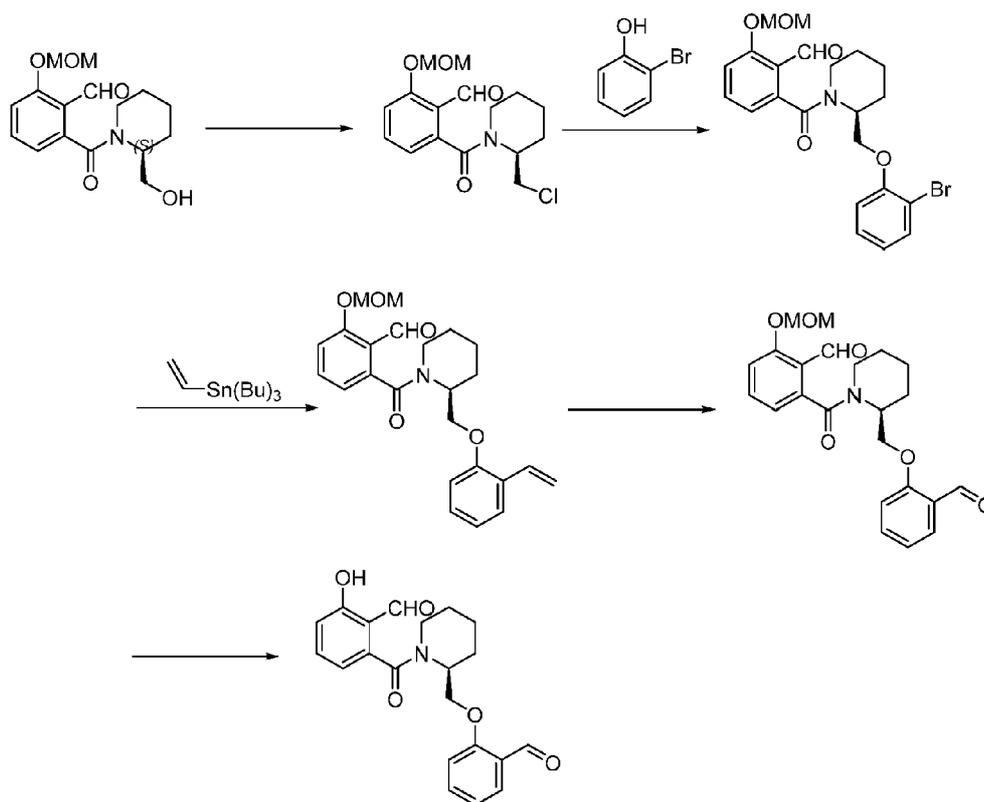
Etapa 2:

10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ol (3,99 g, 34,050 mmol, 1,30 equiv.), 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano (6 g, 26,193 mmol, 1 equiv.), DMF (60 ml), Cs₂CO₃ (12,80 g, 39,289 mmol, 1,5 equiv.), N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (3,73 g, 26,193 mmol, 1 equiv.) y CuI (2,49 g, 13,096 mmol, 0,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 4 h a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente con un baño de agua/hielo. El sólido se filtró.
15 El residuo se purificó mediante columna rápida con THF/EP (al 36 %). Esto produjo la formación de (5S)-1-[3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona.

Etapa 3:

20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml y 3 cuellos, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2,6-dihidroxibenzaldehído (157,38 mg, 1,139 mmol, 1,2 equiv.), (5S)-1-[3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (250 mg, 0,950 mmol, 1 equiv.), THF (5 ml) y PPh₃ (298,85 mg, 1,139 mmol, 1,2 equiv.). A continuación, se añadió DIAD (230,40 mg, 1,139 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. A esto se le añadió HCl (5,00 ml, 1 mol/l) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con NaHCO₃ saturado.
25 La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19 cm, 150 mm, 5 μm; fase móvil, agua (HCOOH al 0,1 %) y ACN; Detector, 254 nm. Esto produjo la formación de 2-[[2-(2S)-1-(3-formilfenil)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺:340; RMN de ¹H: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 11,60 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,03 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88-7,68 (m, 2H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55-6,43 (m, 2H), 5,00-4,86 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 2,84-2,63 (m, 1H), 2,50-2,32 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H).
30

Ejemplo 6. Síntesis de (S)-2-(2-((2-formilfenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 55)



Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]-6-(metoxietoxi)benzaldehído (3,00 g, 9,761 mmol, 1,00 equiv.), DCE (50,00 ml, 631,575 mmol, 64,70 equiv.), DIEA (3,78 g, 29,283 mmol, 3 equiv.) y MsCl (2,24 g, 19,555 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 0 min a 20 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 4 h más a temperatura ambiente. La mezcla se utilizó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 2-[(2S)-2-(clorometil)piperidin-1-carbonil]-6-(metoximetoxi)benzaldehído (3,11 g, 9,546 mmol, 0,50 equiv.), DCE (50 ml), DIEA (2,47 g, 19,074 mmol, 1,00 equiv.) y 2-bromofenol (3,30 g, 19,074 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente con un baño de agua/hielo. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 3 × 50 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2,5). Esto produjo la formación de (S)-2-(2-((2-bromofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-6-(metoximetoxi)benzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 462,1.

Etapa 3:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo (S)-2-(2-((2-bromofenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-6-(metoximetoxi)benzaldehído (1,10 g de 2,379 mmol, 1,00 equiv.), tributil(etenil)estano (1,51 g, 4,762 mmol, 2,00 equiv.), tolueno (20,00 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0,27 g, 0,238 mmol, 0,1 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente con un baño de agua/hielo. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto produjo la formación de (S)-2-(metoximetoxi)-6-(2-((2-vinilfenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)benzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 410,2.

Etapa 4:

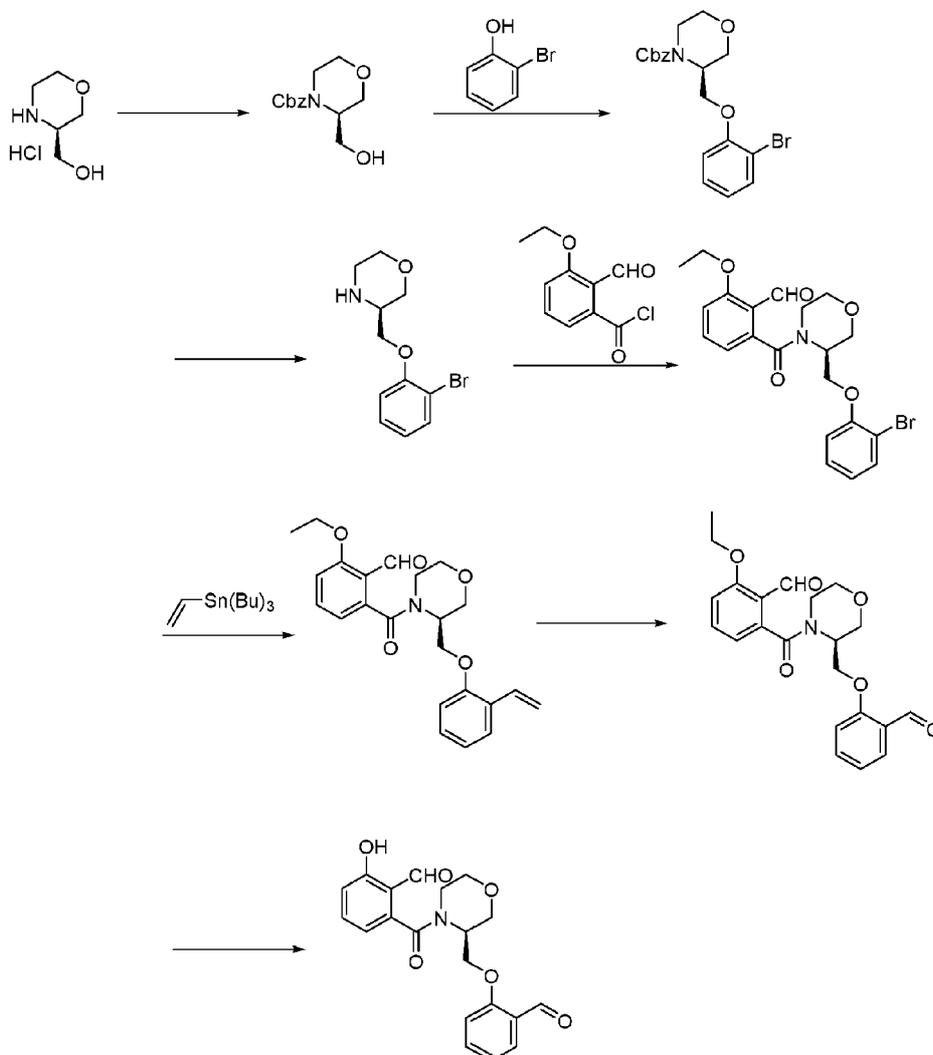
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo (S)-2-(metoximetoxi)-6-(2-((2-vinilfenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)benzaldehído (600,00 mg, 1,465 mmol, 1,00 equiv.), tetraoxodipotasio osmio (24,35 mg, 0,073 mmol, 0,05 equiv.), NaO₄ (940,23 mg, 4,396 mmol, 3,00 equiv.) y H₂O (2,00 ml). La solución resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 3 × 30 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó a

una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto produjo la formación de (S)-2-(2-((2-formilfenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-6-(metoximetoxi)benzaldehído.

Etapa 5:

5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo (S)-2-(2-((2-formilfenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-6-(metoximetoxi)benzaldehído (580 mg, 1,410 mmol, 1,00 equiv.) y HCl (gas) en 1,4-dioxano (5,00 ml, 20,000 mmol, 14,19 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El pH de la solución se ajustó a 6 con NaHCO₃. La solución resultante se extrajo con 3 × 30 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla de reacción
10 bruta se sometió a HPLC preparativa inversa (Prep-C18, columna 5 mM XBridge, 19 × 150 mm, aguas; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 5 % en agua durante un periodo de 2 min, MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 40 % en agua durante otro periodo de 12 min, conteniendo ambos disolventes AF al 0,1 %). Esto produjo la formación de (S)-2-(2-((2-formilfenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-6-hidroxibenzenalaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 368,2. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,00 (a, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,82-7,63 (m, 2H), 7,62-7,41 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22-7,07 (m, 1H), 7,06-6,74 (m, 2H), 5,21-5,12 (m, 1H), 4,54-4,21 (m, 2H),
15 3,19-2,78 (m, 2H), 2,04-1,17 (m, 6H).

Ejemplo 7. Síntesis de (S)-2-(3-((2-formilfenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)-6-hidroxibenzenalaldehído (Compuesto 56)



Etapa 1:

20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo clorhidrato de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (5,00 g, 32,550 mmol, 1,00 equiv.), cloroformiato de bencilo (8,33 g, 48,831 mmol, 1,50 equiv.), TEA (6,59 g, 65,100 mmol, 2 equiv.) y DCM (100,00 ml). La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 3 h más a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 × 100 ml de diclorometano, y las capas orgánicas se reunieron, se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (1:3). Esto produjo la formación de (R)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de bencilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 252,1.

Etapa 2:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo (R)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de bencilo (3,00 g, 11,939 mmol, 1,00 equiv.), 2-bromofenol (4,13 g, 23,878 mmol, 2,00 equiv.), trifetilfosfina (6,26 g, 23,878 mmol, 2 equiv.), THF (30,00 ml) y DBAD (5,50 g, 23,878 mmol, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 16 h más a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 × 200 ml de acetato de etilo, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (1:5). Esto produjo la formación de (S)-3-((2-bromofenoxi)metil)morfolin-4-carboxilato de bencilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 406,1.

Etapa 3:

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (S)-3-((2-bromofenoxi)metil)morfolin-4-carboxilato de bencilo (2,00 g, 1,00 equiv.) y HBr en AcOH (50,00 ml). La solución resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo la formación de (S)-3-((2-bromofenoxi)metil)morfolina. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 272.

Etapa 4:

- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo (S)-3-((2-bromofenoxi)metil)morfolina (800,00 mg, 2,940 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de 3-etoxi-2-formilbenzoilo (937,58 mg, 4,409 mmol, 1,5 equiv.), DIEA (1139,79 mg, 8,819 mmol, 3 equiv.) y DCM (30,00 ml, 471,901 mmol, 160,53 equiv.). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 × 20 ml de diclorometano, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto produjo la formación de (S)-2-(3-((2-bromofenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)-6-etoxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 448,1.

25 Etapa 5:

- 30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo (S)-2-(3-((2-bromofenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)-6-etoxibenzaldehído (300,00 mg, 0,669 mmol, 1,00 equiv.), tributil(etenil)estano (424,40 mg, 1,338 mmol, 2 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (77,33 mg, 0,067 mmol, 0,1 equiv.) y tolueno (10,00 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 × 30 ml de acetato de etilo, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (1:5). Esto produjo la formación de (S)-2-etoxi-6-(3-((2-vinilfenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)benzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 396,2.

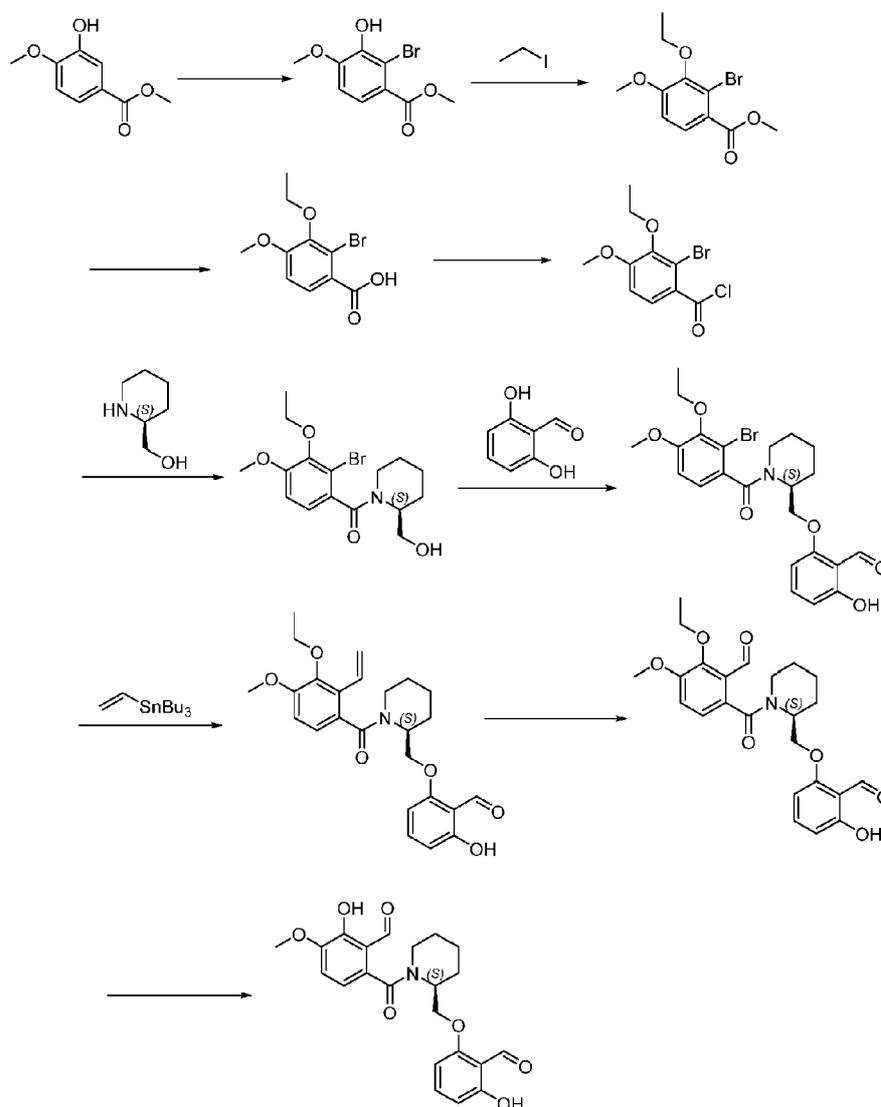
Etapa 6:

- 35 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo (S)-2-etoxi-6-(3-((2-vinilfenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)benzaldehído (180,00 mg, 0,455 mmol, 1,00 equiv.), tetraoxodipotasio (7,57 mg, 0,023 mmol, 0,05 equiv.), peryodato de sodio (292,07 mg, 1,366 mmol, 3 equiv.) y acetona (6,00 ml), H₂O(1,00 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 × 20 ml de diclorometano, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (1:3). Esto produjo la formación de (S)-2-etoxi-6-(3-((2-formilfenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)benzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 398,2.

Etapa 7:

- 45 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo (S)-2-etoxi-6-(3-((2-formilfenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)benzaldehído (120,00 mg, 0,302 mmol, 1,00 equiv.), tribromuro de boro (756,43 mg, 3,019 mmol, 10,00 equiv.) y DCM (10,00 ml, 157,300 mmol, 520,96 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 3 h más a 0 °C. A continuación, la reacción se inactivó añadiendo agua. La solución resultante se extrajo con 3 × 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción bruta se sometió a HPLC preparativa inversa (Prep-C18, columna 5 mM XBridge, 19 × 150 mm, aguas; elución en gradiente de MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 5 % en agua durante un periodo de 2 min, MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 40 % en agua durante otro periodo de 12 min, conteniendo ambos disolventes AF al 0,1 %). Esto produjo la formación de (S)-2-(3-((2-formilfenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 370,1. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (a, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,81-7,61 (m, 2H), 7,62-7,46 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14-6,96 (m, 2H), 6,79-6,61 (m, 1H), 4,89-4,73 (m, 1H), 4,67-4,21 (m, 2H), 4,11 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,22-3,00 (m, 1H), 2,98 (d, J = 11,9 Hz, 1H).

Ejemplo 8. Síntesis de (S)-6-(2-((2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (Compuesto 57)



Etapa 1:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (10,00 g, 54,892 mmol, 1,00 equiv.), ácido acético (80,00 ml) y dibromo (6,14 g, 38,425 mmol, 0,70 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. La reacción se inactivó añadiendo 100 ml de Na₂S₂O₃ al 10 % y se extrajo con 200 ml de acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con 3 × 100 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10:1). Esto produjo la formación de 2-bromo-3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 261.
- 10

Etapa 2:

- En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 2-bromo-3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (2,00 g, 7,661 mmol, 1,00 equiv.), acetonitrilo (40 ml), metanoperoxoato de potasio (2,13 g, 15,322 mmol, 2,00 equiv.) y yodoetano (2,39 g, 15,322 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 60 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto produjo la formación de 2-bromo-3-etoxi-4-metoxibenzoato de metilo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 289.
- 15

Etapa 3:

- En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo 2-bromo-3-etoxi-4-metoxibenzoato de metilo (1,80 g, 6,226 mmol, 1,00 equiv.), agua (20 ml) e hidróxido de litio (0,30 g, 12,451 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con HCl (1 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto produjo la formación del ácido 2-bromo-3-etoxi-4-metoxibenzoico. LCMS (ES) [M-1]⁻ m/z 273.
- 20

Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo ácido 2-bromo-3-etoxi-4-metoxibenzoico (1,60 g, 5,816 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (20,00 ml) y cloruro de tionilo (2,08 g, 17,448 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró. Se obtuvo cloruro de 2-bromo-3-etoxi-4-metoxibenzoilo.

5 Etapa 5:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (S)-piperidin-2-ilmetanol (0,63 g, 5,451 mmol, 1,00 equiv.), DCM (40,00 ml, 629,202 mmol, 115,00 equiv.), trietilamina (1,65 g, 16,352 mmol, 3,00 equiv.) y cloruro de 2-bromo-3-etoxi-4-metoxibenzoilo (1,60 g, 5,451 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2).
10 Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de (S)-(2-bromo-3-etoxi-4-metoxifenil)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 372,1.

Etapa 6:

15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (S)-(2-bromo-3-etoxi-4-metoxifenil)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (1,50 g, 4,029 mmol, 1,00 equiv.), oxolano (40 ml), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,56 g, 4,029 mmol, 1,00 equiv.), PPh₃ (1,27 g, 4,842 mmol, 1,20 equiv.) y DIAD (0,98 g, 4,846 mmol, 1,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de (S)-2-((1-(2-bromo-3-etoxi-4-metoxibenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 492,1.

20 Etapa 7:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (S)-2-((1-(2-bromo-3-etoxi-4-metoxibenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (1,20 g, 2,437 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (20,00 ml, 187,978 mmol, 77,13 equiv.), tributil(etenil)estano (1,55 g, 4,874 mmol, 2,00 equiv.) y tetrakis(trifenilfosfano)paladio (0,28 g, 0,244 mmol, 0,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de (S)-2-((1-(3-etoxi-4-metoxi-2-vinilbenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 440,2.

25 a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de (S)-2-((1-(3-etoxi-4-metoxi-2-vinilbenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 440,2.

Etapa 8:

30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (S)-2-((1-(3-etoxi-4-metoxi-2-vinilbenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (600,00 mg, 1,365 mmol, 1,00 equiv.), acetona (24,00 ml), agua (4 ml) y NaIO₄ (876,00 mg, 4,096 mmol, 3,00 equiv.), K₂O₈O₄·2H₂O (10,00 mg, 0,027 mmol, 0,02 equiv.). La solución resultante se diluyó con 50 ml de AE y se lavó con 3 x 20 ml de agua. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de (S)-2-etoxi-6-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-3-metoxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 442,2.

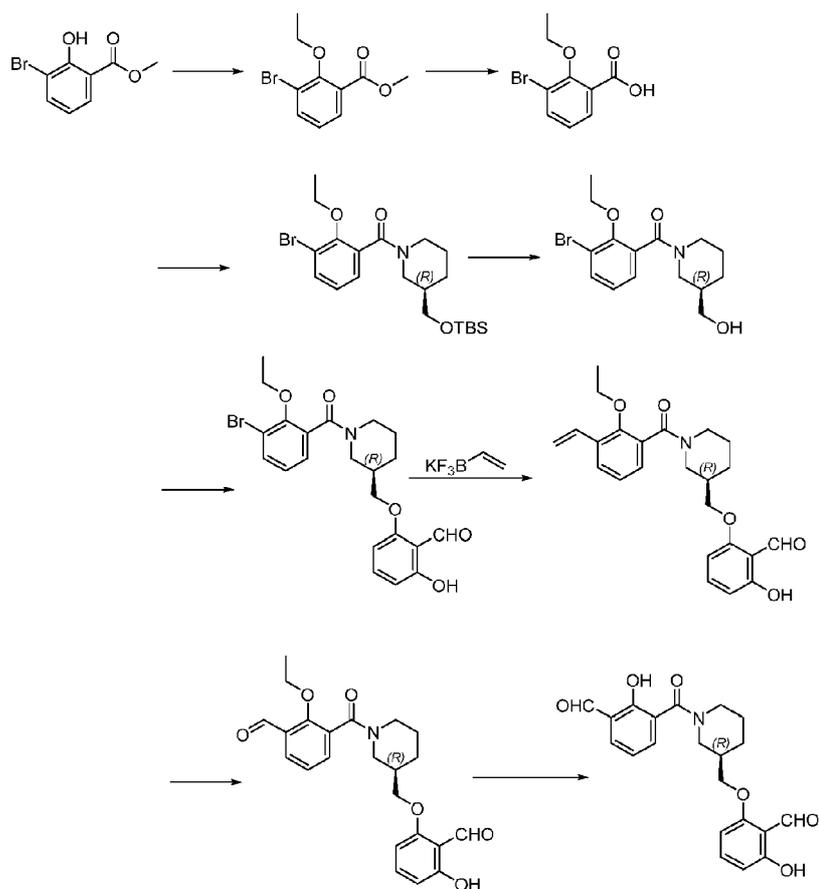
35 etoxi-6-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-3-metoxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 442,2.

Etapa 9:

40 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (S)-2-etoxi-6-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-3-metoxibenzaldehído (200,00 mg, 0,453 mmol, 1,00 equiv.) y DCM (20,00 ml). A continuación, se añadió tribromoborano (4,53 ml, 1 M en DCM, 4,53 mmol, 10,00 eq.) gota a gota a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a -40 °C. La reacción se inactivó añadiendo 20 ml de NaHCO₃ y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo concentrado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. La mezcla de reacción bruta se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45 uM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 40 % en agua hasta MeCN al 50 % en agua durante un periodo de 10 min, conteniendo ambos disolventes AF al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 414,1. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,77 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,27 (s, 2H), 10,22 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65-6,48 (m, 2H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,50 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,36-4,21 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,21-2,85 (m, 2H), 2,10-1,21 (m, 6H).

45 414,1. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,77 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 10,27 (s, 2H), 10,22 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65-6,48 (m, 2H), 5,17-5,04 (m, 1H), 4,50 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,36-4,21 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,21-2,85 (m, 2H), 2,10-1,21 (m, 6H).

Ejemplo 9a. Síntesis de 2-(((3R)-1-(3-formil-2-hidroxibenzoil)piperidin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 58)



Etapa 1:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 3-bromo-2-hidroxibenzoato de metilo (10,00 g, 43,28 mmol, 1,00 equiv.), K_2CO_3 (11,96 g, 86,56 mmol, 2 equiv.), yoduro de etilo (8,10 g, 51,93 mmol, 1,20 equiv.) y acetona (150,00 ml). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 5 %). Esto produjo la formación de 3-bromo-2-etoxibenzoato de metilo.

Etapa 2:

- 10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 3-bromo-2-etoxibenzoato de metilo (11,00 g, 42,46 mmol, 1,00 equiv.), MeOH (120,00 ml) y H_2O (24,00 ml). A continuación, se añadió NaOH (2,55 g, 63,76 mmol, 1,50 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se diluyó con 100 ml de agua, se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y se reunieron las capas acuosas. El valor de pH de la solución se ajustó a 4-5 con HCl (6 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron con luz infrarroja. Esto produjo la formación del ácido 3-bromo-2-etoxibenzoico.

Etapa 3:

- 20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml y 3 cuellos se introdujo (3R)-3-[[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina (4,68 g, 20,39 mmol, 1,00 equiv.), ácido 3-bromo-2-etoxibenzoico (5,00 g, 20,40 mmol, 1,00 equiv.), DCM (100,00 ml), Et_3N (4,13 g, 40,80 mmol, 2,00 equiv.) y EDCI (4,69 g, 24,48 mmol, 1,20 equiv.). A continuación, se añadió HOBt (3,31 g, 24,48 mmol, 1,20 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto produjo la formación de (3R)-1-(3-bromo-2-etoxibenzoil)-3-[[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina.

Etapa 4:

- 25 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo (3R)-1-(3-bromo-2-etoxibenzoil)-3-[[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina (9,00 g, 19,72 mmol, 1,00 equiv.) y THF (40,00 ml). A continuación, se añadió TBAF/THF (39,43 ml, 39,43 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 40 %). Esto produjo la formación de [(3R)-1-(3-bromo-2-etoxibenzoil)piperidin-3-il]metanol.

Etapa 5:

5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml y 3 cuellos, purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2,6-dihidroxibenzaldehído (1,45 g, 10,49 mmol, 1,20 equiv.), [(3R)-1-(3-bromo-2-etoxibenzoil)piperidin-3-il]metanol (3,00 g, 8,77 mmol, 1,00 equiv.), DCM (150,00 ml) y PPh₃ (2,76 g, 10,52 mmol, 1,20 equiv.). A continuación, se añadió DIAD (2,13 g, 10,52 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 22 %). Esto produjo la formación de 2-[[[(3R)-1-(3-bromo-2-etoxibenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído.

Etapa 6:

10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo eteniltrifluoro-lambda4-borano de potasio (1,16 g, 8,66 mmol, 2,00 equiv.), 2-[[[(3R)-1-(3-bromo-2-etoxibenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (2,00 g, 4,33 mmol, 1,00 equiv.), Et₃N (1,31 g, 12,98 mmol, 3,00 equiv.), EtOH (50,00 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (0,32 g, 0,43 mmol, 0,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 23 %). Esto produjo la formación de 2-[[[(3R)-1-(3-etenil-2-etoxibenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído.

Etapa 7:

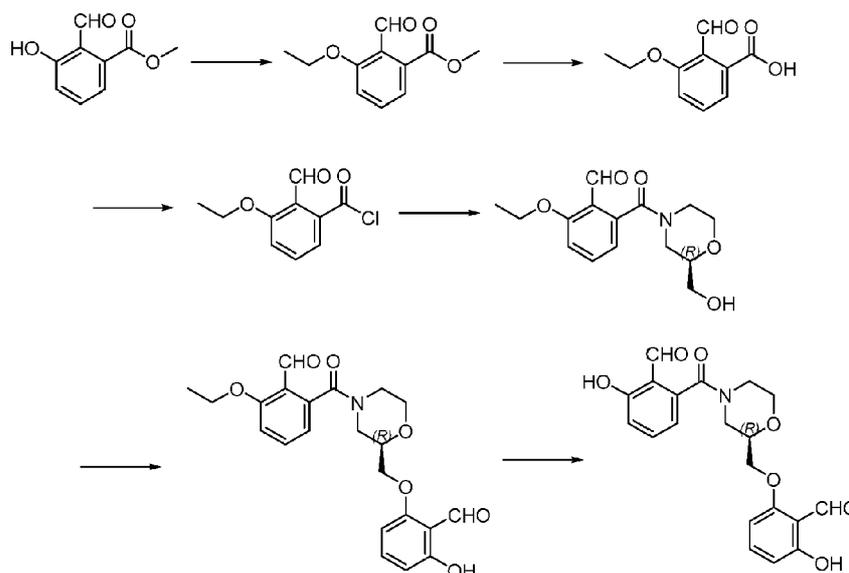
20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 2-[[[(3R)-1-(3-etenil-2-etoxibenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (1,20 g, 2,93 mmol, 1,00 equiv.), acetona (12,00 ml), H₂O (2,00 ml), peryodato de sodio (1,88 g, 8,79 mmol, 3,00 equiv.) y K₂O₈·2H₂O (21,60 mg, 0,06 mmol, 0,02 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se diluyó con 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 23 %). Esto produjo la formación de 2-[[[(3R)-1-(2-etoxi-3-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído.

Etapa 8:

30 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-[[[(3R)-1-(2-etoxi-3-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (500 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv.) y DCM (20,00 ml). A continuación, se añadió BBr₃/DCM (12,15 ml, 12,15 mmol, 10,00 equiv.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó 0,5 h a 0 °C. La reacción se inactivó añadiendo 50 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto (400 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19 cm, 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (HCOOH al 0,1 %) y CAN (fase B al 30 % hasta el 60 % en 11 min); Detector, 254. Esto produjo la formación de 2-[[[(3R)-1-(3-formil-2-hidroxibenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,62 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,51 (t, *J* = 13,3 Hz, 2H), 4,46-3,83 (m, 3H), 3,54-3,37 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,74 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,53-1,40 (m, 2H). LCMS (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 384,0.

Ejemplo 9b. Síntesis de 2-[[[(2R)-4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)morfolin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 59)

Etapa 6:



Etapa 1:

5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 2-formil-3-hidroxibenzoato de metilo (8,20 g, 45,52 mmol, 1,00 equiv.), DMF (200,00 ml), K_2CO_3 (12,58 g, 91,03 mmol, 2,00 equiv.) y yoduro de etilo (10,65 g, 68,28 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se diluyó con 200 ml de agua, después se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo; las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto produjo la formación de 3-etoxi-2-formilbenzoato de metilo.

Etapa 2:

10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 3-etoxi-2-formilbenzoato de metilo (9,00 g, 43,23 mmol, 1,00 equiv.), THF (50,00 ml) y H_2O (50,00 ml). A continuación, se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (3,63 g, 86,45 mmol, 2,00 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y se reunieron las capas acuosas. El valor de pH de la solución se ajustó a 4-5 con HCl (6 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron con luz infrarroja. Esto produjo la formación del ácido 3-etoxi-2-formilbenzoico.

15

Etapa 3:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo ácido 3-etoxi-2-formilbenzoico (1,00 g, 5,15 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (30,00 ml) y $SOCl_2$ (3,06 g, 25,75 mmol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo la formación de cloruro de 3-etoxi-2-formilbenzoílo.

Etapa 4:

20 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se introdujo clorhidrato de (2R)-morfolin-2-ilmetanol (0,70 g, 4,56 mmol, 1,00 equiv.), DCM (20,00 ml) y Et_3N (1,84 g, 18,23 mmol, 4,00 equiv.). A continuación, se añadió cloruro de 3-etoxi-2-formilbenzoílo (1,07 g, 5,03 mmol, 1,10 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó añadiendo 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 50 %). Esto produjo la formación de 2-etoxi-6-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]benzaldehído.

25

Etapa 5:

30 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,73 g, 5,29 mmol, 119 equiv.), 2-etoxi-6-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]benzaldehído (1,30 g, 4,43 mmol, 1,00 equiv.), PPh_3 (1,39 g, 5,32 mmol, 1,20 equiv.) y THF (50,00 ml). A continuación, se añadió DIAD (1,08 g, 5,32 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 30 %). Esto produjo la formación de 2-[[[(2R)-4-(3-etoxi-2-formilbenzoil)morfolin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído.

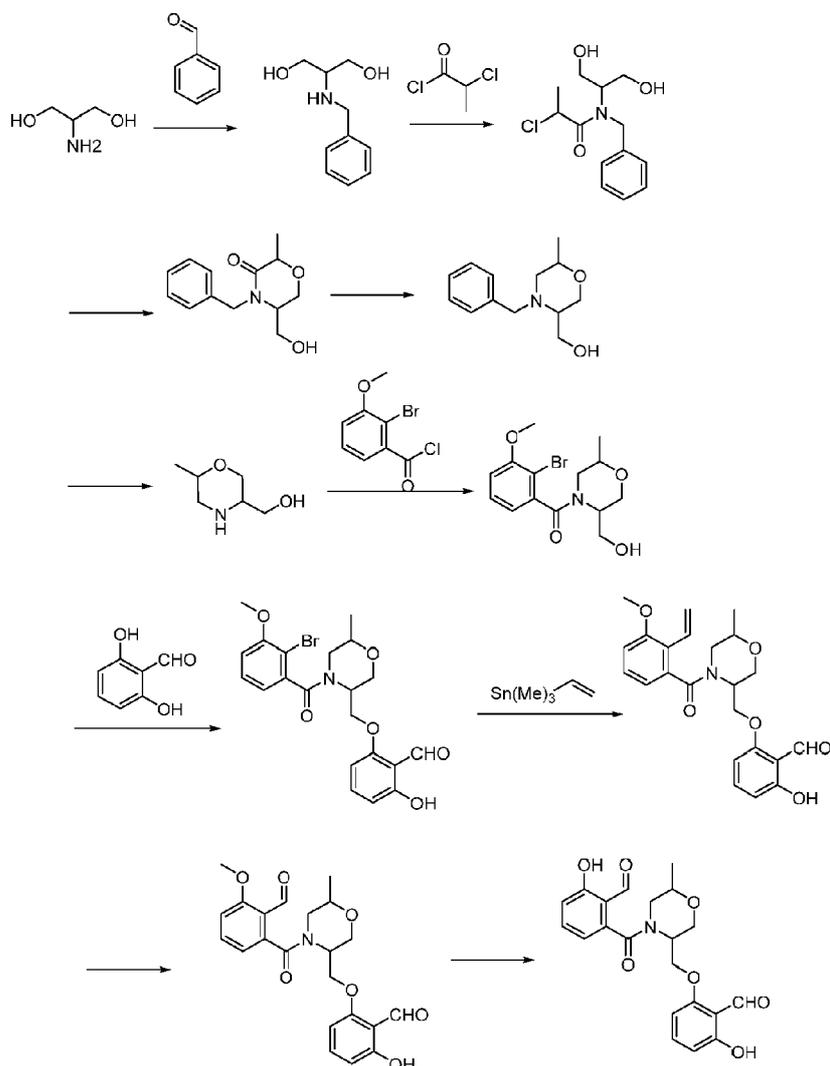
35

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-[[[(2R)-4-(3-etoxi-2-formilbenzoi)morfolin-2-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehído (500 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv.) y DCM (20,00 ml). A continuación, se añadió BBr₃/DCM (12,11 ml, 12,11 mmol, 10,01 equiv.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó 0,5 h a 0 °C. La reacción se inactivó añadiendo 20 ml de agua/hielo.

5 La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19 cm, 150 mm, 5 μm; fase móvil, agua (HCOOH al 0,1 %) y CAN (fase B al 30 % hasta el 60 % en 11 min); Detector, 254. Esto produjo la formación de 2-[[[(2R)-4-(2-formil-3-hidroxi-benzoi)morfolin-2-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehído. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 10,39-9,99 (m, 2H), 7,61-7,40 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 1H), 6,80-6,45 (m, 3H), 4,49-4,22 (m, 2H), 4,11-3,87 (m, 2H), 3,74-3,36 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,11-2,87 (m, 2H). LCMS: (ES, *m/z*): [M+Na]⁺: 408,0.

10

Ejemplo 10. Síntesis de 2-((4-(2-formil-3-hidroxi-benzoi)-6-metilmorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído (Compuesto 60)



15 Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se introdujo 2-aminopropano-1,3-diol (50,00 g, 548,787 mmol, 1,00 equiv.), benzaldehído (69,89 g, 658,6 mmol, 1,20 equiv.), metanol (500,00 ml) y NaBH₄ (41,52 g, 1,10 mol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a 0 °C. La reacción se inactivó añadiendo agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 1 con HCl (5 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3 x 300 ml de diclorometano y se reunieron las capas acuosas. El valor de pH de la fase acuosa se ajustó a 10 con NaOH. La solución resultante se extrajo con 3 x 300 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Esto produjo la formación de 2-(bencilamino)propano-1,3-diol. LCMS (ES) [M+1]⁺ *m/z*: 182.

20

Etapa 2:

5 En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se introdujo 2-(bencilamino)propan-1,3-diol (50,00 g, 275,9 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de 2-cloropropanoilo (42,03 g, 331,1 mmol, 1,20 equiv.), TEA (55,83 g, 551,8 mmol, 2,00 equiv.) y DCM (500,00 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 16 horas más a temperatura ambiente. A continuación, se inactivó la reacción añadiendo agua. La solución resultante se extrajo con 3 × 200 ml de diclorometano, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (1:4). Esto produjo la formación de N-bencil-2-cloro-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)propanamida. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 272.

Etapa 3:

10 En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se introdujo N-bencil-2-cloro-N-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)propanamida (44,00 g, 162 mmol, 1,00 equiv.), terc-butoxipotasio (54,51 g, 485,8 mmol, 3,00 equiv.) y alcohol isopropílico (300,00 ml). La solución resultante se agitó durante 20 min a 0 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 16 h más a temperatura ambiente. A continuación, se inactivó la reacción añadiendo agua. La solución resultante se extrajo con 3 × 300 ml de diclorometano, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1). Esto produjo la formación de 4-bencil-5-(hidroximetil)-2-metilmorfolin-3-ona. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 236.

Etapa 4:

20 En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo 4-bencil-5-(hidroximetil)-2-metilmorfolin-3-ona (15,00 g, 63,8 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (300,00 ml). Se añadió BH₃-Me₂S (18,14 ml, 238,8 mmol, 3,00 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 80 h a 4 °C. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió MeOH (100,00 ml) a 0 °C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 80 h más a 3 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (1:1). Esto produjo la formación de (4-bencil-6-metilmorfolin-3-il)metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 222.

Etapa 5:

25 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo (4-bencil-6-metilmorfolin-3-il)metanol (5,00 g, 22,594 mmol, 1,00 equiv.), hidrógeno, metanol (2,00 g, 62,418 mmol, 2,76 equiv.) y Pd(OH)₂/C (50 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo la formación de (6-metilmorfolin-3-il)metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 132.

Etapa 6:

30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (6-metilmorfolin-3-il)metanol (2,50 g, 19,059 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de 2-bromo-3-metoxibenzoilo (5,71 g, 22,9 mmol, 1,20 equiv.), TEA (5,79 g, 57,2 mmol, 3,00 equiv.) y DCM (50 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, se inactivó la reacción añadiendo agua. La solución resultante se extrajo con 3 × 50 ml de diclorometano, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:3). Esto produjo la formación de [4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-6-metilmorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 344.

Etapa 7:

40 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo [4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-6-metilmorfolin-3-il]metanol (1,50 g, 4,36 mmol, 1,00 equiv.), 2,6-dihidroxibenzaldehído (1,20 g, 8,69 mmol, 1,99 equiv.), trifenilfosfina (2,29 g, 8,72 mmol, 2,00 equiv.) y tetrahidrofurano (30,0 ml). A continuación, se añadió DIAD (1,76 g, 8,72 mmol, 2,00 equiv.) a 0 °C durante 15 min. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 16 h más a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 × 30 ml de acetato de etilo, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (1:2). Esto produjo la formación de 2-[[4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-6-metilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 464.

Etapa 8:

50 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-[[4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-6-metilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (700 mg, 1,51 mmol, 1,00 equiv.), trimetil(vinil)estano (872,4 mg, 4,52 mmol, 3,00 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (174 mg, 0,15 mmol, 0,10 equiv.) y tolueno (20,00 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió. La solución resultante se extrajo con 3 × 30 ml de acetato de etilo, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto produjo la formación de 2-[[4-(2-etenil-3-metoxibenzoil)-6-metilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 412.

55

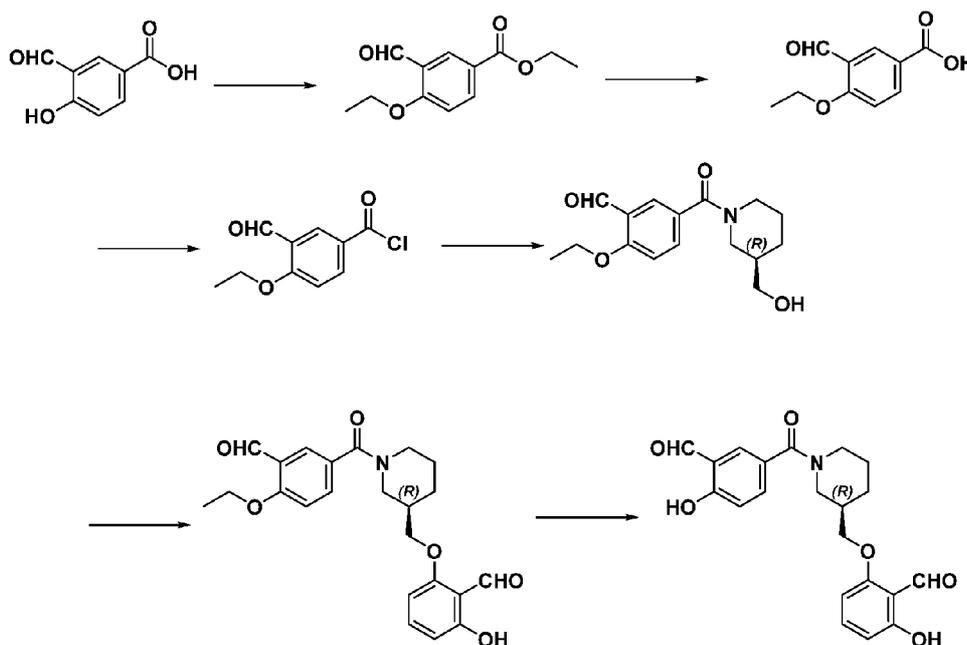
Etapa 9:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 2-[[4-(2-etenil-3-metoxibenzoil)-6-metilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehído (601 mg, 1,46 mmol, 1,00 equiv.), peryodato de sodio (937,3 mg, 4,38 mmol, 3,00 equiv.), $K_2O_8 \cdot 2H_2O$ (26,91 mg, 0,073 mmol, 0,05 equiv.) y acetona (12,00 ml), H_2O (2,00 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3:2). Esto produjo la formación de 2-[[4-(2-formil-3-metoxibenzoil)-6-metilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 414.

Etapa 10

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-[[4-(2-formil-3-metoxibenzoil)-6-metilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehído (511 mg, 1,24 mmol, 1,00 equiv.), DCM (10,00 ml) y BBr_3 (12,4 ml, 12,4 mmol, 10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 4 h a $-78^\circ C$. La reacción se inactivó añadiendo agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de diclorometano, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: (MeCN al 5 % en agua hasta MeCN al 40 % en agua durante otro período de 12 min, en el que ambos disolventes contienen AF al 0,1 %). Esto produjo la formación de 2-((4-(2-formil-3-hidroxi-benzoil)-6-metilmorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído. RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,78 (s, 0,5H), 11,70 (s, 0,5H), 11,04 (s, 1H), 10,48-10,02 (m, 2H), 7,64-7,38 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 6,83-6,53 (m, 2H), 4,90-4,78 (m, 1H), 4,54-4,32 (m, 2H), 4,26-4,05 (m, 1H), 3,97-3,50 (m, 2H), 3,12-2,70 (m, 2H), 1,19 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 0,97 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 400.

Ejemplo 11. Síntesis de 2-[[3-(3R)-1-(3-formil-4-hidroxi-benzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehído (Compuesto 61)



Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo ácido 3-formil-4-hidroxi-benzoico (10,00 g, 60,19 mmol, 1,00 equiv.), DMF (200,00 ml), K_2CO_3 (24,96 g, 180,58 mmol, 3,00 equiv.) y yoduro de etilo (28,16 g, 180,55 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se diluyó con 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto produjo la formación de 4-etoxi-3-formilbenzoato de etilo.

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 4-etoxi-3-formilbenzoato de etilo (12,00 g, 53,99 mmol, 1,00 equiv.) y THF (60,00 ml), H_2O (60,00 ml). A continuación, se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (4,53 g, 107,95 mmol, 2,00 equiv.) en porciones a $0^\circ C$. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y se reunieron las capas acuosas. El valor de pH de la solución se ajustó a 4-5 con HCl (6 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron con luz infrarroja. Esto produjo la formación del ácido 4-etoxi-3-formilbenzoico.

Etapa 3:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo ácido 4-etoxi-3-formilbenzoico (2,00 g, 10,30 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (30,00 ml) y SOCl_2 (6,13 g, 51,53 mmol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo la formación de cloruro de 4-etoxi-3-formilbenzoilo.

5 Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se introdujo (3R)-piperidin-3-ilmctanol (1,00 g, 8,68 mmol, 1,00 equiv.), Et_3N (2,64 g, 26,05 mmol, 3,00 equiv.) y DCM (30,00 ml). A continuación, se añadió cloruro de 4-etoxi-3-formilbenzoilo (2,03 g, 9,55 mmol, 1,10 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 40 %). Esto produjo la formación de 2-etoxi-5-[(3R)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]benzaldehído.

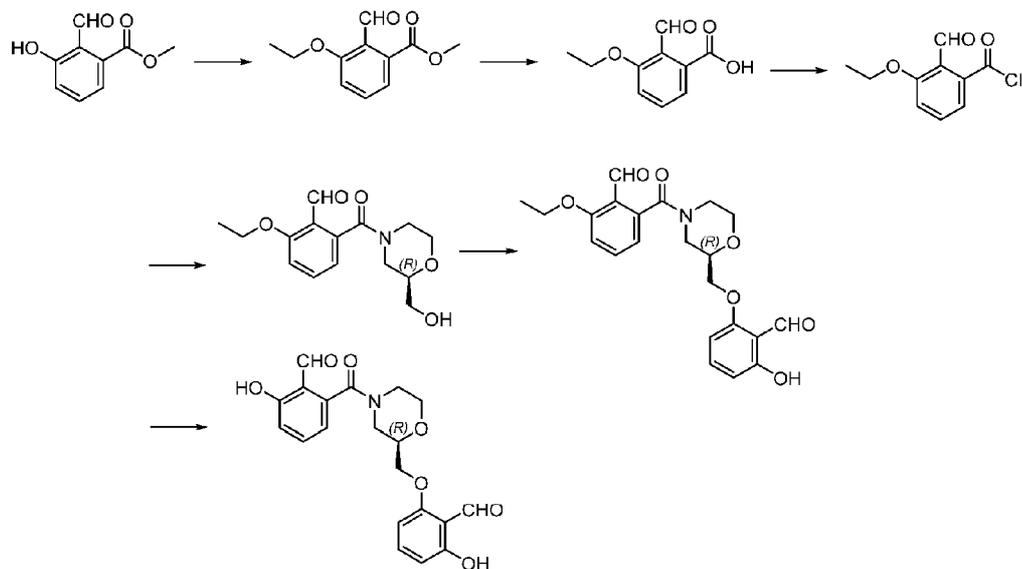
Etapa 5:

15 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2,6-dihidroxibenzaldehído (1,02 g, 7,41 mmol, 120 equiv.), 2-etoxi-5-[(3R)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]benzaldehído (1,80 g, 6,18 mmol, 1,00 equiv.), PPh_3 (1,94 g, 7,41 mmol, 1,20 equiv.) y THF (80,00 ml). A continuación, se añadió DIAD (1,50 g, 7,41 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 30 %). Esto produjo la formación de 2-[[[(3R)-1-(4-etoxi-3-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído.

Etapa 6:

25 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-[[[(3R)-1-(4-etoxi-3-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (411,00 mg, 0,99 mmol, 1,00 equiv.) y DCM (20,00 ml). A continuación, se añadió BBr_3/DCM (9,99 ml, 9,99 mmol, 10,00 equiv.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se inactivó la reacción añadiendo 20 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto (350 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19 cm, 150 mm, 5 μm ; fase móvil, agua (HCOOH al 0,1 %) y CAN (fase B al 30 % hasta el 60 % en 11 min); Detector, 254. Esto produjo la formación de 2-[[[(3R)-1-(3-formil-4-hidroxibenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,67 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 10,24-9,89 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,59-6,45 (m, 2H), 4,02-3,72 (m, 4H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,57-1,40 (m, 2H). LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384,0.

35 Ejemplo 12. Síntesis de 2-[[[(2R)-4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)morfolin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 62)



ES 2 966 707 T3

Etapa 1:

5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 2-formil-3-hidroxibenzoato de metilo (8,20 g, 45,52 mmol, 1,00 equiv.), DMF (200,00 ml), K₂CO₃ (12,58 g, 91,03 mmol, 2,00 equiv.) y yoduro de etilo (10,65 g, 68,28 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se diluyó con 200 ml de agua y después se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo; las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto produjo la formación de 3-etoxi-2-formilbenzoato de metilo.

Etapa 2:

10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 3-etoxi-2-formilbenzoato de metilo (9,00 g, 43,23 mmol, 1,00 equiv.), THF (50,00 ml) y H₂O (50,00 ml). A continuación, se añadió LiOH·H₂O (3,63 g, 86,45 mmol, 2,00 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se extrajo con 100 ml de acetato de etilo y se reunieron las capas acuosas. El valor de pH de la solución se ajustó a 4-5 con HCl (6 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron con luz infrarroja. Esto produjo la formación del ácido 3-etoxi-2-formilbenzoico.

Etapa 3:

15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo ácido 3-etoxi-2-formilbenzoico (1,00 g, 5,15 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (30,00 ml) y SOCl₂ (3,06 g, 25,75 mmol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo la formación de cloruro de 3-etoxi-2-formilbenzoilo.

Etapa 4:

20 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se introdujo clorhidrato de (2R)-morfolin-2-ilmetanol (0,70 g, 4,56 mmol, 1,00 equiv.), DCM (20,00 ml) y Et₃N (1,84 g, 18,23 mmol, 4,00 equiv.). A continuación, se añadió cloruro de 3-etoxi-2-formilbenzoilo (1,07 g, 5,03 mmol, 1,10 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó añadiendo 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 50 %). Esto produjo la formación de 2-etoxi-6-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]benzaldehído.

Etapa 5:

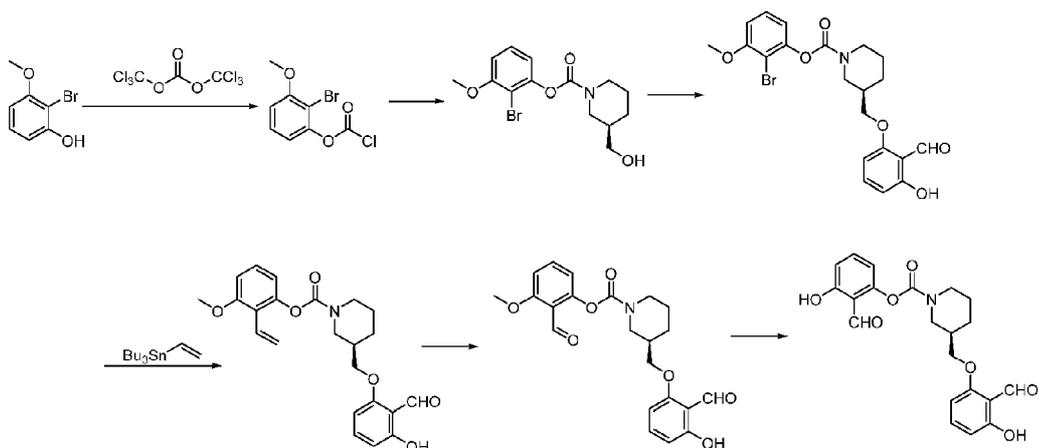
30 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,73 g, 5,29 mmol, 119 equiv.), 2-etoxi-6-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carbonil]benzaldehído (1,30 g, 4,43 mmol, 1,00 equiv.), PPh₃ (1,39 g, 5,32 mmol, 1,20 equiv.) y THF (50,00 ml). A continuación, se añadió DIAD (1,08 g, 5,32 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 30 %). Esto produjo la formación de 2-[[[(2R)-4-(3-etoxi-2-formilbenzoil)morfolin-2-il]metoxil]-6-hidroxibenzaldehído.

Etapa 6:

35 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-[[[(2R)-4-(3-etoxi-2-formilbenzoil)morfolin-2-il]metoxil]-6-hidroxibenzaldehído (500 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv.) y DCM (20,00 ml). A continuación, se añadió BBr₃/DCM (12,11 ml, 12,11 mmol, 10,01 equiv.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó 0,5 h a 0 °C. La reacción se inactivó añadiendo 20 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19 cm, 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (HCOOH al 0,1 %) y CAN (fase B al 30 % hasta el 60 % en 11 min); Detector, 254. Esto produjo la formación de 2-[[[(2R)-4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)morfolin-2-il]metoxil]-6-hidroxibenzaldehído. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 10,39-9,99 (m, 2H), 7,61-7,40 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 1H), 6,80-6,45 (m, 3H), 4,49-4,22 (m, 2H), 4,11-3,87 (m, 2H), 3,74-3,36 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,11-2,87 (m, 2H). LCMS (ES, *m/z*): [M+Na]⁺: 408.

ES 2 966 707 T3

Ejemplo 13. Síntesis de (3R)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-formil-3-hidroxifenilo (Compuesto 63)



Etapa 1:

5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml y 3 cuellos purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo trifosgeno (3,65 g, 12,30 mmol, 0,50 equiv.) y THF (150,00 ml). A continuación, se añadió DIEA (3,18 g, 24,63 mmol, 1,00 equiv.) a 0 °C. A esto se le añadió una solución de 2-bromo-3-metoxifenilo (5,00 g, 24,63 mmol, 1,00 equiv.) en THF (20 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se inactivó la reacción añadiendo 100 ml de HCl 0,1 N. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto produjo la formación de carbonocloridato de 2-bromo-3-metoxifenilo.

10 Etapa 2:

15 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se introdujo (3R)-piperidin-3-ilmetano (2,00 g, 17,37 mmol, 1,00 equiv.), DCM (50,00 ml) y Et₃N (3,51 g, 34,73 mmol, 2,00 equiv.). A continuación, se añadió carbonocloridato de 2-bromo-3-metoxifenilo (5,53 g, 20,84 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó añadiendo 40 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 40 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 50 %). Esto produjo la formación de (3R)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-bromo-3-metoxifenilo.

Etapa 3:

20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml y 3 cuellos purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2,6-dihidroxibenzaldehído (1,64 g, 11,85 mmol, 1,20 equiv.), (3R)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-bromo-3-metoxifenilo (3,40 g, 9,88 mmol, 1,00 equiv.), THF (150,00 ml) y PPh₃ (3,11 g, 11,86 mmol, 1,20 equiv.). A continuación, se añadió DIAD (2,40 g, 11,85 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 23 %). Esto produjo la formación de (3R)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-bromo-3-metoxifenilo.

Etapa 4:

30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo tributil(etenil)estano (3,14 g, 9,90 mmol, 2,00 equiv.), (3R)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-bromo-3-metoxifenilo (2,30 g, 4,95 mmol, 1,00 equiv.), dioxano (50,00 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (0,36 g, 0,50 mmol, 0,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 100 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 20 %). Esto produjo la formación de (3R)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-etil-3-metoxifenilo.

Etapa 5:

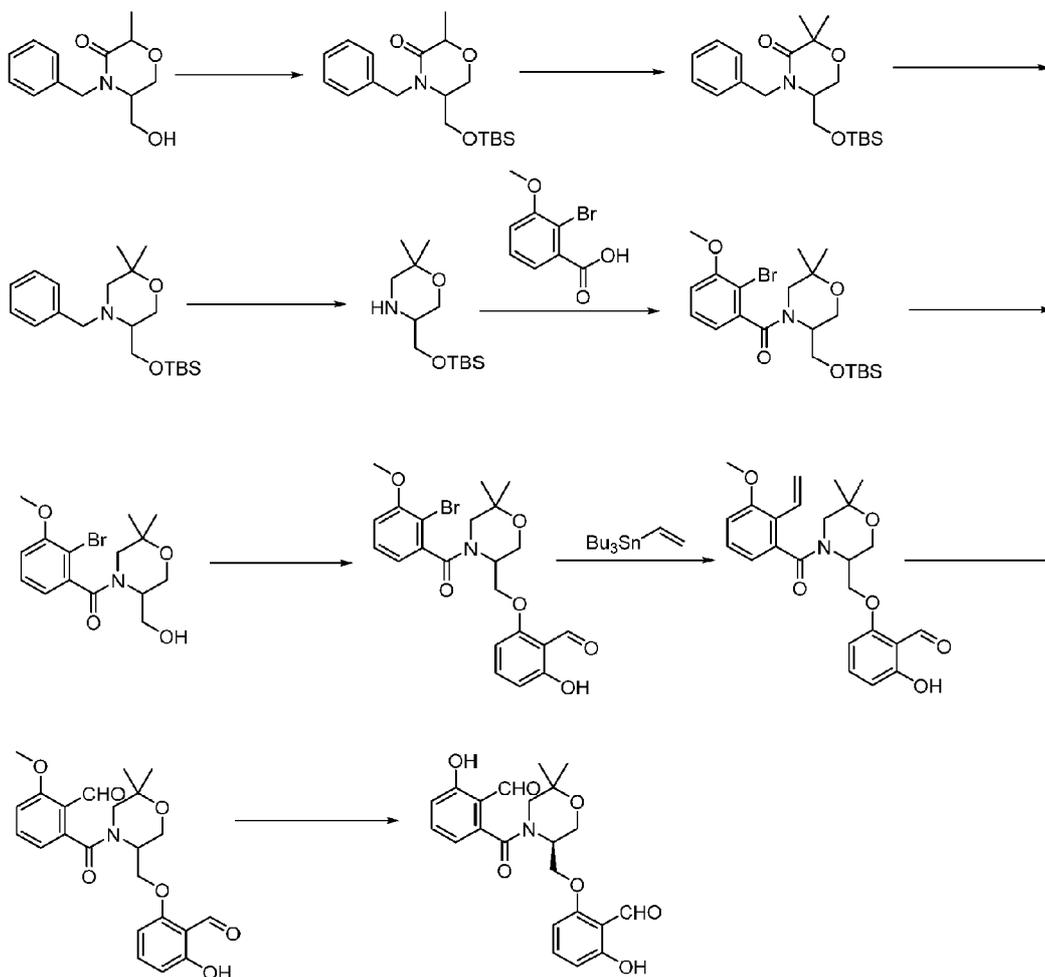
35 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (3R)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-etil-3-metoxifenilo (1,70 g, 4,13 mmol, 1,00 equiv.), peryodato de sodio (2,65 g, 12,39 mmol, 3,00 equiv.), acetona (36,00 ml), H₂O (6,00 ml) y K₂O₈·2H₂O (30,45 mg, 0,08 mmol, 0,02 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de diclorometano, y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 18 %). Esto produjo la formación de (3R)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-formil-3-metoxifenilo.

40

Etapa 6:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo (3R)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-formil-3-metoxifenilo (413,00 mg, 0,99 mmol, 1,00 equiv.) y DCM (20,00 ml, 314,60 mmol, 314,93 equiv.). A continuación, se añadió BBr_3/DCM (9,99 ml, 9,99 mmol, 10,00 equiv.) gota a gota con agitación a -78°C . La solución resultante se agitó 1 h a 0°C . La reacción se inactivó añadiendo 20 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto (360 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19 cm, 150 mm, 5 μm ; fase móvil, agua (HCOOH al 0,1 %) y ACN (fase B al 30 % hasta el 60 % en 11 min); Detector, 254. Esto produjo la formación de (3R)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-formil-3-hidroxifenilo. RMN de ^1H : (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,74-11,66 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 10,20 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,58-7,44 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,65-6,62 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,21-3,73 (m, 4H), 3,27-3,06 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,75-1,44 (m, 3H). LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.

Ejemplo 14. Síntesis de 2-[[[(3S)-4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-3-metilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 64)



15

Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 4-bencil-5-(hidroximetil)-2-metilmorfolin-3-ona (15,00 g, 63,753 mmol, 1,00 equiv.), DCM (200,00 ml) e imidazol (10,85 g, 159,383 mmol, 2,50 equiv.). A continuación, se añadió t-butildimetilclorosilano (11,53 g, 76,504 mmol, 1,20 equiv.) en varios lotes a 0°C en 10 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 ml de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (THF al 6 %). Esto produjo la formación de 4-bencil-5-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]-2-metilmorfolin-3-ona. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 350,2.

25

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml y 3 cuellos purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 4-bencil-5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-2-metilmorfolin-3-ona (8,00 g, 22,887 mmol, 1,00 equiv.) y THF (160,00 ml). A continuación, se añadió LDA (13,7 ml, 34,765 mmol, 1,20 equiv., 2 mol/l) gota a gota con agitación a -78 °C en 10 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a -10 °C. A esto se le añadió una solución de CH₃I (3,57 g, 25,152 mmol, 1,10 equiv.) en THF (5 ml) gota a gota con agitación a -10 °C en 10 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se repitió 1 vez. La solución resultante se diluyó con 150 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de diclorometano y se reunió la capa orgánica. La mezcla resultante se lavó con 2 x 100 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EP/THF (THF al 4 %). Esto produjo la formación de 4-bencil-5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-2,2-dimetilmorfolin-3-ona. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 364,2.

Etapa 3:

En un matraz de fondo redondo de 500 ml y 3 cuellos purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 4-bencil-5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-2,2-dimetilmorfolin-3-ona (8,00 g, 22,004 mmol, 1,00 equiv.) y THF (200 ml). A continuación, se añadió BH₃-Me₂S (33 ml, 3,0 equiv., 2 M) gota a gota con agitación a 0 °C en 15 min. La solución resultante se agitó durante 4 h a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua/hielo. A continuación, se añadió MeOH (20 ml) gota a gota con agitación a 0 °C en 15 min. La solución resultante se agitó durante toda la noche a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EP/THF (THF al 2 %). Esto produjo la formación de 4-bencil-5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-2,2-dimetilmorfolina. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 350,2.

Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 4-bencil-5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-2,2-dimetilmorfolina (8,00 g, 22,884 mmol, 1,00 equiv.), MeOH (150,00 ml), Pd(OH)₂/C (2,00 g, 14,242 mmol, 0,62 equiv.) y HCO₂H (0,09 ml, 2,386 mmol, 0,10 equiv.). En lo anterior se introdujo H_{2(g)}. La solución resultante se agitó durante 1 noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. Esto produjo la formación de 5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-2,2-dimetilmorfolina. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 260,2.

Etapa 5:

En un matraz de fondo redondo de 500 ml y 3 cuellos purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo ácido 2-bromo-3-metoxibenzoico (3,85 g, 16,650 mmol, 1,20 equiv.), tolueno (100,00 ml) y SOCl₂ (16,51 g, 10,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 80 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró para obtener el cloruro de ácido bruto. En un matraz de fondo redondo de 500 ml y 3 cuellos purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-2,2-dimetilmorfolina (3,60 g, 13,875 mmol, 1,00 equiv.), TEA (4,21 g, 41,624 mmol, 3,00 equiv.) y DCM (200,00 ml). A la mezcla se le añadió la solución de cloruro de ácido bruto en el primer matraz. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó añadiendo 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2 x 200 ml de diclorometano y se reunió la capa orgánica. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (THF al 10 %). Esto produjo la formación de 4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-2,2-dimetilmorfolina. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 472,2.

Etapa 6:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-5-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-2,2-dimetilmorfolina (5,20 g, 11,005 mmol, 1,00 equiv.), THF (100,00 ml) y TBAF (22 ml, 22,010 mmol, 2 equiv., 1 M). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó añadiendo 100 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de diclorometano y se reunió la capa orgánica. La mezcla resultante se lavó con 2 x 150 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (AE al 60 %). Esto produjo la formación de [4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-6,6-dimetilmorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 358,2.

Etapa 7:

En un matraz de fondo redondo de 500 ml y 3 cuellos purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo [4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-6,6-dimetilmorfolin-3-il]metanol (3,70 g de 10,329 mmol, 1,00 equiv.), 2,6-dihidroxibenzaldehído (2,85 g, 20,657 mmol, 2,00 equiv.), PPh₃ (5,42 g, 20,657 mmol, 2,00 equiv.) y THF (200,00 ml). La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 °C. A continuación, se añadió DIAD (4,18 g, 20,657 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó añadiendo 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 200 ml de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 1 x 100 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (AE al 30 %). Esto produjo la formación de 2-[[4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-6,6-dimetilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 478,1.

Etapa 8:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-[[4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-6,6-dimetilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (4,60 g, 9,617 mmol, 1,00 equiv.), tributil(etenil)estano (30,49 g, 96,166 mmol, 10,00 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (2,22 g, 1,923 mmol, 0,20 equiv.) y tolueno (100 ml). La solución resultante se agitó durante 24 h a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró.

5 La solución resultante se diluyó con 250 ml de DCM. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (AE al 25 %). Esto produjo la formación de 2-[[4-(2-etil-3-metoxibenzoil)-6,6-dimetilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 426,1.

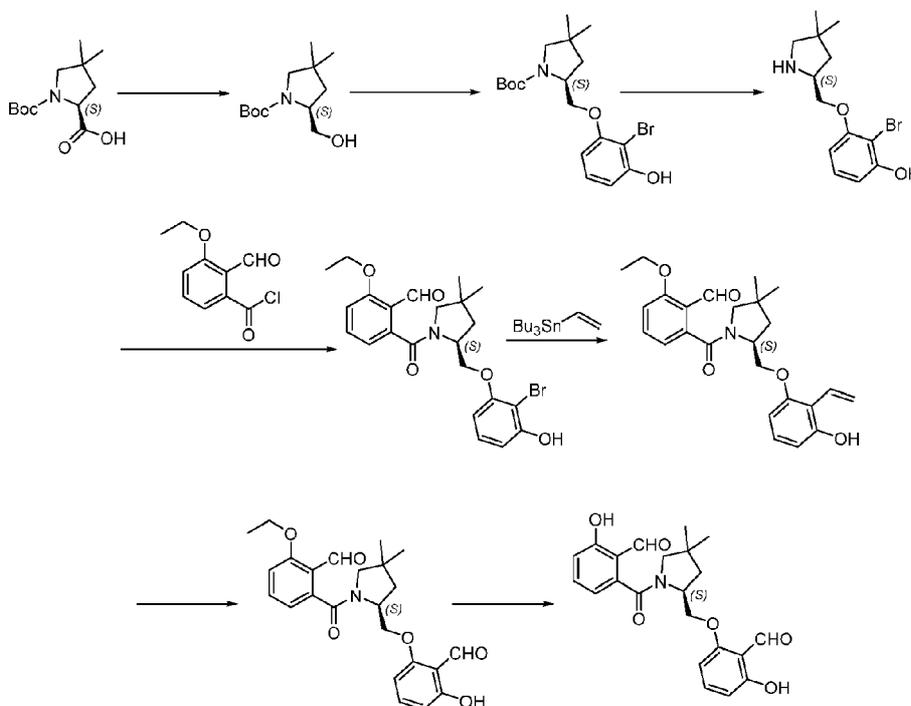
Etapa 9:

- 10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo 2-[[4-(2-etenil-3-metoxibenzoil)-6,6-dimetilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (2,00 g, 4,701 mmol, 1,00 equiv.), NaIO₄ (3,02 g, 14,119 mmol, 3,00 equiv.), K₂O₈·2H₂O (0,09 g, 0,235 mmol, 0,05 equiv.), acetona (60,00 ml) y H₂O (10,00 ml). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (AE al 30 %). Esto produjo la formación de 2-[[4-(2-formil-3-metoxibenzoil)-6,6-dimetilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 428,2.
- 15

Etapa 10:

- En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-[[4-(2-formil-3-metoxibenzoil)-6,6-dimetilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (300,00 mg, 0,702 mmol, 1,00 equiv.) y DCM (20,00 ml). A continuación, se añadió AlCl₃ (935,83 mg, 7,018 mmol, 10,00 equiv.) en varios lotes a 0 °C en 2 min. La solución resultante se agitó durante toda la noche a 50 °C. La reacción se inactivó añadiendo 50 ml de HCl 1 M (hielo). La solución resultante se extrajo con 3 x 80 ml de diclorometano y la mezcla resultante se lavó con 1 x 100 de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa rápida (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 40 % en agua hasta MeCN al 60 % en agua durante un periodo de 10 min, conteniendo ambos disolventes AF al 0,1 %). Esto produjo la formación de 2-[[[(3R)-4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-6,6-dimetilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 414,2. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,75 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 10,27 (s, 1H) 7,61-7,39 (m, 2H), 7,04 (dd, J= 8,3, 6,0 Hz, 1H), 6,85-6,47 (m, 3H), 4,90-4,75 (m, 1H), 4,53-4,08 (m, 2H), 4,03-3,53 (m, 2H), 3,13-2,79 (m, 2H), 1,42 (s, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,14 (s, 2H), 1,04 (s, 2H).
- 20
- 25

- 30 Ejemplo 15. Síntesis de 2-[[[(2S)-1-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 65)



Etapa 1:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml y 3 cuellos se introdujo ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-carboxílico (3,9 g, 16,03 mmol, 1,00 equiv.) y THF (50,00 ml). A continuación, se añadió BH₃-THF

(48,06 ml, 48,07 mmol, 3,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo 50 ml de MeOH. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto produjo la formación de (2S)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 2:

En un matraz de fondo redondo de 250 ml y 3 cuellos purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-bromobenceno-1,3-diol (3,07 g, 16,22 mmol, 1,20 equiv.), (2S)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,10 g, 13,52 mmol, 1,00 equiv.), PPh₃ (4,25 g, 16,22 mmol, 1,20 equiv.) y THF (100,00 ml). A continuación, se añadió DIAD (3,28 g, 16,22 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 5 %). Esto produjo la formación de (2S)-2-(2-bromo-3-hidroxifenoximetil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 3:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se introdujo (2S)-2-(2-bromo-3-hidroxifenoximetil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 5,49 mmol, 1,00 equiv.) y AE (10,00 ml). A continuación, se añadió HCl_(gas) en AE (5,50 ml, 10,99 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO₃ saturado. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Se obtuvo 2-bromo-3-[[2-(2S)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]fenol.

Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se introdujo 2-bromo-3-[[2-(2S)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]fenol (1,50 g, 4,99 mmol, 1,00 equiv.), DCM (30,00 ml) y Et₃N (1,01 g, 9,99 mmol, 2,00 equiv.). A continuación, se añadió cloruro de 3-etoxi-2-formilbenzoilo (1,17 g, 5,50 mmol, 1,10 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó añadiendo 20 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 30 %). Esto produjo la formación de 2-[[2-(2S)-2-(2-bromo-3-hidroxifenoximetil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carbonil]-6-etoxibenzaldehído.

Etapa 5:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujo 2-[[2-(2S)-2-(2-bromo-3-hidroxifenoximetil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carbonil]-6-etoxibenzaldehído (1,50 g, 3,15 mmol, 1,00 equiv.), tributil(etenil)estano (2,00 g, 6,31 mmol, 2,00 equiv.), dioxano (30,00 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (0,23 g, 0,32 mmol, 0,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 30 %). Esto produjo la formación de 2-[[2-(2S)-2-(2-etil-3-hidroxifenoximetil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carbonil]-6-etoxibenzaldehído.

Etapa 6:

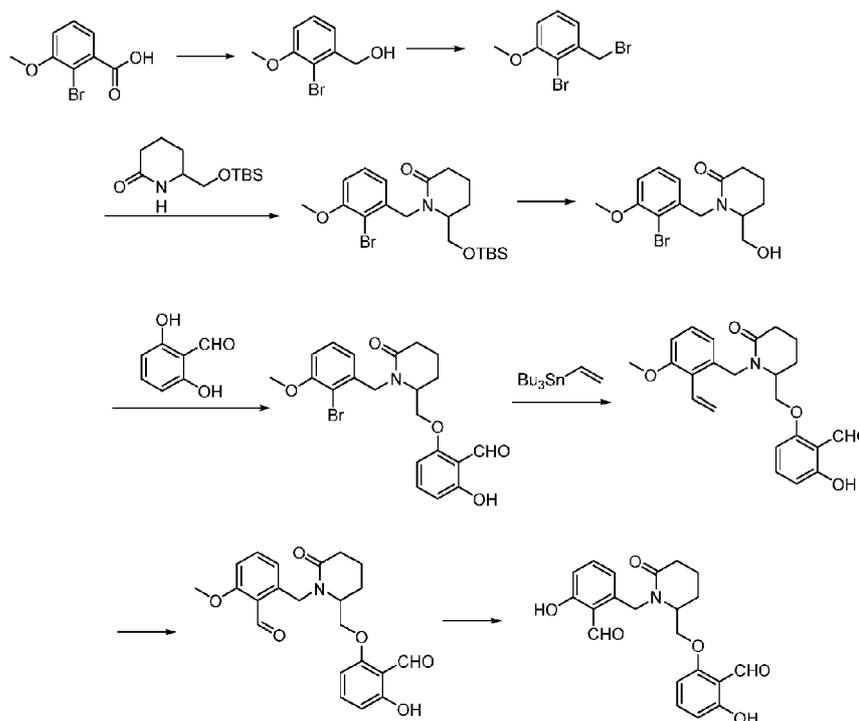
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 2-[[2-(2S)-2-(2-etil-3-hidroxifenoximetil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-carbonil]-6-etoxibenzaldehído (1,00 g, 2,36 mmol, 1,00 equiv.), NaIO₄ (1,52 g, 7,11 mmol, 3,01 equiv.), acetona (24,00 ml), H₂O (4,00 ml) y K₂O₅O₄·2H₂O (17,40 mg, 0,05 mmol, 0,02 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 20 %). Esto produjo la formación de 2-[[2-(2S)-1-(3-etoxi-2-formilbenzoil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído.

Etapa 7:

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml se introdujo 2-[[2-(2S)-1-(3-etoxi-2-formilbenzoil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (425,00 mg, 0,99 mmol, 1,00 equiv.) y DCM (20,00 ml). A continuación, se añadió BBr₃/DCM (9,99 ml, 9,99 mmol, 10,00 equiv.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó 1 h a 0 °C. La reacción se inactivó añadiendo 20 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 20 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto (400 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19 cm, 150 mm, 5 μm; fase móvil, agua (HCOOH al 0,1 %) y AcCN (del 30 % hasta el 50 % en 11 min); Detector, 254 nM. Esto produjo la formación de 2-[[2-(2S)-1-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-

4,4-dimetilpiperidín-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 398. HTEM-RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,59 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,60-7,46 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,80-6,67 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,63-4,42 (m, 3H), 3,04 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 2,87 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

5 Ejemplo 16. Síntesis de (\pm) 2-((1-(2-formil-3-hidroxibencil)-6-oxopiperidín-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 66)



Etapa 1:

10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo ácido 2-bromo-3-metoxibenzoico (5,00 g, 21,641 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (100,00 ml, 1,387 mmol, 0,06 equiv.). Se añadió gota a gota DIBAL-H (43,3 ml, 43,282 mmol, 2,00 equiv., 1M) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La reacción se inactivó añadiendo 100 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo la formación de (2-bromo-3-metoxifenil)metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 217,0.

15 Etapa 2:

20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (2-bromo-3-metoxifenil)metanol (2,00 g, 9,214 mmol, 1,00 equiv.), DCM (50,00 ml, 786,502 mmol, 85,36 equiv.), trifetilfosfina (4,80 g, 18,300 mmol, 1,99 equiv.) y tetrabromuro de carbono (6,20 g, 18,696 mmol, 2,03 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de 2-bromo-1-(bromometil)-3-metoxibenzeno. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 278,9.

Etapa 3:

25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (\pm) 6-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidín-2-ona (1,74 g, 7 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió hidruro de sodio (0,57 g, 14 mmol, 2,0 equiv., al 60 %) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C. A continuación, se añadió 2-bromo-1-(bromometil)-3-metoxibenzeno (2,00 g, 7 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25 °C. La reacción se inactivó añadiendo 30 ml de agua y se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Se obtuvo (\pm) 1-[[2-bromo-3-metoxifenil]metil]-6-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidín-2-ona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 442,1.

30

Etapa 4:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (\pm) 1-[(2-bromo-3-metoxifenil)metil]-6-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidin-2-ona (2,80 g, 6,328 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (30 ml) y TBAF (3,16 ml, 3,16 mmol, 0,5 equiv., 1 M). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de (\pm) 1-[(2-bromo-3-metoxifenil)metil]-6-(hidroximetil)piperidin-2-ona. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 328,1.

Etapa 5:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (\pm) 1-[(2-bromo-3-metoxifenil)metil]-6-(hidroximetil)piperidin-2-ona (0,70 g, 2,133 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (20,00 ml), 2,6-dihidroxibenzaldehído (295 mg, 2,133 mmol, 1,00 equiv.), PPh₃ (839mg, 3,199 mmol, 1,50 equiv.) y DIAD (647mg, 3,199 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de (\pm) 2-([1-[(2-bromo-3-metoxifenil)metil]-6-oxopiperidin-2-il]metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 448,1.

Etapa 6:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo (\pm) 2-([1-[(2-bromo-3-metoxifenil)metil]-6-oxopiperidin-2-il]metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (0,68 g, 1,517 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (20,00 ml), tributil(etenil)estano (962,00 mg, 3,034 mmol, 2,00 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (175,00 mg, 0,151 mmol, 0,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de (\pm) 2-([1-[(2-etenil-3-metoxifenil)metil]-6-oxopiperidin-2-il]metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 396,2.

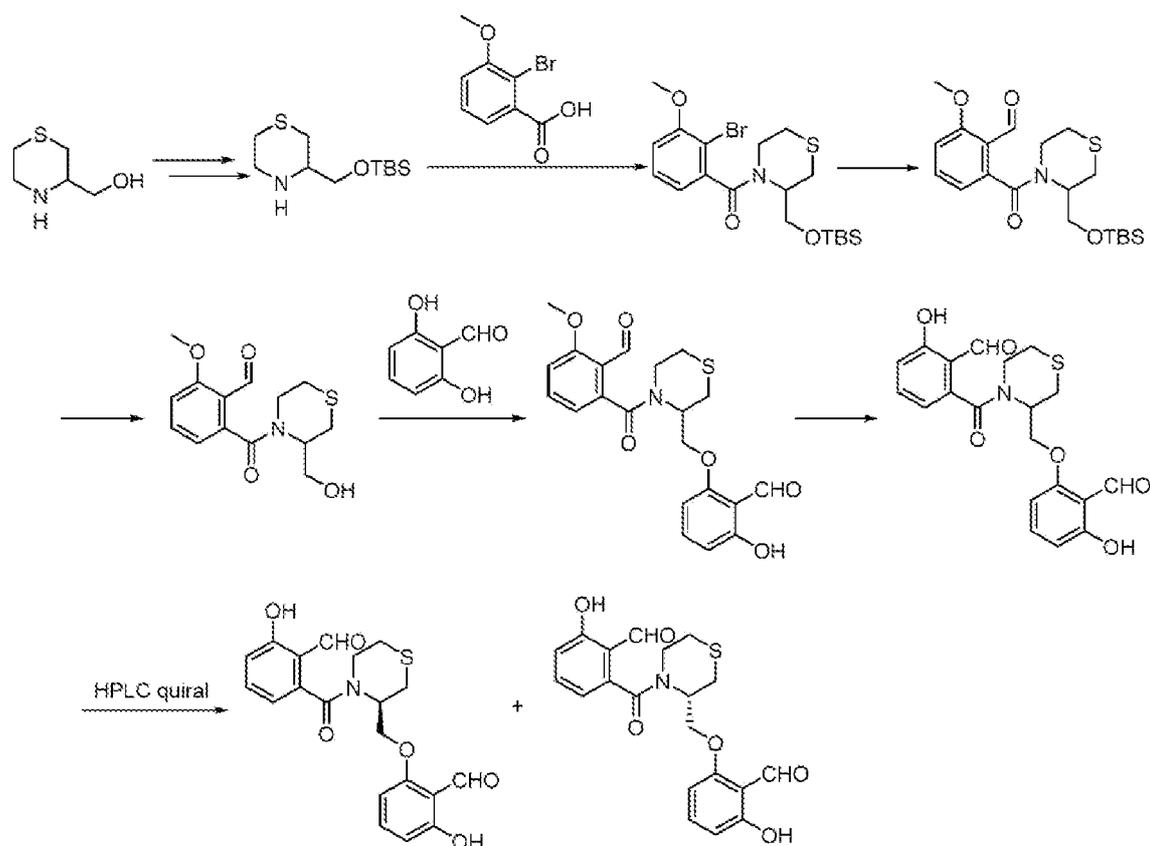
Etapa 7:

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo (\pm) 2-([1-[(2-etenil-3-metoxifenil)metil]-6-oxopiperidin-2-il]metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (100,00 mg, 0,253 mmol, 1,00 equiv.), acetona (5,00 ml), agua (5,00 ml), NaIO₄ (162,26 mg, 0,759 mmol, 3,00 equiv.) y tetraoxodipotasio osmio (1,68 mg, 0,005 mmol, 0,02 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. La mezcla de reacción bruta se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, columna 5 μ M XBridge, 19 Å- 150 mm, Waters; elución en gradiente de MeCN al 30 % en agua hasta MeCN al 40 % en agua durante un periodo de 10 min, conteniendo ambos disolventes ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar (\pm) 2-((2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)-6-oxopiperidin-1-il)metil)-6-metoxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 398,2.

Etapa 8:

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo (\pm) 2-((2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)-6-oxopiperidin-1-il)metil)-6-metoxibenzaldehído (60,0 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv.), DCM (10,00 ml) y AlCl₃ (201 mg, 1,5 mmol, 10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla de reacción bruta se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 30 % en agua hasta MeCN al 40 % en agua durante un periodo de 10 min, conteniendo disolventes AF al 0,1 %) para proporcionar (\pm) 2-((1-(2-formil-3-hidroxibencil)-6-oxopiperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 384,1. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,69 (a, 1H), 11,22 (a, 1H), 10,43 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 7,48 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,19 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,31-4,11 (m, 2H), 3,91-3,72 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,10-1,91 (m, 3H), 1,80-1,73 (m, 1H).

Ejemplo 17: Síntesis del enantiómero 1 del 2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 67, enantiómero 1) y del enantiómero 2 del 2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (Compuesto 67, enantiómero 2)



Etapa 1:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml y 3 cuellos se introdujo clorhidrato de tiomorfolin-3-ilmetanol (3,00 g, 17,68 mmol, 1,00 equiv.) e imidazol (3,01 g, 44,20 mmol, 2,50 equiv.), DCM (30,00 ml). A continuación, se añadió TBSCl (3,20 g, 21,22 mmol, 1,20 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó añadiendo 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto produjo la formación de 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]tiomorfolina. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z: 248.

Etapa 2:

- 10 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml se introdujo ácido 2-bromo-3-metoxibenzoico (2,50 g, 10,8 mmol, 1,00 equiv.), 3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil]tiomorfolina (2,95 g, 11,9 mmol, 1,10 equiv.), DCM (40,00 ml) y DIEA (2,79 g, 21,64 mmol, 2,00 equiv.). A continuación, se añadió HATU (6,17 g, 16,23 mmol, 1,50 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción después se inactivó añadiendo 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con THF/EP (al 11 %). Esto produjo la formación de [4-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z: 460.

Etapa 3:

- 20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo bromo(isopropil)magnesio (11 ml, 22 mmol, 2,00 equiv., 2 M) y THF (20 ml). A continuación, se añadió butil-litio (17 ml, 43 mmol, 4,00 equiv., 2,5 M) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. A continuación, se añadió 4-(2-bromo-3-metoxibenzoil)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil]tiomorfolina (5,00 g, 10,858 mmol, 1,00 equiv.) en THF (20 ml) gota a gota a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. A continuación, se añadió gota a gota a -78 °C dimetilformamida (3,20 g, 43,779 mmol, 4,03 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. A continuación, la reacción se inactivó añadiendo 50 ml de agua y se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de 2-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil]tiomorfolin-4-carbonil)-6-metoxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 410,2.

Etapa 4:

5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 2-(3-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil)tiomorfolin-4-carbonil)-6-metoxibenzaldehído (3,00 g, 7,324 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (20,00 ml) y TBAF (0,96 g, 3,662 mmol, 0,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de 2-[3-(hidroximetil)tiomorfolin-4-carbonil]-6-metoxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 296,1.

Etapa 5:

10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 2-[3-(hidroximetil)tiomorfolin-4-carbonil]-6-metoxibenzaldehído (2,00 g, 6,772 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (20 ml), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,94 g, 6,772 mmol, 1,00 equiv.), trifenilfosfina (2,13 g, 8,126 mmol, 1,20 equiv.) y DIAD (1,64 g, 8,126 mmol, 1,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Las fracciones recogidas se reunieron y concentraron. Esto produjo la formación de 2-[[4-(2-formil-3-metoxibenzoil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 416,1.

Etapa 4:

15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo 2-[[4-(2-formil-3-metoxibenzoil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (100,00 mg, 0,241 mmol, 1 equiv.) y DCM (10,00 ml). A continuación, se añadió tribromuro de boro (2,40 ml, 2,407 mmol, 10,00 equiv., 1 M) gota a gota a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 0 °C. La mezcla resultante se concentró. La mezcla de reacción bruta se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; elución en gradiente de MeCN al 25 % en agua hasta MeCN al 35 % en agua durante un periodo de 10 min, el agua contiene AF al 0,1 %) para proporcionar 2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 402,1. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (a, 1H), 11,09 (a, 1H), 10,30-10,13 (m, 2H), 7,69-7,28 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,95-6,38 (m, 3H), 5,45-5,21 (m, 1H), 4,91-4,51 (m, 2H), 4,43-3,95 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 3,20-3,02 (m, 1H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H).

25 Separación por HPLC quiral de 2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído

30 El 2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído se separó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA, 20 * 250 mm, 5 μm ; fase móvil: A: n-hexano/DCM (5:1), B: etanol; elución en gradiente de B al 50 % en 15 min; caudal 18 ml/min. La mezcla resultante se concentró y se analizó mediante HPLC quiral analítica con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IA-3, 4,6 * 50 mm, 3 μm ; fase móvil: A: n-hexano/DCM (5:1), B: etanol; elución en de B al gradiente 50 % en 5 min; caudal: 1 ml/min. Esto produjo la formación del enantiómero 1 de 2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído y el enantiómero 2 de 2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído.

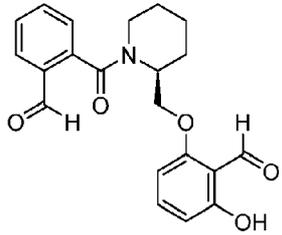
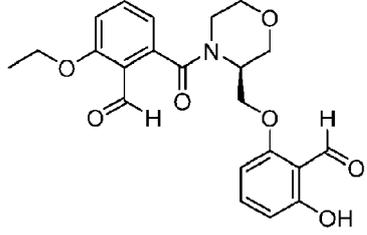
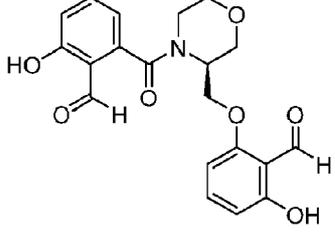
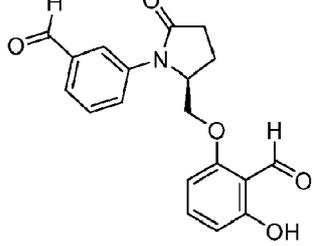
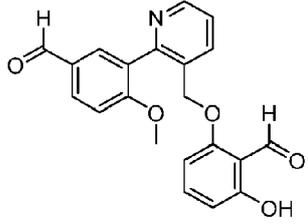
35 Compuesto 67, Enantiómero 1: Tiempo de retención en HPLC analítica quiral: 3,25 min. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 402,1. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (a, 1H), 11,09 (a, 1H), 10,30-10,13 (m, 2H), 7,69-7,28 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,95-6,38 (m, 3H), 5,45-5,21 (m, 1H), 4,91-4,01 (m, 3H), 3,32-2,62 (m, 4H), 2,41-2,32 (m, 1H).

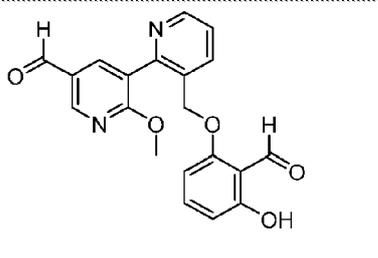
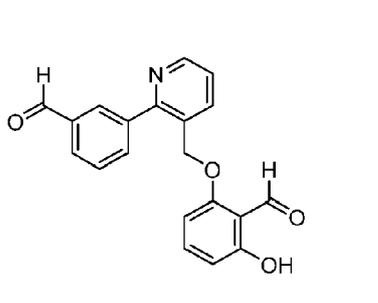
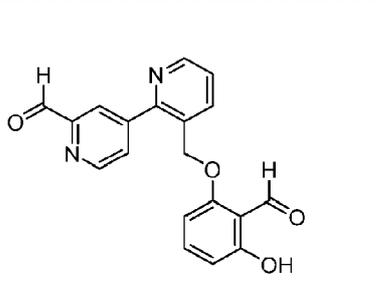
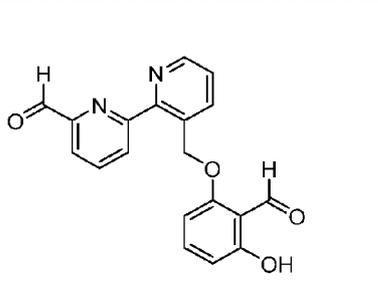
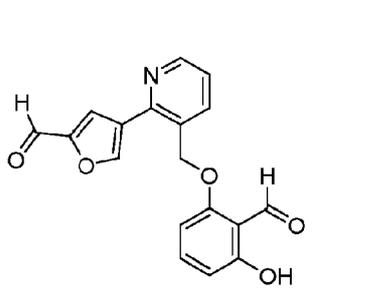
40 Compuesto 67, enantiómero 2: Tiempo de retención en HPLC analítica quiral: 1,27 min. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 402,1. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (a, 1,5H), 10,30-10,13 (m, 2H), 7,69-7,28 (m, 2H), 7,14-6,38 (m, 4H), 5,45-5,21 (m, 1H), 4,91-4,01 (m, 3H), 3,32-2,62 (m, 4H), 2,41-2,32 (m, 1H).

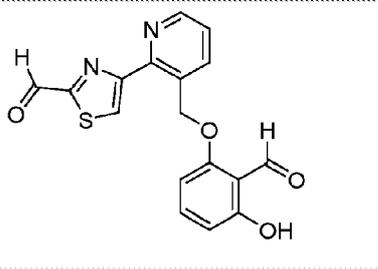
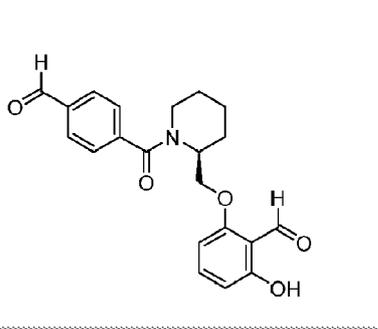
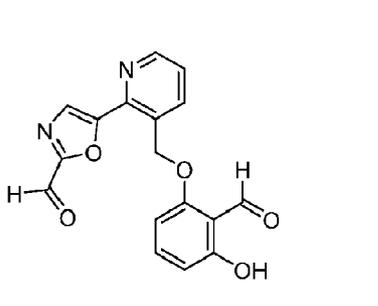
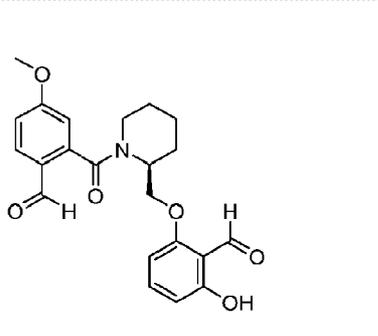
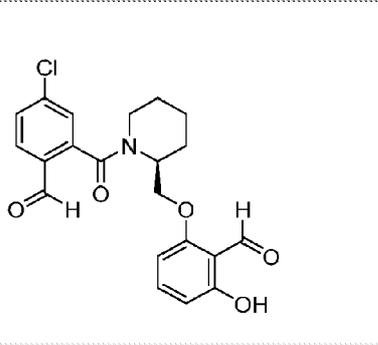
Los compuestos de la tabla 3 a continuación pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento.

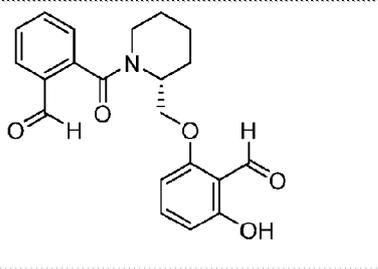
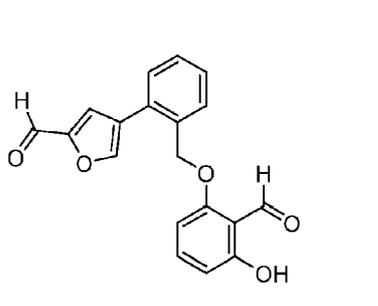
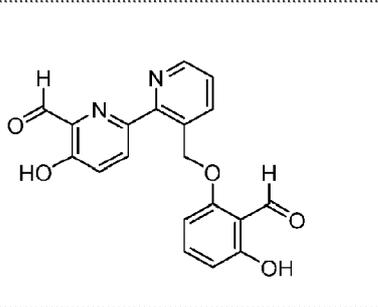
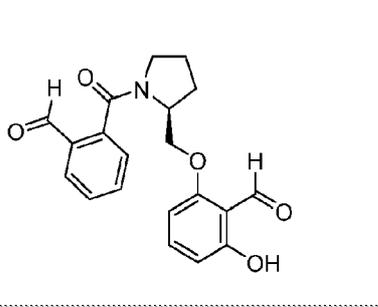
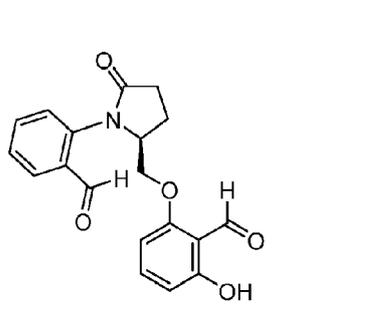
Tabla 3

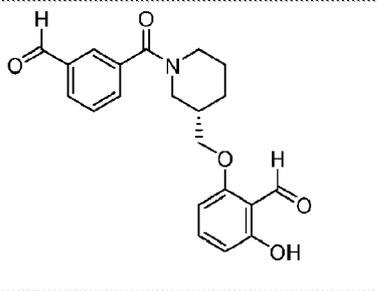
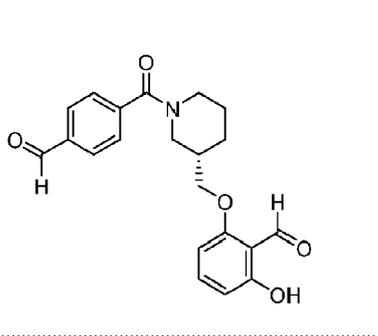
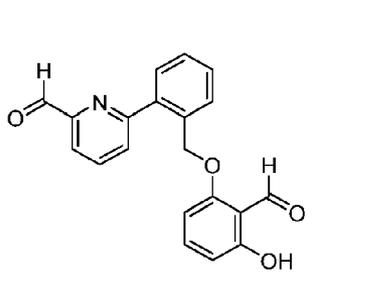
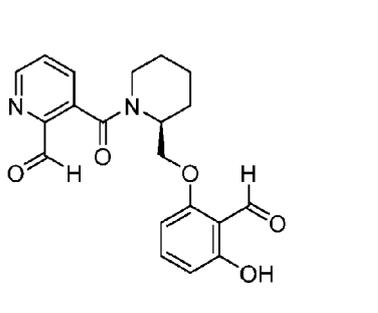
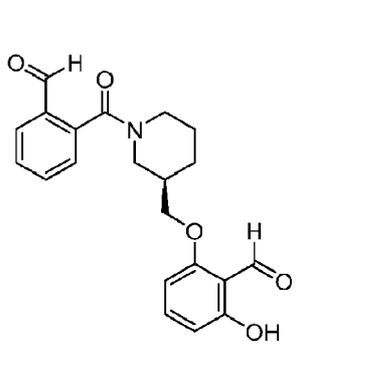
Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
1		384,2

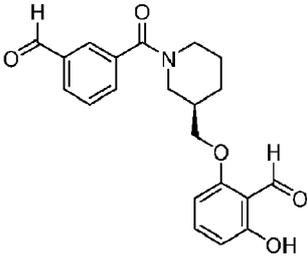
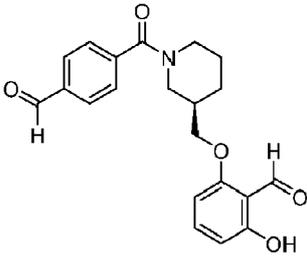
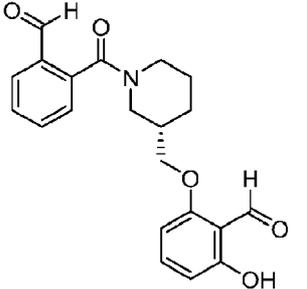
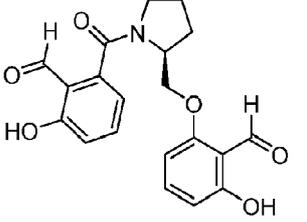
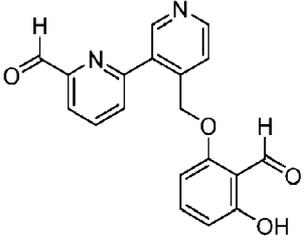
Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
2		368,1
3		414
4		386,1
5		340
6		364,1
7		365,2

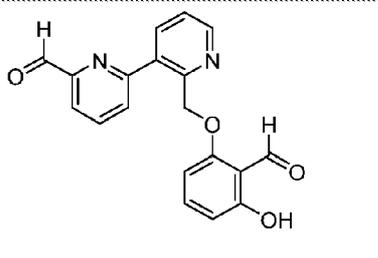
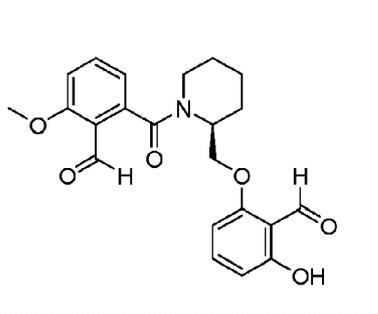
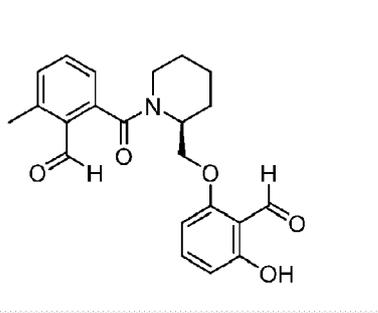
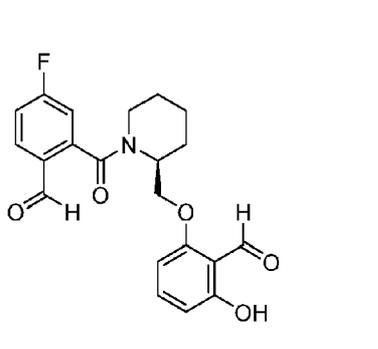
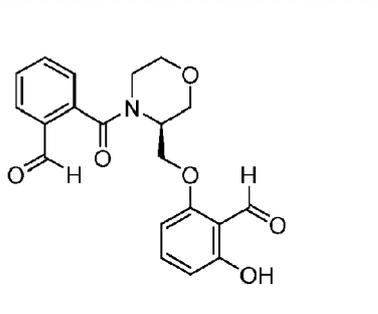
Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
		
8		334,1
9		335
10		335,1
11		324,1
12		340,8

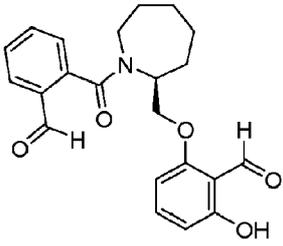
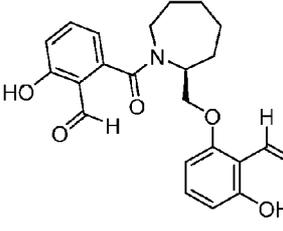
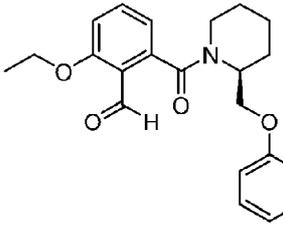
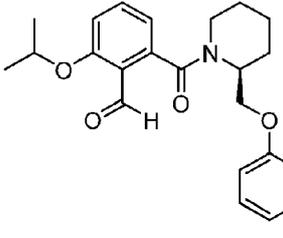
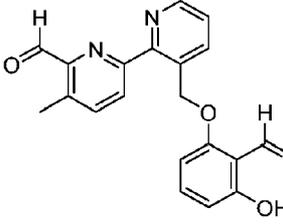
Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
		
13		368,1
14		324,8
15		398,2
16		402
17		368,2

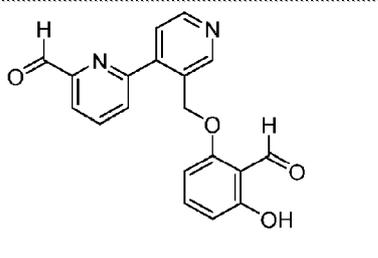
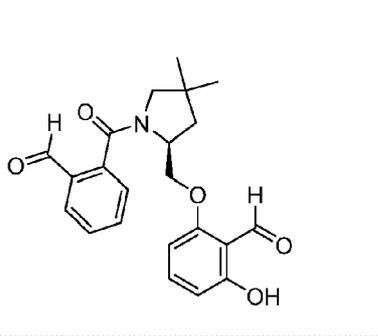
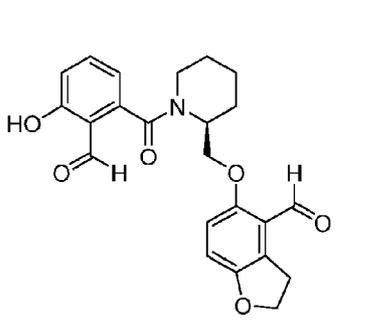
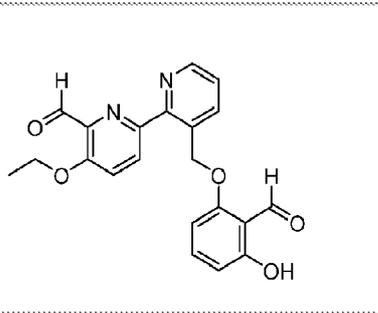
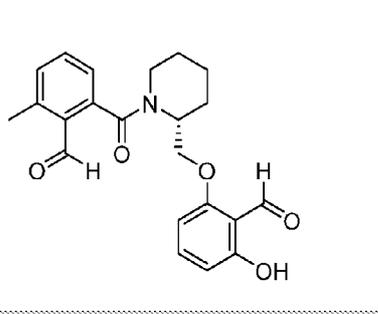
Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
		
18		323,1
19		372,9 (M+Na)
20		376,1 (M+Na)
21		340,1
22		368,2

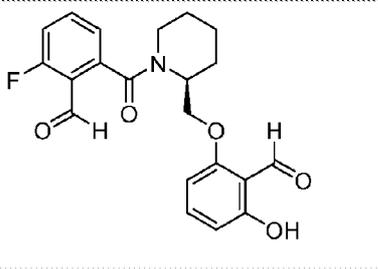
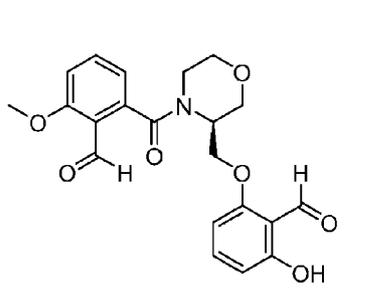
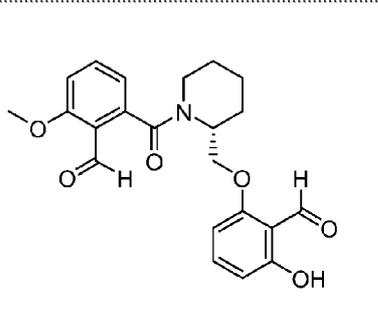
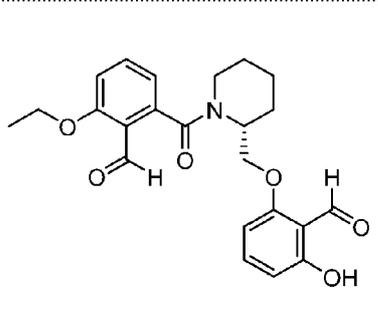
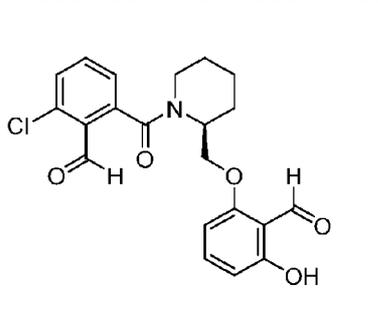
Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
		
23		368,1
24		334
25		369,2
26		390,1 (M+Na)
27		368,2

Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
		
28		368,2
29		368,2
30		370,1
31		357,0 (M+Na)
32		335

Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
		
33		398,2
34		382,1
35		408,2 (M+Na)
36		370,1
37		404,1 (M+Na)

Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
		
38		420,2 (M+Na)
39		412,2
40		426,2
41		349,1
42		335

Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
		
43		382,1
44		410,2
45		379,1
46		382,2
47		408,2 (M+Na)

Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
		
48		422,1 (M+Na)
49		398,2
50		412,2
51		402,2
52		398,4

Número de compuesto	Estructura	Datos de espectrometría de masas
53		369,2
54		400,1 (MH+)

Ensayos biológicos

Ejemplo 18

- 5 Ensayo en sangre total: Las curvas de equilibrio de oxígeno (CEO) se recogieron utilizando un analizador Hemox TCS (TCS Scientific Company, New Hope, PA, EE. UU.) para medir los cambios en la afinidad de unión del O₂ a la Hb. La sangre total se incubó durante 1 h a 37 °C con los compuestos indicados en una proporción equimolar de hemoglobina y compuesto y se diluyó en tampón TES (ácido 2-[[1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il]amino]etanosulfónico)/solución salina antes de las mediciones. Por ejemplo, para sangre total al 20 % de hematocrito [Hct], que corresponde a Hb 1 mM, se utilizó una concentración de compuesto de 1 mM (por ejemplo, para los
- 10 compuestos 1 a 53) y la muestra incubada se diluyó de 50 a 100 veces. La concentración para el compuesto 54 fue de 1,7 mM y se encontraba en proporción equimolar a la hemoglobina. A continuación, las muestras diluidas se oxigenaron con aire comprimido dentro del Hemox Analyzer, y las CEO se recogieron durante la desoxigenación como se ha descrito previamente (Guarone *et al.*, Haematologica, 1995, 80, 426-430). Los valores de p50 (presión parcial de O₂ en la que la Hb está saturada al 50 % con O₂) se obtuvieron mediante un análisis de regresión no lineal. El
- 15 cambio porcentual en p50 [$\Delta p50$ (%)] se calculó del siguiente modo: $\Delta p50$ (%) = [(p50 de control)-p50 con compuesto)/p50 control] x 100. Los datos resultantes se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Número de compuesto	Delta-p50 (%)
1	75,8
2	78,3
3	73,6

ES 2 966 707 T3

Número de compuesto	Delta-p50 (%)
4	30,9
5	79
6	16,7
7	32,5
8	44,8
9	36,1
10	0,2
11	17,2
12	2,9
13	45,4
14	17,8
15	19
16	39
17	67
18	17
19	11
20	32
21	23
22	68,5
23	20
24	11
25	4
26	56
27	74
28	45
29	82
30	45

Número de compuesto	Delta-p50 (%)
31	3,5
32	50
33	84
34	78
35	70
36	77
37	31,5
38	33,8
39	79,5
40	72,5
41	29,1
42	17,4
43	70
44	34,2
45	55,7
46	69
47	70
48	70,3
49	59
50	45,3
51	65,5
52	75,5
53	71,9
54	72,6

Ejemplo 19

Ensayo de hemoglobina: Las curvas de equilibrio de oxígeno (CEO) se recogieron como se ha descrito anteriormente. La hemoglobina purificada (25 μM) se incubó durante 1 h a 37 °C con los compuestos indicados (30 μM para los compuestos 6, 7, 8 y 11; 25 μM para los compuestos 55 a 67 (enantiómero 1 y enantiómero 2)) en 5 ml de tampón TES (ácido 2-[[1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il]amino]etanosulfónico)/solución salina antes de las mediciones.

A continuación, las muestras se oxigenaron con aire comprimido dentro del Hemox Analyzer y las CEO se recogieron durante la desoxigenación como se ha descrito anteriormente. Los valores de p50 se obtuvieron mediante un análisis de regresión no lineal, y el $\Delta p50$ (%) se calculó como se ha descrito anteriormente. Los datos resultantes se muestran en la tabla 4.

5

Tabla 5

Número de compuesto	Delta-p50 (%)
6	60,66
7	58,29
8	57,3
11	14,12
55	71
56	70
57	71
58	71
59	71
60	67
61	71
62	69
63	70
64	67
65	69
66	71
67 (enantiómero 1)	67,2
67 (enantiómero 2)	69,3

Ejemplo 20

Mediciones farmacocinéticas en ratas tras la administración oral de 10 mg/kg de bis-aldehídos: El perfil farmacocinético (PK) del compuesto 2 se caracterizó en ratas Sprague-Dawley tras la administración oral de 10 mg/kg. Se recogieron muestras en serie de sangre y plasma de cada animal hasta 240 h después de la dosis y se analizaron sus concentraciones mediante LC/MS. El intervalo analítico fue de 100 a 100 000 ng/ml tanto para muestras de plasma como de sangre. Las concentraciones sanguíneas y plasmáticas del compuesto 2 se analizaron mediante análisis no compartimental utilizando el software Phoenix WinNonlin (versión 6-4; Pharsight Inc., Cary, NC, EE. UU.) para obtener parámetros farmacocinéticos, incluida la semivida ($T_{1/2}$) y el área bajo la curva ("area under the curve", AUC). AUC_{ult} se refiere al área bajo la curva calculada desde $t = 0$ hasta el último punto temporal detectable. La proporción entre la concentración en sangre y en plasma se calculó dividiendo el AUC_{ult} en sangre por el AUC_{ult} en plasma.

10

15

Los parámetros farmacocinéticos sanguíneos en la rata se determinaron en animales individuales y se notificaron como la media.

Tabla 6. Resumen de los parámetros farmacocinéticos en la rata

Parámetro	Compuesto 2
Dosis (p.o. mg/kg)	10
Vehículo	MC al 0,5 %
N	3
AUC _{ult} (µg * h/ml)	239
T _{1/2} (h)	187
Proporción sangre/plasma (AUC _{ult} /AUC _{ult})	937
MC= suspensión de metilcelulosa; p.o., oral; T _{1/2} , semivida; N, número; AUC, área bajo la curva.	

5 Ejemplo 21

Preparación de HbS para cristalografía: La HbS purificada se preparó a partir de sangre mediante una combinación de filtración en gel y cromatografía de intercambio aniónico. Tras la preparación, la solución de HbS purificada se concentró hasta 1 mM en un volumen de 1 ml utilizando un concentrador Vivaspin 20 (GE healthcare) mediante centrifugación a temperatura ambiente en una centrífuga Eppendorf 5810 R. A continuación, la solución concentrada de HbS se intercambió en tampón fosfato de potasio mezclando 1 ml de solución concentrada de HbS con 20 ml de tampón fosfato de potasio 1,8 M, pH 7,4 y volviendo a concentrar de nuevo a 1 ml utilizando una Vivaspin 20. Este proceso se repitió dos veces y se congelaron partes alícuotas de la solución de HbS resultante utilizando nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C. Para preparar HbS-CO, la HbS purificada se saturó primero con CO durante cinco horas antes de ser intercambiada en tampón Hepes 20 mM, pH 7,4, y concentrada hasta 3 mM.

Cristalización de HbS humana unida a CO: La CO-HbS humana se cristalizó utilizando el procedimiento de difusión de vapor de gota posada. La CO-HbS recién preparada a 0,8 mM y tamponada con HEPES 20 mM, pH 7,4, se mezcló con los compuestos (concretamente, el compuesto 1 y el compuesto 2) en una concentración final de 1 mM. Para la cristalización, se utilizó un volumen igual de una solución precipitante que contenía HEPES 100 mM, pH 7,4, PEG 3350 al 28-33 % (v/v) y cloruro de sodio 20 mM en una placa VDX de 24 pocillos (Hampton Research, Aliso Viejo, CA, EE. UU.) y se equilibró frente a 0,5 ml de solución precipitante a temperatura ambiente (294 K) durante 1-7 días utilizando el procedimiento de la gota colgante. La aparición de cristales de hemoglobina se controló visual y microscópicamente cada 48-72 horas tras el inicio de los experimentos. En la mayoría de los casos, las agrupaciones de cristales de CO-HbS se "rompieron" cuidadosamente y se separaron en cristales individuales, ya fuera manualmente o sumergiéndolos en una solución precipitante suplementada con un 10-20 % de glicerol antes de congelarlos instantáneamente en nitrógeno líquido.

Determinación de la estructura: El cribado de cristales y la recopilación final de datos de difracción de rayos X se llevaron a cabo en la línea de luz 8.3.1 en Advanced Light Source de Berkeley, California. La reducción de datos se llevó a cabo con iMOSFLM y el paquete de software CCP4. Se utilizó la estructura cristalina de la proteína HbS humana (código PDB 5E83) como modelo molecular de sustitución. Todos los modelos se construyeron con COOT y el perfeccionamiento se llevó a cabo con el paquete PHENIX. Las figuras se realizaron con PyMOL.

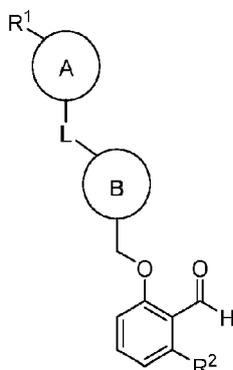
A menos que se defina lo contrario, todos los términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente una persona con conocimientos normales de la técnica a la que pertenece esta invención.

La presente invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Las invenciones descritas de forma ilustrativa en el presente documento pueden ponerse en práctica de modo adecuado en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no divulgados específicamente en el presente documento. Así, por ejemplo, las expresiones "que comprende", "que incluye", "que contiene", etc. se entenderán en sentido amplio y sin limitaciones. Además, los términos y expresiones empleados en el presente documento se han utilizado como términos de descripción y no de limitación, y no se pretende que el uso de tales términos y expresiones excluya cualquier

equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos,

en la que:

el anillo A es arilo o heteroarilo, en el que el anillo A está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³;

el anillo B es un arilo, un heteroarilo que contiene nitrógeno o un heterociclilo que contiene nitrógeno,

10 en la que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;

L está ausente, es -C(O)-, -C(O)O- o -CH₂-;

R¹ es -C(O)H;

R² es H u OH;

15 cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃; y

cada R⁴ es independientemente oxo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L está ausente, y el anillo B es arilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

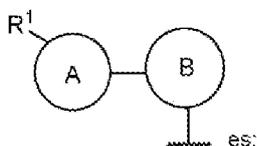
20 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que L está ausente, y el anillo B es arilo C₆ o C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; u

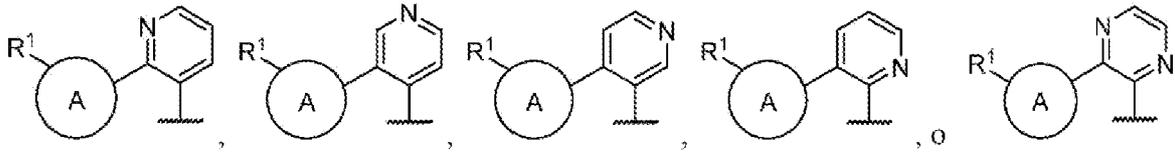
opcionalmente, en el que L está ausente, y el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; u

opcionalmente, en el que L está ausente, y el anillo B es fenilo.

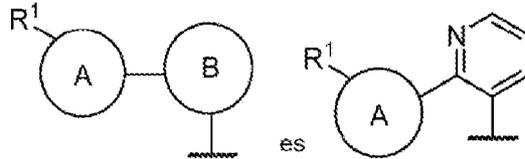
25 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que L está ausente, y el anillo B es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; u, opcionalmente, en el que L está ausente, y el anillo B es un anillo de piridilo o un anillo de pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que



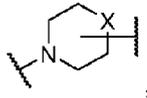


u, opcionalmente, en el que

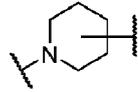


5 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es -C(O)-, y el anillo B es un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴, opcionalmente en el que L es -C(O)-, y el anillo B es un heterociclilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴, por ejemplo, en el que:

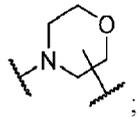
(a) (i) el anillo B es un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno, preferentemente en el que (ii) el anillo B es



10 y X está ausente, es -CH₂-, -N(R⁵)-, -O-, -S(O)₀₋₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂-O- o -O-CH₂-; en el que R⁵ es H, alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅, más preferentemente en el que (iii) el anillo B es



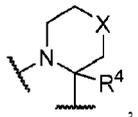
o (iv) el anillo B es



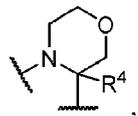
15 o

(b) el anillo B es un heterociclilo de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno sustituido con un R⁴, en el que R⁴ es alquilo C₁₋₃; o

(c) el anillo B es

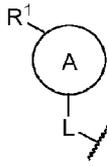


20 y X está ausente, es -CH₂-, -N(R⁵)-, -O-, -S(O)₀₋₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂-O- o -O-CH₂-; en el que R⁵ es H, alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅, preferentemente en el que el anillo B es

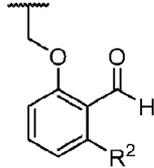


en el que R⁴ es alquilo C₁₋₃.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 6(a)-(b), en el que

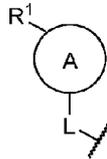


y

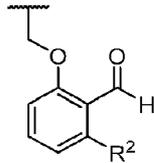


están unidos en una posición 1,2 uno con respecto al otro en el anillo B.

- 5 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y 6(a)-(b), en el que



y

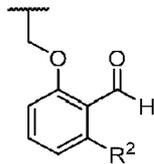


están unidos en una posición 1,3 uno con respecto al otro en el anillo B.

- 10 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6(a)(i)-(iii) y 6(b), en el que



y



están unidos en una posición 1,4 uno con respecto al otro en el anillo B.

- 15 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anillo A es un anillo C₆ o C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; u

opcionalmente, en el que el anillo A es un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; u

opcionalmente, en el que el anillo A es un fenilo sustituido con 1 a 3 R³.

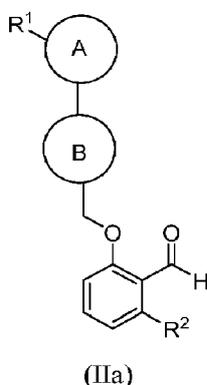
- 20 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el anillo A es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; u

opcionalmente, en el que el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros sustituido con 1 a 3 R³; u

opcionalmente, en el que el anillo A es un heteroarilo de 6 miembros sustituido con 1 a 3 R³; u

opcionalmente, en el que el anillo A es un piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, furanilo, oxazolilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido con 1 a 3 R³.

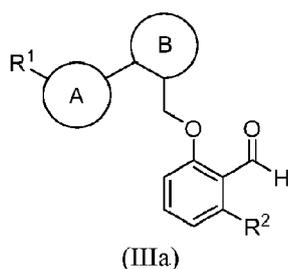
- 5 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ y L están unidos en una posición 1,3 uno con respecto al otro en el anillo A.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R¹ y L están unidos en una posición 1,2 uno con respecto al otro en el anillo A.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R¹ y L están unidos en una posición 1,4 uno con respecto al otro en el anillo A.
- 10 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.
16. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula (IIa):



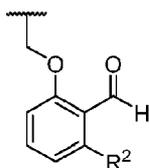
en la que:

- 15 el anillo B es un arilo o un heteroarilo nitrogenado, en el que el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y
- R¹ y el anillo B están unidos en una posición 1,3 uno con respecto al otro en el anillo A.

17. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula (IIIa):

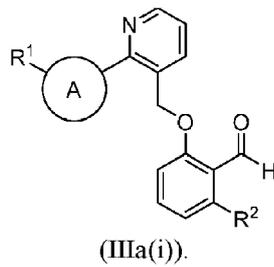


- 20 en la que: el anillo B es fenilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno; y el anillo A y

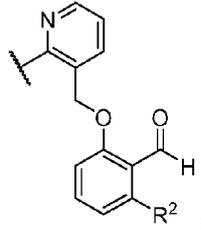


están unidos a átomos de carbono del anillo adyacentes del anillo B.

18. El compuesto de la reivindicación 17, de fórmula (IIIa(i)):



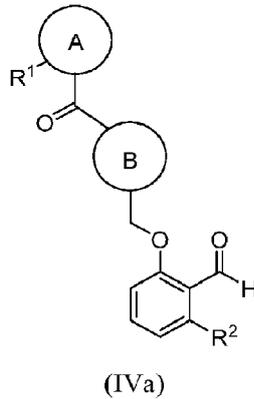
19. El compuesto de la reivindicación 17 o 18, en el que R¹ y



están unidos en una posición 1,3 uno con respecto al otro en el anillo A.

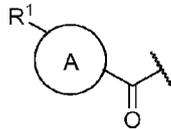
5 20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que el anillo A es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; en el que cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

21. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula (IVa):



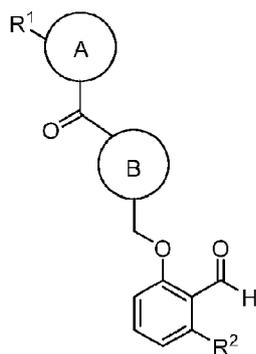
10 en la que:

el anillo B es un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y R¹ y -C(O)- del resto



están unidos a átomos adyacentes del anillo A.

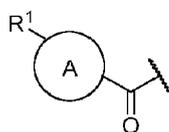
15 22. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula (IVb):



(IVb)

en la que:

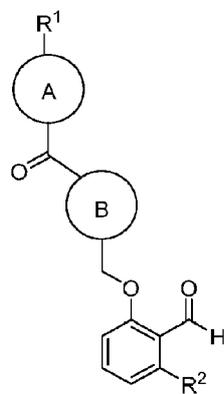
el anillo B es un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y R¹ y -C(O)- del resto



5

están unidos en una posición 1,3 uno con respecto al otro en el anillo A.

23. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula (IVc):

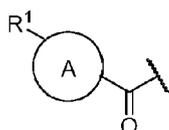


(IVc)

en la que:

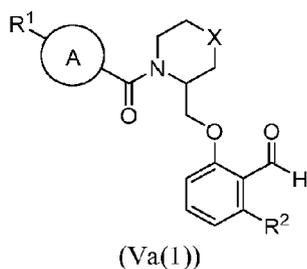
10

el anillo B es un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y R¹ y -C(O)- del resto



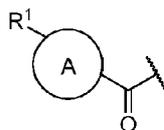
están unidos en una posición 1,4 uno con respecto al otro en el anillo A.

24. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula (Va(1)):



en la que X está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O- o -S-.

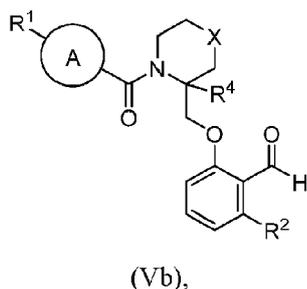
25. El compuesto de la reivindicación 24, en el que R¹ y -C(O)- del resto



5 están unidos a átomos del anillo adyacentes del anillo A.

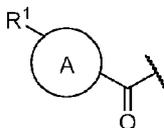
26. El compuesto de la reivindicación 24 o 25, en el que el anillo A es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; en el que cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

27. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula (Vb):



10 en la que X está ausente, es -CH₂-, -N(R⁵)-, -O-, -S(O)₀₋₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂-O- o -O-CH₂-; y R⁵ es H, alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₅.

28. El compuesto de la reivindicación 27, en el que R¹ y -C(O)- del resto

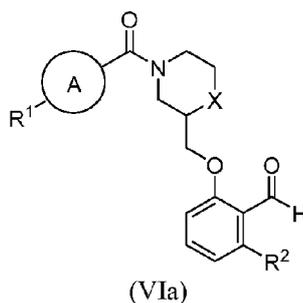


15 están unidos a átomos del anillo adyacentes del anillo A.

29. El compuesto de la reivindicación 27 o 28, en el que el anillo A es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; en el que cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; u opcionalmente en el que el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; en el que cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

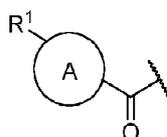
20 30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, en el que R⁴ es alquilo C₁₋₃.

31. El compuesto de la reivindicación 1, de fórmula (VIa):



en la que X está ausente, es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O- o -S-.

32. El compuesto de la reivindicación 31, en el que R¹ y -C(O)- del resto



5 están unidos en una posición 1,2 o 1,3 uno con respecto al otro en el anillo A.

33. El compuesto de la reivindicación 31 o 32, en el que el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R³; en el que cada R³ es independientemente halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

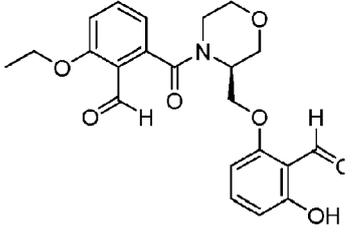
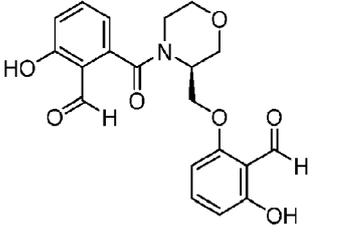
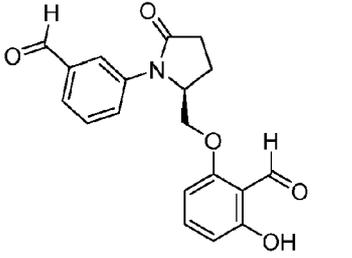
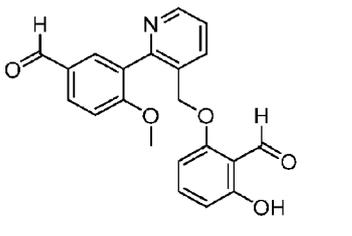
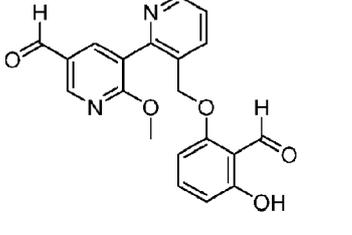
34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² es OH.

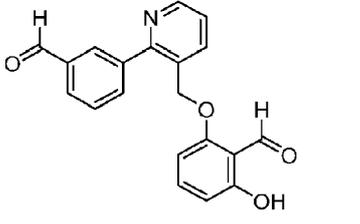
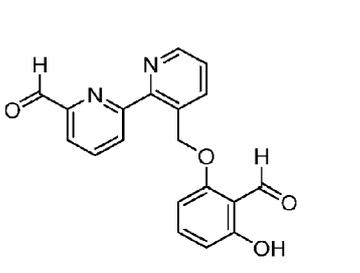
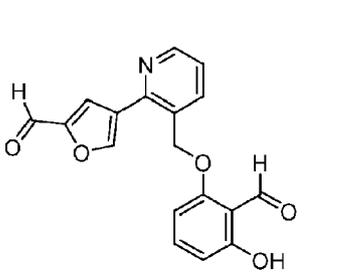
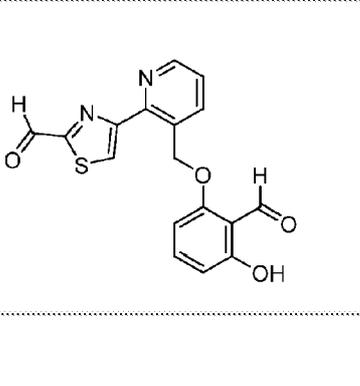
35. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, en el que R² es H.

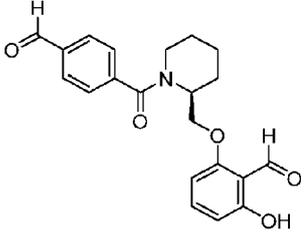
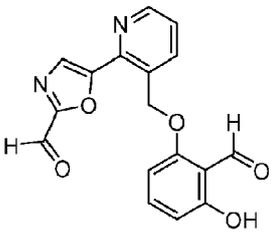
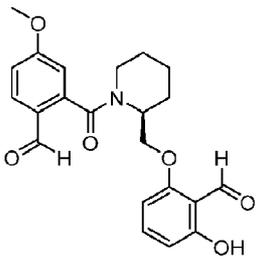
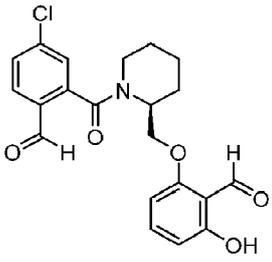
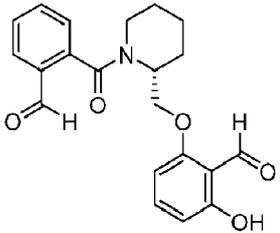
10 36. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, seleccionados de la tabla 1:

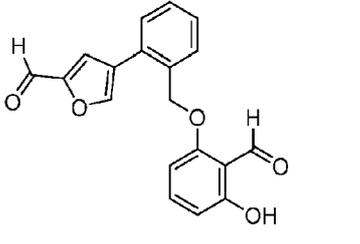
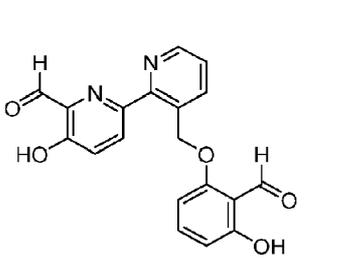
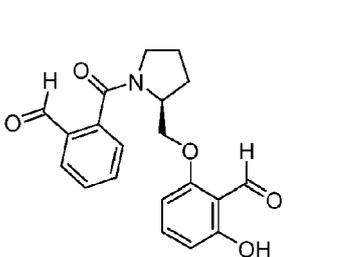
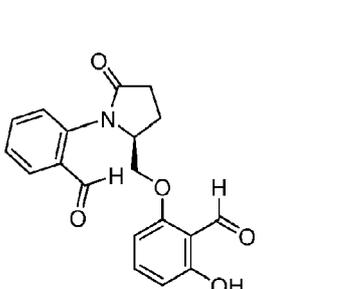
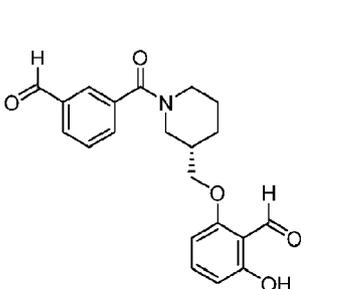
Tabla 1

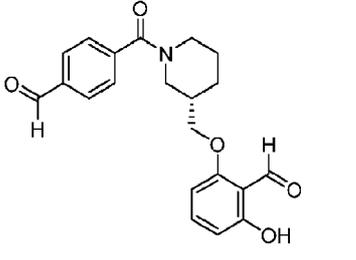
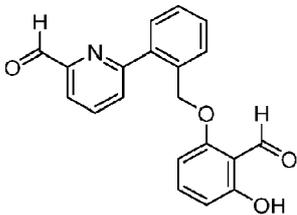
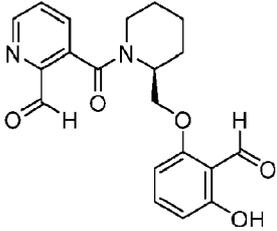
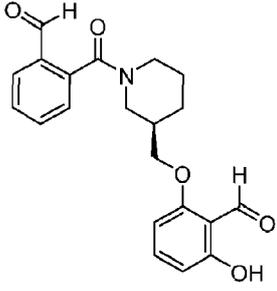
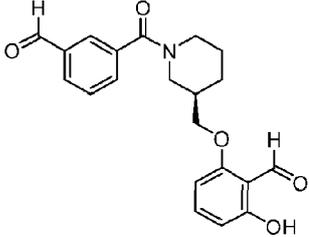
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
1		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-hidroxibenzaldehído
2		2-[(2S)-1-(2-formilbenzoil)piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
3		2-etoxi-6-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolin-4-carbonil]benzaldehído

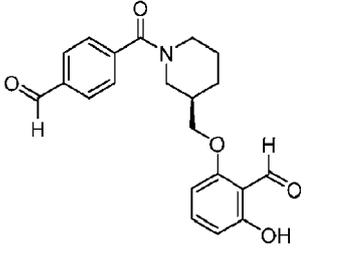
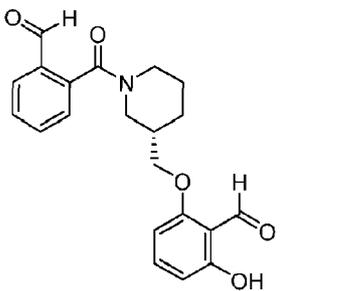
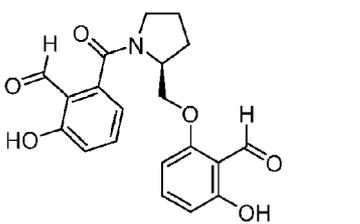
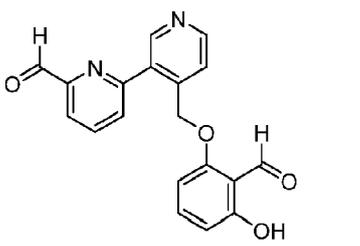
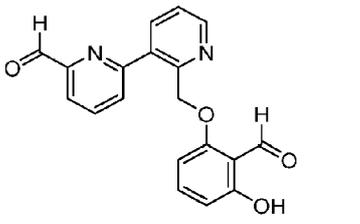
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
4		(S)-2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído
5		2-{{(2S)-1-(3-formilfenil)-5-oxopirrolidin-2-il}metoxi}-6-hidroxibenzaldehído
6		3-{3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piridin-2-il}-4-metoxibenzaldehído
7		3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-2'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-5'-carbaldehído
8		3-{3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piridin-2-il}benzaldehído

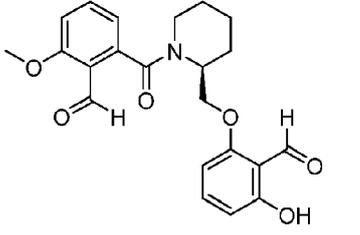
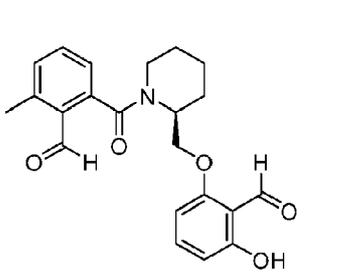
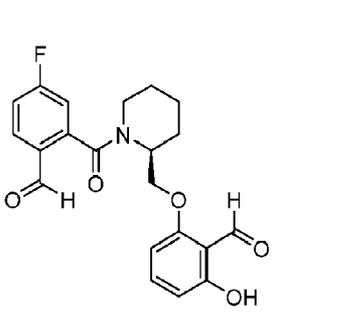
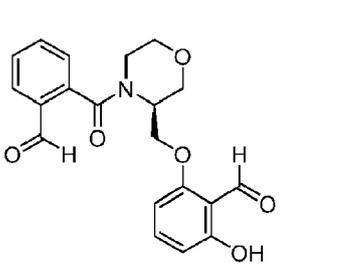
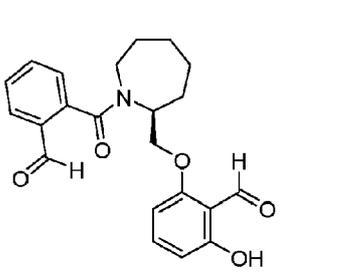
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
9		3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-[2,4'-bipiridin]-2'-carbaldehído
10		3'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-[2,2'-bipiridin]-6-carbaldehído
11		4-{3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piridin-2-il}furan-2-carbaldehído
12		4-{3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piridin-2-il}-1,3-tiazol-2-carbaldehído
13		2-[(2S)-1-(4-formilbenzoil)piperidin-2-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído

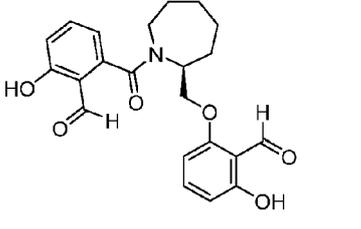
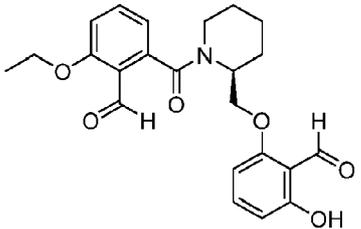
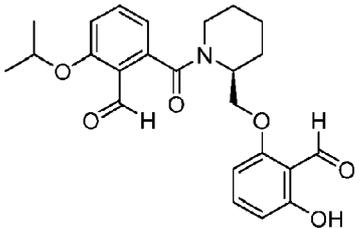
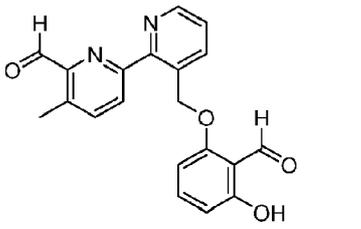
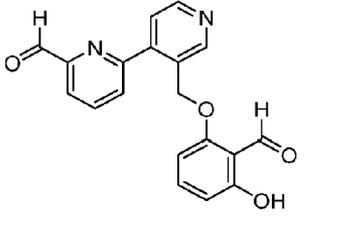
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
14		5-(3-((2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil)piridin-2-il)oxazol-2-carbaldehído
15		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-4-metoxibenzaldehído
16		4-cloro-2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído
17		2-[(2R)-1-(2-formilbenzoil)piperidin-2-il]metoxi-6-hidroxi-benzaldehído
18		4-{2-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil]fenil}furan-2-carbaldehído

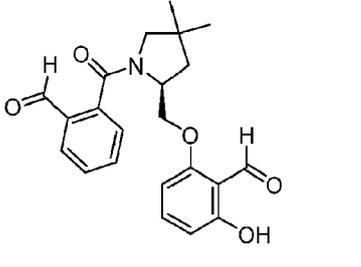
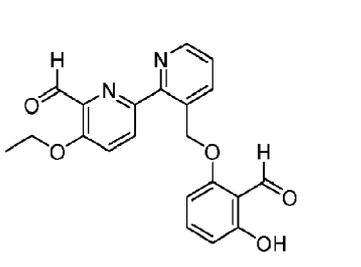
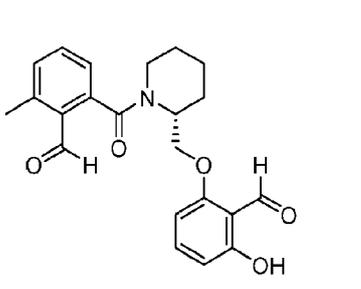
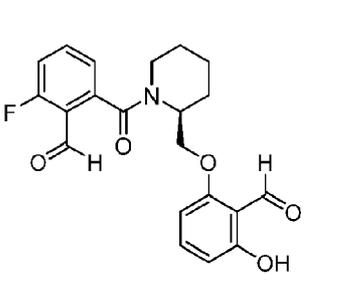
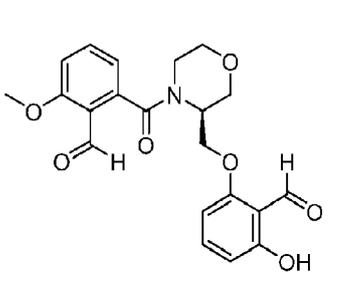
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
19		3'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-5-hidroxi-[2,2'-bipiridin]-6-carbaldehído
20		2-[[2S]-1-(2-formilbenzoil)pirrolidin-2-il]metoxi}-6-hidroxi-benzaldehído
21		2-[[2S]-1-(2-formilfenil)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi}-6-hidroxi-benzaldehído
22		2-[[3S]-1-(3-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi}-6-hidroxi-benzaldehído
23		2-[[3S]-1-(4-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi}-6-hidroxi-benzaldehído

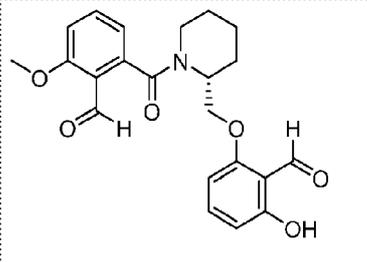
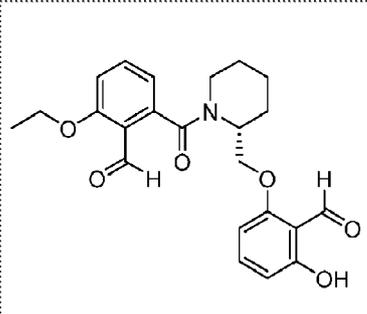
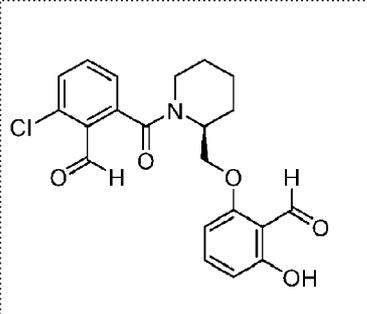
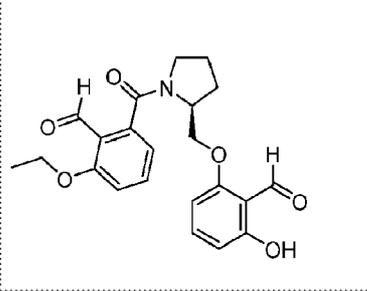
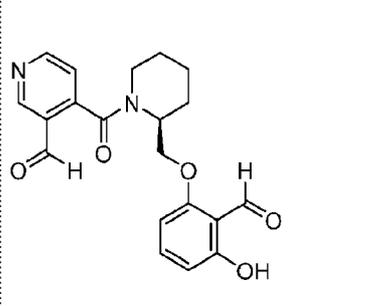
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
24		6-{2-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxy)metil]fenil}piridin-2-carbaldehído
25		3-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxy)metil]piperidin-1-carbonil]piridin-2-carbaldehído
26		2-[(3R)-1-(2-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi}-6-hidroxi-benzaldehído
27		2-[(3R)-1-(3-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi}-6-hidroxi-benzaldehído
28		2-[(3R)-1-(4-formilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi}-6-hidroxi-benzaldehído

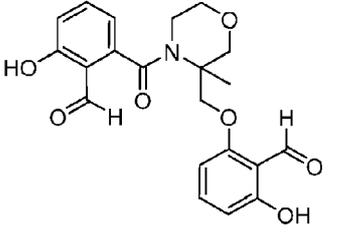
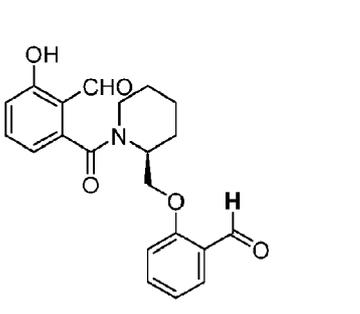
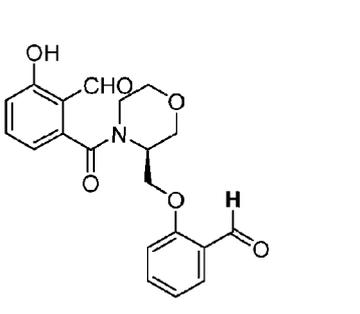
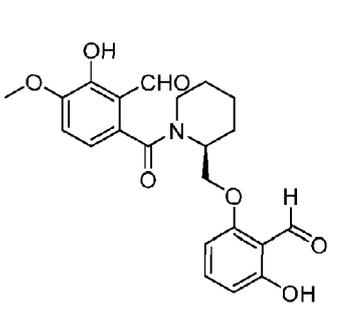
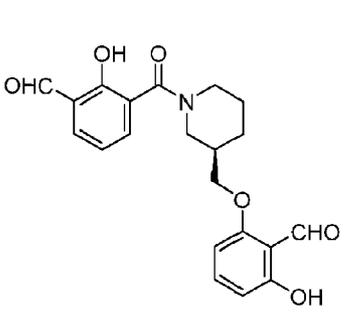
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
29		2-[[[(3S)-1-(2-formilbenzoyl)piperidin-3-yl]metoxy]-6-hidroxi-benzaldehído
30		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]-6-hidroxi-benzaldehído
31		4'-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil]-[2,3'-bipiridin]-6-carbaldehído
32		2'-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil]-[2,3'-bipiridin]-6-carbaldehído
33		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-metoxi-benzaldehído

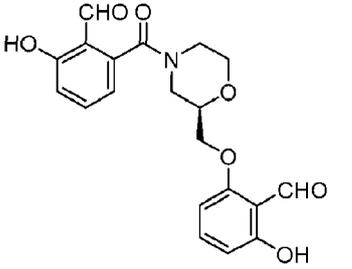
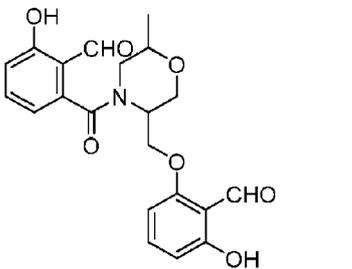
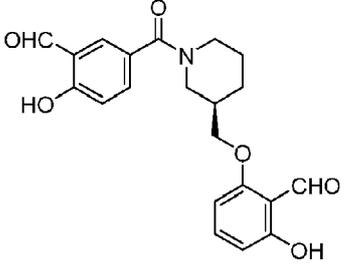
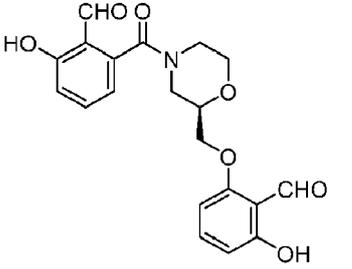
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
34		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-metilbenzaldehído
35		4-fluoro-2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído
36		2-[[1-(2-formilbenzoi)morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
37		2-[[1-(2-formilbenzoi)azepan-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
38		2-{2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]azepan-1-carbonil}-6-hidroxibenzaldehído

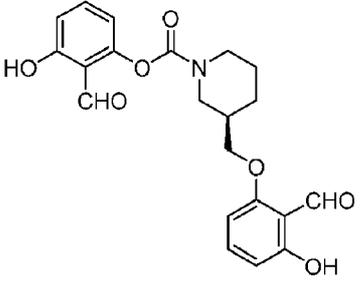
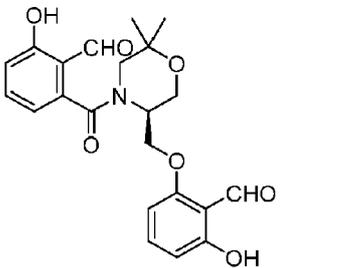
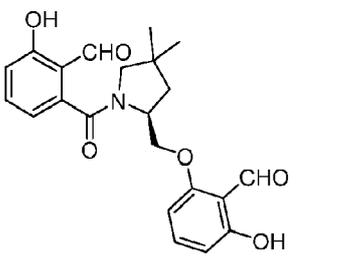
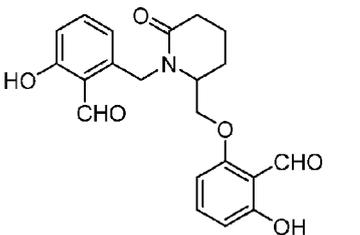
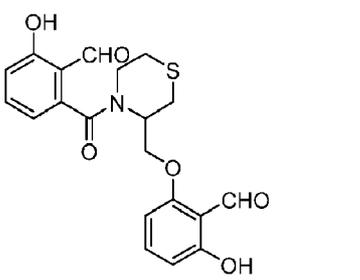
Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
39		2-etoxi-6-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído
40		2-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-(propan-2-iloxi)benzaldehído
41		3'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-5-metil-[2,2'-bipiridin]-6-carbaldehído
42		3'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-[2,4'-bipiridin]-6-carbaldehído
43		2-[[[(2S)-1-(2-formilbenzoi)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído

Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
45		5-etoxi-3'-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]-[2,2'-bipiridin]-6-carbaldehído
46		2-[(2R)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-metilbenzaldehído
47		2-fluoro-6-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído
48		2-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolin-4-carbonil]-6-metoxibenzaldehído
49		2-[(2R)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]-6-metoxibenzaldehído

Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
50		2-etoxi-6-[(2R)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído
51		2-cloro-6-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]benzaldehído
52		2-etoxi-6-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]pirrolidin-1-carbonil]benzaldehído
53		4-[(2S)-2-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]piperidin-1-carbonil]piridin-3-carbaldehído
54		2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-3-metilmorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído

Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
55		(S)-2-(2-((2-formilfenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-6-hidroxi-benzaldehído
56		(S)-2-(3-((2-formilfenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)-6-hidroxi-benzaldehído
57		(S)-6-(2-((2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)-2-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído
58		2-[[[(3R)-1-(3-formil-2-hidroxi-benzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehído

Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
59		2-[[[(2R)-4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)morfolin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
60		2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-6-metilmorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído
61		2-[[[(3R)-1-(3-formil-4-hidroxibenzoil)piperidin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
62		2-[[[(2R)-4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)morfolin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
63		(3R)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carboxilato de 2-formil-3-hidroxifenilo

Número de compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
		
64		2-[[[(3S)-4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-3-metilmorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
65		2-[[[(2S)-1-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído
66		2-((1-(2-formil-3-hidroxibenzoil)-6-oxopiperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído
67 (enantiómero 1)		2-((4-(2-formil-3-hidroxibenzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído

Número de compuesto	de Estructura	Nombre IUPAC
67 (enantiómero 2)		2-((4-(2-formil-3-hidroxi-benzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído

37. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, en el que el compuesto es:

Número de compuesto	de Estructura	Nombre IUPAC
44		5-[[[(2S)-1-(2-formil-3-hidroxi-benzoil)piperidin-2-il]metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carbaldehído

5

38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 39. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos, o una composición farmacéutica de la reivindicación 38 para su uso en un procedimiento para tratar la drepanocitosis en un sujeto que lo necesite.

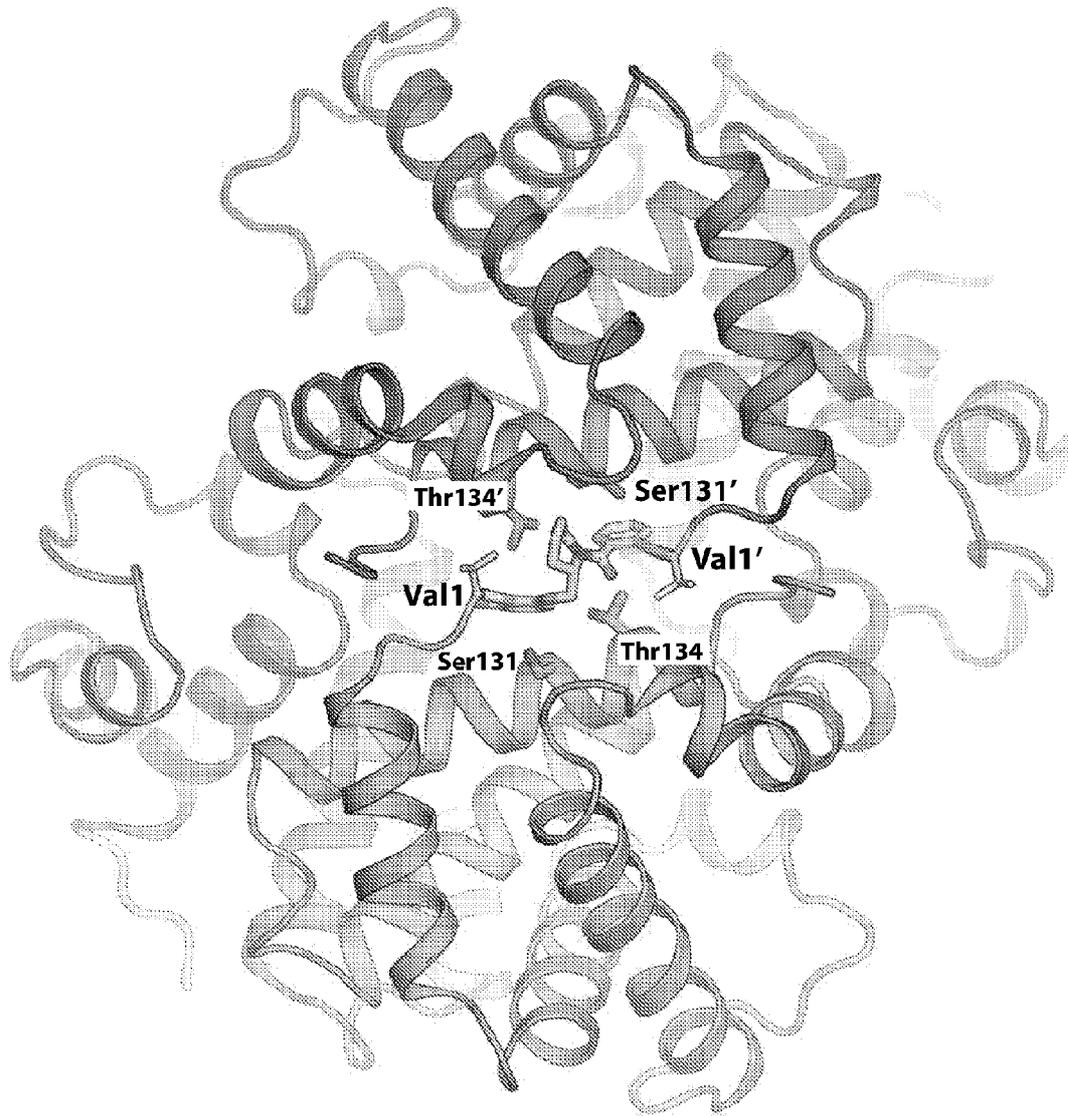


FIG. 1

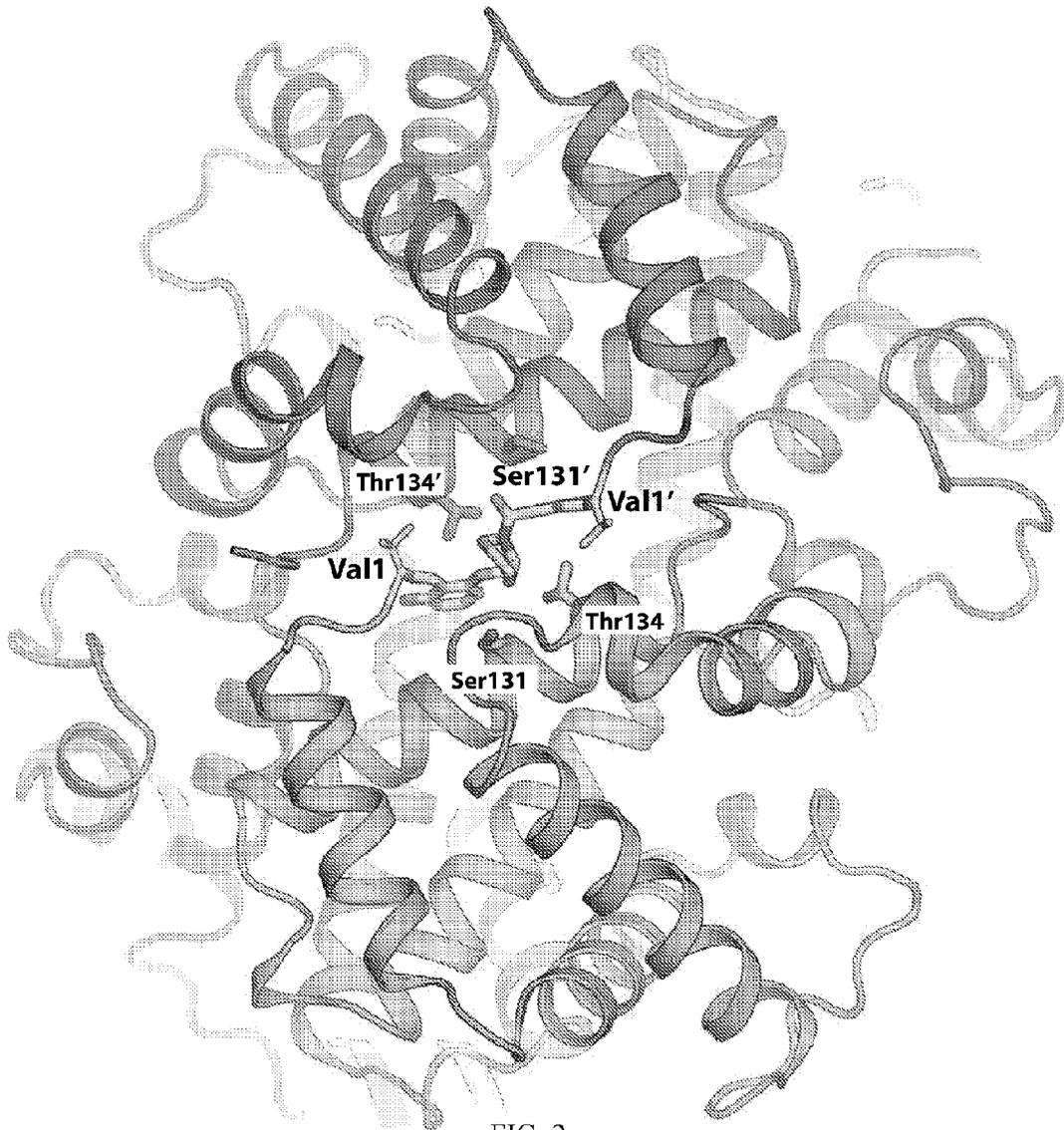


FIG. 2