

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 212**

51 Int. Cl.:

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2021 PCT/EP2021/086437**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2022 WO22129490**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2021 E 21839533 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024 EP 4196127**

54 Título: **Derivados de mononucleótidos de nicotinamida en el tratamiento y la prevención de la enfermedad de células falciformes**

30 Prioridad:

18.12.2020 EP 20215833

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

26.06.2024

73 Titular/es:

**NUVAMID SA (100.0%)
Avenue Reverdii 4/6
1260 Nyon, CH**

72 Inventor/es:

**BERMOND, GUILLAUME;
GARÇON, LAURENT;
CANAULT, MATTHIAS y
CROS, CECILE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 974 212 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

Derivados de mononucleótidos de nicotinamida en el tratamiento y la prevención de la enfermedad de células falciformes

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos derivados de mononucleótidos de nicotinamida para uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de células falciformes.

Antecedentes de la invención

- 10 Un trastorno sanguíneo es una afección que afecta a las células sanguíneas, tales como los glóbulos rojos, los glóbulos blancos o las células circulantes más pequeñas denominadas plaquetas, que son críticas para la formación de coágulos. Los tres tipos de células se forman en la médula ósea, que es el tejido blando en el interior de los huesos. Los glóbulos rojos transportan oxígeno a los órganos y tejidos del cuerpo. Los glóbulos blancos ayudan al cuerpo a combatir infecciones. Las plaquetas ayudan a la sangre a coagular. Los trastornos de las células sanguíneas alteran la formación y función de uno o más de estos tipos de células sanguíneas.

- 15 Entre los trastornos sanguíneos, la enfermedad de células falciformes (ECF), o drepanocitosis, es un grupo de trastornos hereditarios de los glóbulos rojos definidos por una mutación puntual de sentido alterado en la secuencia de la globina beta, que da lugar a que un residuo de ácido glutámico en la posición 6 esté sustituido por una valina. Esta globina mutada, denominada hemoglobina falciforme o hemoglobina S (HbS), se agrega y forma precipitados fibrosos con un nivel de oxígeno bajo, lo que conduce a hemoglobina polimerizada y favorece la falciformación de los glóbulos rojos (GR).

- 20 Las manifestaciones clínicas de la ECF derivan de al menos tres mecanismos fisiopatológicos diferentes: la pérdida de deformabilidad de los GR que conduce a obstrucción vascular e isquemia; una vida útil acortada de los GR que conduce a hemólisis, tanto intravascular como extravascular; una superficie pegajosa de los GR que aumenta la adherencia al endotelio vascular, lo que puede dar como resultado obstrucción vascular y puede contribuir a lesiones vasculares proliferativas. Las crisis de dolor agudo recurrentes, o crisis vasooclusivas (CVO), se consideran entre las manifestaciones más comunes de la ECF. Se cree que las CVO se producen cuando se obstruye el flujo sanguíneo, normalmente al nivel de los vasos sanguíneos pequeños, lo que da como resultado lesión isquémica y dolor.

- 30 Con el tiempo, los pacientes también presentarán complicaciones agudas y crónicas importantes. Las complicaciones agudas incluyen infecciones graves, tales como meningitis, osteomielitis y sepsis, y complicaciones no infecciosas, tales como accidente cerebrovascular, necrosis renal y priapismo. El síndrome torácico agudo es una complicación potencialmente mortal que puede implicar dolor torácico y disnea, entre otros síntomas; algunos episodios de síndrome torácico agudo son desencadenados por una infección. Las complicaciones crónicas pueden surgir en múltiples órganos e incluyen deterioro neurocognitivo, lesión renal crónica, pubertad tardía, necrosis avascular, retinopatía, hipertensión pulmonar, úlceras cutáneas y dolor crónico. Los individuos con ECF se enfrentan a dificultades continuas y que evolucionan de por vida como resultado de su enfermedad.

- 35 La ECF afecta a más de 5 millones de sujetos en el mundo, siendo la enfermedad genética más común en Francia. A pesar de los recientes avances en el campo, la terapia para pacientes con ECF se limita al tratamiento sintomático del dolor, la suplementación de oxígeno, los antibióticos, las transfusiones de GR y la hidroxiurea. No obstante, la transfusión de sangre sigue siendo la terapia más aplicada para tratar a pacientes que padecen ECF.

- 40 Se han desarrollado estrategias alternativas, tales como el trasplante de médula ósea y la genoterapia, pero todavía están asociadas a toxicidad y solo se consideran en caso de vasculopatía cerebral. Además, estas estrategias aún no son factibles en la mayoría de países donde la incidencia de la enfermedad es elevada.

- 45 El estrés oxidativo contribuye a la compleja fisiopatología de la enfermedad de células falciformes. El dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD⁺) es un cofactor de oxidación-reducción (redox) ubicuo en los glóbulos rojos. El NAD⁺ y su forma reducida, NADH, juegan papeles importantes en el mantenimiento del equilibrio redox. Los glóbulos rojos falciformes tienen una relación redox ([NADH]:NAD⁺ + NADH]) más baja que los glóbulos rojos normales.

- 50 El aminoácido L-glutamina (nombre adoptado en Estados Unidos, glutamina) es necesario para sintetizar NAD. La absorción de L-glutamina es varias veces mayor en los glóbulos rojos falciformes que en los glóbulos rojos normales, principalmente para aumentar el nivel de NAD intracelular total. Se ha demostrado que la administración oral de L-glutamina de grado farmacéutico eleva la relación redox del NAD en las células falciformes y se ha asociado a mejora clínica notificada por los pacientes.

- 55 Un ensayo de fase 3 de L-glutamina en la ECF demostró que la mediana del número de crisis de dolor durante 48 semanas era inferior entre los pacientes que recibían L-glutamina. Sobre la base de los resultados de este ensayo de fase 3, la FDA concedió la autorización de la L-glutamina de grado farmacéutico (Endari, Emmaus Medical) como medicamento sujeto a prescripción médica para reducir la tasa de complicaciones agudas de la enfermedad de células falciformes en adultos y niños de 5 años o más. La FDA ha autorizado recientemente otros protocolos para tratar la

ECF o reducir las complicaciones asociadas a la ECF: voxelotor (Oxbryta™), que inhibe la polimerización de HbS favoreciendo la unión de oxígeno a la hemoglobina, ha sido autorizado para tratar la ECF en adultos y niños de 12 años o más; y crizanlizumab (Adakveo™), un anticuerpo monoclonal terapéutico que reduce el fenómeno de agregación celular durante las CVO inhibiendo la P-selectina, una molécula de adhesión celular, ha sido autorizado en adultos y niños de 16 años o más.

Sin embargo, aunque los tratamientos actuales han aumentado enormemente la esperanza de vida de los pacientes afectados, todavía están limitados, ya que la eficacia de estos fármacos varía en función del paciente y de la manifestación clínica observada. Además, deben realizarse estudios adicionales para evaluar si el efecto beneficioso observado sobre las complicaciones de la ECF se conserva a lo largo de los años. El documento WO2006/105440 da a conocer compuestos similares para tratar o prevenir un trastorno de la coagulación sanguínea en un sujeto, tal como enfermedad de células falciformes.

El documento WO2007/008548 da a conocer compuestos activadores de las sirtuínas, con una estructura de isonicotinamida, y su uso para tratar trastornos de la coagulación sanguínea.

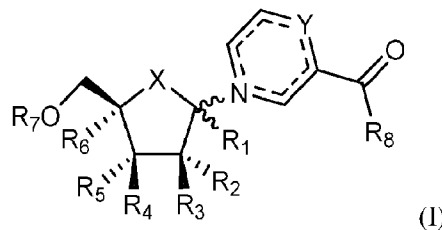
Por lo tanto, la investigación de nuevas dianas terapéuticas para tratar la ECF y las complicaciones asociadas a la ECF es de gran importancia.

La finalidad de la presente invención es, por tanto, proporcionar un tratamiento profiláctico y/o terapéutico seguro de un trastorno de los glóbulos rojos, a saber, de la enfermedad de células falciformes, proporcionando un mononucleótido de nicotinamida o derivados del mismo, según las reivindicaciones, para uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de células falciformes.

El solicitante encontró, sorprendentemente, que los derivados de mononucleótidos de nicotinamida según la presente invención son potentes agentes para tratar y/o prevenir un trastorno de los glóbulos rojos, a saber, la enfermedad de células falciformes, y/o las complicaciones asociadas a dicho trastorno de los glóbulos rojos, a saber, la enfermedad de células falciformes, y se toleran bien.

Compendio

La presente invención se refiere, por tanto, a un compuesto de Fórmula (I),



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde:

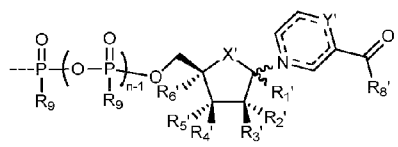
X se selecciona de entre O, CH₂, S, Se, CHF, CF₂ y C=CH₂;

R₁ se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C₁-C₈), tioalquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₁-C₈) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈);

R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₂), tioalquilo (C₁-C₁₂), heteroalquilo (C₁-C₁₂), haloalquilo (C₁-C₁₂) y OR; en donde R se selecciona de entre H, alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)NH-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)O-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)-arilo (C₁-C₁₂)-arilo (C₅-C₁₂), -C(O)NH-alquil (C₁-C₁₂)-arilo (C₅-C₁₂), -C(O)O-alquil (C₁-C₁₂)-arilo (C₅-C₁₂) y -C(O)CHR_{AA}NH₂; en donde R_{AA} es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico;

R₆ se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C₁-C₈), tioalquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₁-C₈) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈);

R₇ se selecciona de entre P(O)R₉R₁₀, P(S)R₉R₁₀ y



en donde:

R₉ y **R₁₀** se seleccionan independientemente de entre OH, OR₁₁, NR₁₃R₁₄, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₅-C₁₂), aril (C₅-C₁₂)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-arilo (C₅-C₁₂), heteroalquilo (C₁-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo (C₅-C₁₂) y NHCR_αR_αC(O)OR₁₂; en donde:

- 5 - **R₁₁** se selecciona de entre alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₅-C₁₂), alquil (C₁-C₁₀)-arilo (C₅-C₁₂), arilo (C₅-C₁₂) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), -(CH₂)_mC(O)-alquilo (C₁-C₁₅), -(CH₂)_mOC(O)-alquilo (C₁-C₁₅), -(CH₂)_mOC(O)O-alquilo (C₁-C₁₅), -(CH₂)_mSC(O)-alquilo (C₁-C₁₅), -(CH₂)_mC(O)O-alquilo (C₁-C₁₅), -(CH₂)_mC(O)O-alquil (C₁-C₁₅)-arilo (C₅-C₁₂); en donde m es un número entero seleccionado de entre 1 a 8; y -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂; y un contraión interno o externo;
- 10 - **R₁₂** se selecciona de entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), haloalquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₅-C₁₂), alquil (C₁-C₄)-arilo (C₅-C₁₂) y heteroarilo (C₅-C₁₂); en donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de entre halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y ciano;
- **R₁₃** y **R₁₄** se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈) y alquil (C₁-C₈)-arilo (C₅-C₁₂); y
- 15 - **R_α** y **R_{α'}** se seleccionan independientemente de entre un hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₁₀), alquino (C₂-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), tioalquilo (C₁-C₁₀), hidroxialquilo (C₁-C₁₀), alquil (C₁-C₁₀)-arilo (C₅-C₁₂), arilo (C₅-C₁₂), -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo y una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico o no proteínogénico; en donde dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, nitro y ciano; o
- 20 **R₉** y **R₁₀**, junto con el átomo de fósforo al que están fijados, forman un anillo de 6 miembros, en donde -R₉-R₁₀-representa -O-CH₂-CH₂-CHR-O-; en donde R se selecciona de entre hidrógeno, arilo (C₅-C₆) y heteroarilo (C₅-C₆); en donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de entre halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y ciano;

X' se selecciona de entre O, CH₂, S, Se, CHF, CF₂ y C=CH₂;

- 25 **R_{1'}** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C₁-C₈), tioalquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₁-C₈) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈);

- 30 **R_{2'}**, **R_{3'}**, **R_{4'}** y **R_{5'}** se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₂), tioalquilo (C₁-C₁₂), heteroalquilo (C₁-C₁₂), haloalquilo (C₁-C₁₂) y OR; en donde R se selecciona de entre H, alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)NH-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)O-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)-arilo (C₁-C₁₂), -C(O)-alquil (C₁-C₁₂)-arilo (C₅-C₁₂), -C(O)NH-alquil (C₁-C₁₂)-arilo (C₅-C₁₂), -C(O)O-alquil (C₁-C₁₂)-arilo C₅-C₁₂ y -C(O)CHRAA₂NH₂; en donde R_{AA} es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico;

R_{6'} se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C₁-C₈), tioalquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₁-C₈) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈);

- 35 **R_{8'}** se selecciona de entre H, OR, NR₁₅R₁₆, NH-NHR₁₅, SH, CN, N₃ y halógeno; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈), y R_{15'} y R_{16'} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-arilo (C₅-C₁₂) y -CHRAA'CO₂H, en donde R_{AA'} es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico o no proteínogénico;

Y' se selecciona de entre CH, CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂ y CCH₃;

n es un número entero seleccionado de entre 1 a 3;

- 40 - - - representa el punto de fijación;

— — — representa un enlace sencillo o doble, según **Y'**; y

~ ~ ~ representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de **R_{1'}**;

- 45 **R₈** se selecciona de entre H, OR, NR₁₅R₁₆, NH-NHR₁₅, SH, CN, N₃ y halógeno; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈), y R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-arilo (C₅-C₁₂) y -CHRAA'CO₂H, en donde R_{AA} es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico o no proteínogénico;

Y se selecciona de entre CH, CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂ y CCH₃;

- - - representa un enlace sencillo o doble, según **Y**; y

~ ~ ~ representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de **R₁**;

para uso en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes.

Según una realización, **X** representa un oxígeno.

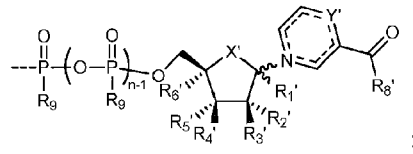
Según una realización, **R₁** y **R₆** son idénticos y representan hidrógeno.

Según una realización, **R₃** y **R₄** son idénticos y representan hidrógeno.

5 Según una realización, **R₂** y **R₅** son idénticos y representan OH.

Según una realización, **Y** se selecciona de entre CH y CH₂.

Según una realización, en donde **R₇** se selecciona de entre P(O)R₉R₁₀ o



en donde **R₉** y **R₁₀** son como se han descrito anteriormente, y en donde:

10 **X'** es un oxígeno;

R₁' y **R₆'** representan, cada uno, un hidrógeno;

R₂', **R₃'**, **R₄'** y **R₅'** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y OH;

R₈' es NH₂;

Y' se selecciona de entre CH y CH₂,

15 **n** es igual a 2;

--- representa el punto de fijación;

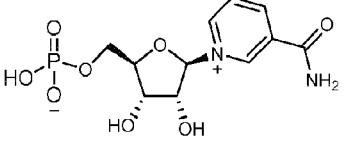
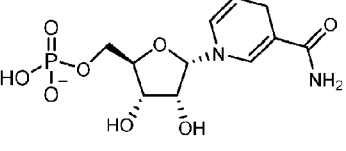
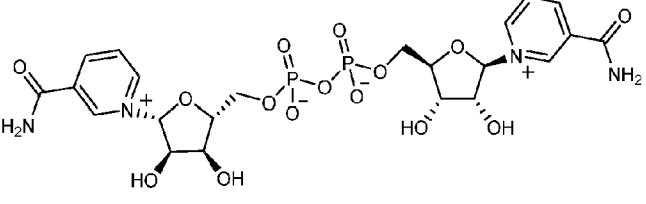
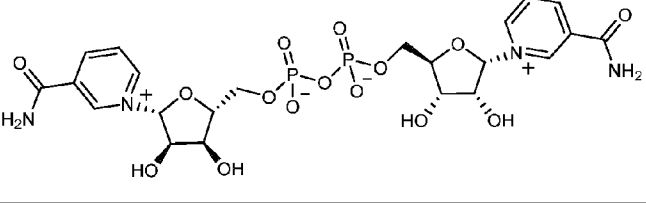
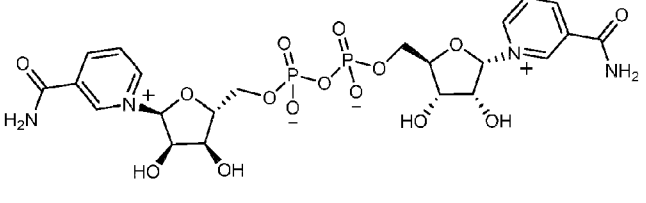
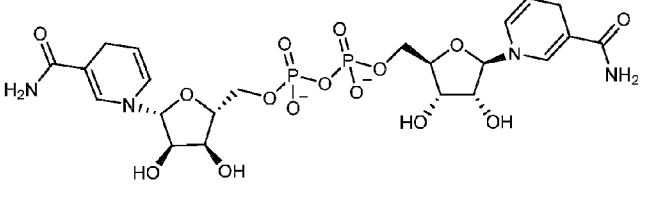
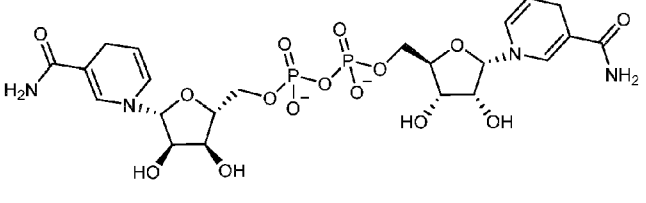
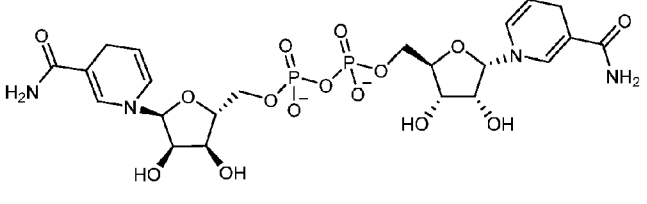
== representa un enlace sencillo o doble, en función de **Y'**; y

~~~~ representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de **R<sub>1</sub>'**.

Según una realización, **R<sub>8</sub>** es NH<sub>2</sub>.

20 Según una realización, el compuesto según la presente invención se selecciona de entre:

| Compuestos (anómeros) | Estructura |
|-----------------------|------------|
| 001 (beta)            |            |
| 002 (alfa)            |            |
| 003 (beta)            |            |

| Compuestos (anómeros) | Estructura                                                                           |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 001 (beta)            |    |
| 004 (alfa)            |    |
| 009 (beta, beta)      |    |
| 010 (beta, alfa)      |   |
| 011 (alfa, alfa)      |  |
| 012 (beta, beta)      |  |
| 013 (beta, alfa)      |  |
| 014 (alfa, alfa)      |  |

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según una realización, el compuesto según la presente invención se selecciona de entre los compuestos **001**, **002**, **009**, **010** y **011**.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes, que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 Según una realización, la composición farmacéutica para uso según la presente invención comprende, además del al menos un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la presente memoria, al menos otro ingrediente activo seleccionado de entre, pero no limitado a, un extracto natural; analgésicos opioides o no opioides; AINE; antidepresivos; anticonvulsivos; antibióticos; antioxidante, tal como CoQ10 y PQQ (pirroloquinolina quinona); hidroxíurea, L-glutamina, quinurenina, ácido quinurénico, triptófano, voxelotor y crizanlizumab.

### Definiciones

- 10 Las definiciones y explicaciones que figuran a continuación son para los términos, como se usan en la totalidad de la presente solicitud, lo que incluye tanto la memoria descriptiva como las reivindicaciones.

Cuando se describen los compuestos de la presente invención, los términos usados deben interpretarse de conformidad con las definiciones siguientes, a menos que se indique de otro modo.

- 15 A menos que se indique de otro modo, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen explícitamente en la presente memoria se logra nombrando la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión, seguida de la porción terminal de la funcionalidad. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilo" se refiere al grupo -(aril)-(alquilo).

En la presente invención, los términos siguientes tienen los significados siguientes.

- 20 El término "**alquilo**", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de hidrocarbilo de Fórmula  $C_nH_{2n+1}$  en donde n es un número mayor o igual a 1. Generalmente, los grupos alquilo de la presente invención comprenden de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y t-butilo, pentilo y sus isómeros (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo), hexilo y sus isómeros (por ejemplo, n-hexilo, isohexilo), heptilo y sus isómeros (por ejemplo, n-heptilo, isoheptilo), octilo y sus isómeros (por ejemplo, n-octilo, isooctilo), nonilo y sus isómeros (por ejemplo, n-nonilo, isononilo), decilo y sus isómeros (por ejemplo, n-decilo, isodecilo), undecilo y sus isómeros, dodecilo y sus isómeros. Los grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Los alquilos ramificados saturados incluyen, sin estar limitados a, i-propilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, i-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo.

- 35 Alquilo (Cx-Cy) se refiere a grupos alquilo que comprenden de x a y átomos de carbono.

Cuando se usa el sufijo "**eno**" ("**alquileno**") en combinación con un grupo alquilo, esto está destinado a significar el grupo alquilo, como se define en la presente memoria, que tiene dos enlaces sencillos como puntos de fijación a otros grupos. El término "alquileno" incluye metileno, etileno, metilmetileno, propileno, etiltileno y 1,2-dimetiltileno.

- 40 El término "**alquenilo**", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal o ramificado, que comprende uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Los grupos alquenilo adecuados comprenden entre 2 y 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 2 y 8 átomos de carbono, todavía más preferiblemente entre 2 y 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo son etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y sus isómeros, 2-hexenilo y sus isómeros, 2,4-pentadienilo y similares.

- 45 El término "**alquinilo**", como se emplea en la presente memoria, se refiere a una clase de grupos hidrocarbilo insaturados monovalentes, en donde la insaturación proviene de la presencia de uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los grupos alquinilo tienen habitualmente, y preferiblemente, el mismo número de átomos de carbono, como se ha descrito anteriormente en relación con los grupos alquenilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo son etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y sus isómeros, 2-hexinilo y sus isómeros, y similares.

- 50 El término "**alcoxi**", como se emplea en la presente memoria, se refiere a cualquier grupo -O-alquilo, en donde alquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos alcoxi adecuados incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi y n-pentoxi.

El término "**aminoácido**", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un ácido carboxílico alfa-aminado, es decir, una molécula que comprende un grupo funcional ácido carboxílico y un grupo funcional amina en la posición alfa del grupo ácido carboxílico, por ejemplo, un aminoácido proteinogénico o un aminoácido no proteinogénico.

El término “**arilo**”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un único anillo (es decir, fenilo) o múltiples anillos aromáticos fusionados juntos (por ejemplo, naftilo) o enlazados covalentemente, que contiene habitualmente de 5 a 12 átomos; preferiblemente de 6 a 10, en donde al menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente de uno a dos anillos adicionales (cualquiera de cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo) fusionados al mismo. Arilo también está destinado a incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenilo, bifenilenilo, 5- o 6-tetralinilo, naftalen-1- o -2-ilo, 4-, 5-, 6 o 7-indenilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-acenaftenilo, 3-, 4- o 5-acenaftenilo, 1- o 2-pentalenilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7- u 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-pirenilo.

El término “**cicloalquilo**”, como se emplea en la presente memoria, es un grupo alquilo, alqueno o alquino cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo monovalente, saturado o insaturado, que tiene 1 o 2 estructuras cíclicas. Cicloalquilo incluye grupos hidrocarbilo monocíclicos o bicíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y, generalmente, según la presente invención, comprenden de 3 a 10, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, todavía más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, siendo ciclopropilo particularmente preferido.

El término “**halo**”, o “**halógeno**”, significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son fluoro y cloro.

El término “**haloalquilo**”, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un halógeno, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de dichos radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares. Haloalquilo ( $C_xC_y$ ) son grupos alquilo que comprenden de x a y átomos de carbono. Los grupos haloalquilo preferidos son difluorometilo y trifluorometilo.

El término “**heteroalquilo**” significa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado de entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. En los grupos heteroalquilo, los heteroátomos están enlazados, a lo largo de la cadena de alquilo, solo a átomos de carbono, es decir, cada heteroátomo está separado de cualquier otro heteroátomo por al menos un átomo de carbono. Sin embargo, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Un heteroalquilo está unido a otro grupo o molécula solo a través de un átomo de carbono, es decir, el átomo de unión no se selecciona de entre los heteroátomos incluidos en el grupo heteroalquilo.

Cuando se sustituye al menos un átomo de carbono de un grupo arilo con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina en la presente memoria **anillo heteroarilo**.

El término “**heteroarilo**”, como se emplea en la presente memoria, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono o sistemas de anillos que contienen de 1 a 2 anillos que están fusionados juntos o enlazados covalentemente, que contienen habitualmente de 5 a 6 átomos; al menos uno de los cuales es aromático, en los que uno o más átomos de carbono de uno o más de estos anillos está sustituido por átomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Dichos anillos pueden estar fusionados a un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes de dicho heteroarilo incluyen: furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo.

Donde al menos un átomo de carbono de un grupo cicloalquilo sustituido con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina en la presente memoria “**heterocicloalquilo**” o “**heterociclilo**”.

Los términos “**heterociclilo**”, “**heterocicloalquilo**” o “**heterociclo**”, como se emplean en la presente memoria, por sí mismos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, totalmente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, monocíclico de 3 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o que contienen un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Cualquiera de los átomos de carbono del grupo heterocíclico puede estar sustituido por oxo (por ejemplo, piperidona, pirrolidinona).



El grupo heterocíclico puede estar fijado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos, donde la valencia lo permita. Los anillos de los heterociclos de múltiples anillos pueden estar fusionados, puenteados y/o unidos a través de uno o más átomos espiro. Los grupos heterocíclicos ejemplares no limitantes incluyen oxetanilo, piperidinilo, azetidino, 2-imidazolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, 5 tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolinilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidroisoquinolin-3-ilo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilsulfóxido, tiomorfolin-4-ilsulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatianilo, 1H-pirrolizinilo, tetrahidro-1,1-dioxotiofenilo, N-formilpiperazinilo y morfolin-4-ilo. 10

El término “**hidroxialquilo**” se refiere a un radical alquilo, que tiene el significado como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por restos -OH.

El término “**tioalquilo**” se refiere a un radical alquilo, que tiene el significado como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con restos -SH.

15 El término “**aminoácido no proteínogénico**”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un aminoácido no codificado de forma natural o que no se encuentra en el código genético de un organismo vivo. Los ejemplos no limitantes de aminoácidos no proteínogénicos son ornitina, citrulina, argininosuccinato, homoserina, homocisteína, ácido cisteína-sulfínico, ácido 2-aminomucónico, ácido  $\delta$ -aminolevulínico,  $\beta$ -alanina, cistationina,  $\gamma$ -aminobutirato, DOPA, 5-hidroxitriptófano, D-serina, ácido iboténico,  $\alpha$ -aminobutirato, 2-aminoisobutirato, D-leucina, D-valina, D-alanina o D-glutamato. 20

El término “**aminoácido proteínogénico**”, como se emplea en la presente memoria, se refiere a un aminoácido que está incorporado en proteínas durante la traducción del ARN mensajero por los ribosomas en los organismos vivos, es decir, alanina (ALA), arginina (ARG), asparagina (ASN), aspartato (ASP), cisteína (CYS), glutamato (ácido glutámico) (GLU), glutamina (GLN), glicina (GLY), histidina (HIS), isoleucina (ILE), leucina (LEU), lisina (LYS), metionina (MET), fenilalanina (PHE), prolina (PRO), pirrolisina (PYL), selenocisteína (SEL), serina (SER), treonina (THR), triptófano (TRP), tirosina (TYR) o valina (VAL). 25

El término “**profármaco**”, como se emplea en la presente memoria, significa los derivados farmacológicamente aceptables de compuestos de Fórmula (I), tales como ésteres cuyo producto de biotransformación in vivo es el fármaco activo. Los profármacos están caracterizados por biodisponibilidad aumentada y se metabolizan fácilmente para producir los compuestos activos in vivo. Los profármacos adecuados para la finalidad de la presente invención incluyen fosforamidatos, HepDirect, (S)-acil-2-tioetilo (SATE), ésteres carboxílicos, en particular, ésteres de alquilo, ésteres de arilo, ésteres de aciloxialquilo y ésteres carboxílicos de dioxoleno; ésteres de ácido ascórbico. 30

El término “**sustituyente**”, o “**sustituido**”, significa que un radical hidrógeno sobre un compuesto o grupo está sustituido por cualquier grupo deseado que es sustancialmente estable en las condiciones de reacción, en una forma desprotegida o cuando está protegido por un grupo protector. Los ejemplos de sustituyentes preferidos incluyen, sin estar limitados a, halógeno (cloro, yodo, bromo o fluro); alquilo; alquenilo; alquinilo, como se han descrito anteriormente; hidroxilo; alcoxi; nitro; tior; tioéter; imina; ciano; amido; fosfonato; fosfina; carboxilo; tiocarbonilo; sulfonilo; sulfonamida; cetona; aldehído; éster; oxígeno (-O); haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo); cicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico, fusionado o no fusionado (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o un heterocicloalquilo, que puede ser monocíclico o policíclico, fusionado o no fusionado (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiazinilo), arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico, fusionado o no fusionado (por ejemplo, fenilo, naftilo, pirrolilo, indolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, acridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo o benzofuranilo); amino (primario, secundario o terciario);  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ;  $\text{CONH}_2$ ;  $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ ;  $\text{NH}_2$ ;  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ;  $\text{OCHF}_2$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{OCF}_3$ ; y dichos restos también pueden estar opcionalmente sustituidos por una estructura o puente de anillos fusionados, por ejemplo  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ . Estos sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre dichos grupos. En determinadas realizaciones, el término “sustituyente”, o el adjetivo “sustituido”, se refiere a un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterocicloalquilo, un arilo, un heteroarilo, un arilalquilo, un heteroarilalquilo, un haloalquilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ ,  $-\text{NR}_{19}\text{C}(\text{O})\text{R}_{20}$ , un halo,  $-\text{OR}_{19}$ , ciano, nitro, un haloalcoxi,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{19}$ ,  $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ ,  $-\text{SR}_{19}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{19}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{19}$ ,  $-\text{NR}_{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ ,  $-\text{NR}_{19}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{20}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{19}$ ,  $-\text{NR}_{19}\text{S}(\text{O})\text{R}_{20}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})\text{R}_{20}$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$ ,  $-\text{O}$ ,  $-\text{S}$  y  $-\text{N-R}_{19}$ , en donde r es 1 o 2;  $\text{R}_{17}$  y  $\text{R}_{18}$ , para cada aparición, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un arilalquilo opcionalmente sustituido o un heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o  $\text{R}_{17}$  y  $\text{R}_{18}$ , tomados junto con el nitrógeno al que están fijados, es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y  $\text{R}_{19}$  y  $\text{R}_{20}$ , para cada aparición, son independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un arilalquilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilalquilo 60

opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, el término "sustituyente", o el adjetivo "sustituido", se refiere a un grupo solubilizante.

Los enlaces de un carbono asimétrico se pueden representar en la presente memoria usando un triángulo macizo (—), un triángulo con rayas (▤) o una línea en zigzag (⌘).

5 El término "**ingrediente activo**" se refiere a una molécula o una sustancia cuya administración a un sujeto ralentiza o detiene la progresión, el agravamiento o el deterioro de uno o más síntomas de una enfermedad o afección; alivia los síntomas de una enfermedad o afección; cura una enfermedad o afección. Según una realización, el ingrediente terapéutico es una molécula pequeña, ya sea natural o sintética. Según otra realización, el ingrediente terapéutico es una molécula biológica, tal como, por ejemplo, un oligonucleótido, un ARNip, un miARN, un fragmento de ADN, un aptámero, un anticuerpo y similares.

10 El término "**administración**", o una variante del mismo (por ejemplo, "**administrar**"), significa proporcionar el agente activo o ingrediente activo, solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al paciente al que la/cuya afección, síntoma o enfermedad se va a tratar.

15 El término "**fármaco**" se refiere a cualquier sustancia que provoca un cambio en la fisiología o psicología de un sujeto cuando se administra al sujeto. En el contexto de la presente invención, "fármaco" abarca tanto fármacos para uso médica ("medicamento" o "**ingrediente activo**") como fármacos para uso no médica, por ejemplo, estupefacientes (por ejemplo, drogas psicoactivas).

Por "**farmacéuticamente aceptable**" se entiende que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no son perjudiciales para el paciente.

20 Los términos "**excipiente farmacéuticamente aceptable**", "**portador farmacéuticamente aceptable**" o "**vehículo farmacéutico**" se refieren a un medio o portador inerte, usado como disolvente o diluyente, en el que se formula y/o administra el ingrediente farmacéuticamente activo, y que no produce una reacción adversa, alérgica o de otro tipo cuando se administra a un animal, preferiblemente a un ser humano. Esto incluye todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, retardadores de la absorción y otros ingredientes similares. Para la administración en seres humanos, los preparados deben cumplir las normas de esterilidad, seguridad general y pureza, como exigen las agencias reguladoras, tales como la FDA o la EMA. A efectos de la presente invención, el término "**excipiente farmacéuticamente aceptable**" incluye todos los excipientes farmacéuticamente aceptables, así como todos los portadores, diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

30 El término "**sales farmacéuticamente aceptables**" incluye las sales de adición de ácidos y bases. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales atóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro o yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

40 Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales atóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, diolamina, etanolamina, glicina, 4-(2-hidroxi-etil)morfolina, lisina, magnesio, meglumina, morfolina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante uno o más de estos métodos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con el ácido deseado;
- 45 (ii) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (I) con la base deseada;
- (iii) eliminando un grupo protector lábil frente a ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de Fórmula (I) o realizando una apertura de anillo en un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido deseado; y/o
- 50 (iv) convirtiendo una sal del compuesto de Fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Todas estas reacciones se llevan a cabo habitualmente en solución. La sal puede precipitar desde la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizada hasta casi no ionizada.

Aunque, generalmente, en lo que respecta a las sales de los compuestos de la presente invención, se prefieren sales farmacéuticamente aceptables, cabe señalar que la presente invención, en su sentido más amplio, también incluye sales no farmacéuticamente aceptables, que se pueden usar, por ejemplo, en el aislamiento y/o la purificación de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, las sales formadas con ácidos o bases ópticamente activos pueden usarse para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de isómeros ópticamente activos de los compuestos de Fórmula (I).

El término “**solvato**” se emplea en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la presente invención y que contiene cantidades estequiométricas o subestekiométricas de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol. El término “**hidrato**” se refiere a un solvato cuando dicho disolvente es agua.

El término “**ser humano**” se refiere a un sujeto de ambos sexos y en cualquier etapa de desarrollo (es decir, neonato, lactante, joven, adolescente, adulto).

El término “**sujeto**” se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano. Según la presente invención, un sujeto es un mamífero, preferiblemente un ser humano, que padece un trastorno de los glóbulos rojos y/o una o más complicaciones asociadas a un trastorno de los glóbulos rojos, especialmente enfermedad de células falciformes y/o complicaciones asociadas a la enfermedad de células falciformes. En una realización, el sujeto es un “**paciente**”, es decir, un mamífero, preferiblemente un ser humano, que/el cual está esperando la recepción de asistencia médica, o está recibiendo asistencia médica, o ha sido/es/será objeto de un procedimiento médico o está sometido a seguimiento para detectar el desarrollo de un trastorno de los glóbulos rojos y/o una o más complicaciones asociadas a un trastorno de los glóbulos rojos, especialmente enfermedad de células falciformes y/o una o más complicaciones asociadas a la enfermedad de células falciformes.

El término “**cantidad terapéuticamente eficaz**” (o simplemente una “**cantidad eficaz**”), como se emplea en la presente memoria, significa la cantidad de agente activo o ingrediente activo que tiene como objetivo, sin provocar efectos secundarios negativos o adversos significativos al sujeto con necesidad de tratamiento, prevenir, reducir, aliviar o ralentizar (disminuir) uno o más de los síntomas de un trastorno de los glóbulos rojos y/o de las complicaciones asociadas a un trastorno de los glóbulos rojos, especialmente enfermedad de células falciformes y/o complicaciones asociadas a la enfermedad de células falciformes.

Los términos “**tratar**”, “**tratando**” o “**tratamiento**”, como se emplean en la presente memoria, se refieren a un tratamiento terapéutico, a un tratamiento profiláctico (o preventivo), o tanto a un tratamiento terapéutico como a un tratamiento profiláctico (o preventivo), en donde el objetivo es prevenir, reducir, aliviar y/o ralentizar (disminuir) uno o más de los síntomas de un trastorno de los glóbulos rojos y/o de las complicaciones asociadas a un trastorno de los glóbulos rojos, especialmente enfermedad de células falciformes y/o las complicaciones asociadas a la enfermedad de células falciformes, en un sujeto con necesidad de lo mismo. En una realización, “tratar”, o “tratamiento”, se refiere a un tratamiento terapéutico. En otra realización, “tratar”, o “tratamiento”, se refiere a un tratamiento profiláctico o preventivo. En todavía otra realización, “tratar”, o “tratamiento”, se refiere tanto a un tratamiento profiláctico (o preventivo) como a un tratamiento terapéutico.

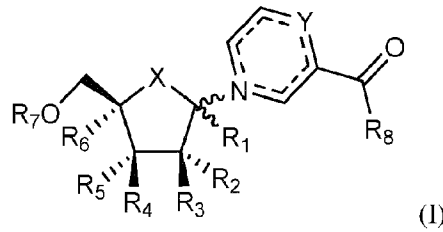
El término “**complicaciones asociadas a la enfermedad de células falciformes**” incluye, pero no se limita a, síndrome torácico agudo, crisis de dolor agudo, dolor crónico, crecimiento y pubertad tardíos, necrosis avascular, problemas oculares, tales como retinopatía, cálculos biliares, problemas cardíacos, que incluyen cardiopatía coronaria e hipertensión pulmonar, infecciones, tales como meningitis, osteomielitis y sepsis; problemas articulares, problemas renales, úlceras en las piernas, problemas hepáticos, problemas en el embarazo, priapismo, anemia grave, accidente cerebrovascular, necrosis renal o lesión cerebral asintomática. Las complicaciones asociadas a la enfermedad de células falciformes implican generalmente un empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos signos, síntomas o cambios patológicos, que pueden diseminarse por todo el cuerpo y afectar a otros órganos, y pueden conducir al desarrollo de nuevas enfermedades como resultado de una enfermedad existente. También pueden producirse complicaciones como resultado de diversos tratamientos.

### **Descripción detallada**

La presente invención se refiere, por tanto, a la uso de derivados de mononucleótidos de nicotinamida, como se reivindican, para el tratamiento de un trastorno de los glóbulos rojos según las reivindicaciones, a saber, enfermedad de células falciformes.

### **Derivados de mononucleótidos de nicotinamida**

En una realización, el derivado de mononucleótidos de nicotinamida usado en la presente invención es un compuesto de Fórmula (I)



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde:

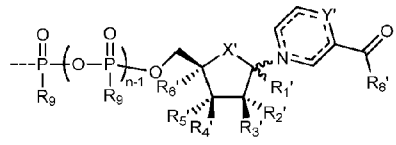
**X** se selecciona de entre O, CH<sub>2</sub>, S, Se, CHF, CF<sub>2</sub> y C=CH<sub>2</sub>;

5 **R<sub>1</sub>** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

10 **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>**, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)-arilo, -C(O)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)NH-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) y -C(O)CHR<sub>AA</sub>NH<sub>2</sub>; en donde R<sub>AA</sub> es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteinogénico;

**R<sub>6</sub>** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

**R<sub>7</sub>** se selecciona de entre H, P(O)R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, P(S)R<sub>9</sub>R<sub>10</sub> y



15 en donde:

**R<sub>9</sub>** y **R<sub>10</sub>** se seleccionan independientemente de entre OH, OR<sub>11</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aril (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) y NHCR<sub>α</sub>R<sub>α</sub>C(O)OR<sub>12</sub>; en donde:

20 • **R<sub>11</sub>** se selecciona de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) sustituido, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>); en donde m es un número entero seleccionado de entre 1 a 8; y -P(O)(OH)OP(O)(OH)<sub>2</sub>; y un contraión interno o externo;

25 • **R<sub>12</sub>** se selecciona de entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) y heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>); en donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de entre halógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y ciano;

• **R<sub>13</sub>** y **R<sub>14</sub>** se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>); y

30 • **R<sub>α</sub>** y **R<sub>α'</sub>** se seleccionan independientemente de entre un hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo y una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteinogénico o no proteinogénico; en donde dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de entre hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, nitro y ciano; o

35 **R<sub>9</sub>** y **R<sub>10</sub>**, junto con el átomo de fósforo al que están fijados, forman un anillo de 6 miembros, en donde -R<sub>9</sub>-R<sub>10</sub> representa -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CHR-O-; en donde R se selecciona de entre hidrógeno, arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) y heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>); en donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de entre halógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y ciano;

**X'** se selecciona de entre O, CH<sub>2</sub>, S, Se, CHF, CF<sub>2</sub> y C=CH<sub>2</sub>;

40 **R<sub>1'</sub>** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

**R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>** se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), tialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)-arilo, -C(O)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)NH-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) y -C(O)CHR<sub>AA</sub>NH<sub>2</sub>; en donde R<sub>AA</sub> es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico;

**R<sub>6</sub>** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), tialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

**R<sub>8</sub>** se selecciona de entre H, OR, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NH-NHR<sub>15</sub>, SH, CN, N<sub>3</sub> y halógeno; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), y R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) y -CHR<sub>AA</sub>CO<sub>2</sub>H, en donde R<sub>AA</sub> es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico o no proteínogénico;

**Y'** se selecciona de entre CH, CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y CCH<sub>3</sub>;

**n** es un número entero seleccionado de entre 1 a 3;

--- representa el punto de fijación;

— — — representa un enlace sencillo o doble, según **Y'**; y

~~~~~ representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de **R<sub>1</sub>**;

R₈ se selecciona de entre H, OR, NR₁₅R₁₆, NH-NHR₁₅, SH, CN, N₃ y halógeno; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈), y R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-arilo (C₅-C₁₂) y -CHR_{AA}CO₂H, en donde R_{AA} es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico o no proteínogénico;

Y se selecciona de entre CH, CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂ y CCH₃;

— — — representa un enlace sencillo o doble, según **Y**; y

~~~~~ representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de **R<sub>1</sub>**.

En una realización, en la Fórmula (I):

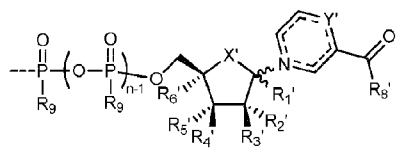
**X** se selecciona de entre O, CH<sub>2</sub>, S, Se, CHF, CF<sub>2</sub> y C=CH<sub>2</sub>;

**R<sub>1</sub>** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), tialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

**R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>** se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), tialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)-arilo, -C(O)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo, -C(O)NH-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) y -C(O)CHR<sub>AA</sub>NH<sub>2</sub>; en donde R<sub>AA</sub> es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico;

**R<sub>6</sub>** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), tialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

**R<sub>7</sub>** se selecciona de entre H, P(O)R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, P(S)R<sub>9</sub>R<sub>10</sub> y



en donde:

**R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub>** se seleccionan independientemente de entre OH, OR<sub>11</sub>, NHR<sub>13</sub>, NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aril (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) y NHCR<sub>α</sub>R<sub>α</sub>C(O)R<sub>12</sub>; en donde:

- **R<sub>11</sub>** se selecciona de entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) sustituido, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OC(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SC(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)O-

alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)arilo; en donde m es un número entero seleccionado de entre 1 a 8; y -P(O)(OH)OP(O)(OH)<sub>2</sub>; un contraión interno o externo;

5     - **R<sub>12</sub>** se selecciona de entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), cicloheteroalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) y heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>); en donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de entre halógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y ciano;

- **R<sub>13</sub>** y **R<sub>14</sub>** se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>);

10   - **R<sub>α</sub>** y **R<sub>α'</sub>** se seleccionan independientemente de entre un hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo y una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico o no proteínogénico; en donde dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de entre hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, nitro y ciano; o

15   **R<sub>9</sub>** y **R<sub>10</sub>**, junto con el átomo de fósforo al que están fijados, forman un anillo de 6 miembros, en donde -R<sub>9</sub>-R<sub>10</sub>- representa -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CHR- o -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CHR-O-; en donde R se selecciona de entre hidrógeno, arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) y

heteroarilo (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>); en donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de entre halógeno, trifluorometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y ciano;

**X'** se selecciona de entre O, CH<sub>2</sub>, S, Se, CHF, CF<sub>2</sub> y C=CH<sub>2</sub>;

20   **R<sub>1'</sub>** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

25   **R<sub>2'</sub>**, **R<sub>3'</sub>**, **R<sub>4'</sub>** y **R<sub>5'</sub>** se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)arilo, -C(O)-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo, -C(O)NH-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), -C(O)O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-arilo (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>) y -C(O)CHR<sub>AA</sub>NH<sub>2</sub>; en donde R<sub>AA</sub> es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico;

**R<sub>6'</sub>** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

**R<sub>8'</sub>** se selecciona de entre H, OR, NHR<sub>15'</sub>, NR<sub>15'</sub>R<sub>16'</sub>, NH-NHR<sub>15'</sub>, SH, CN, N<sub>3</sub> y halógeno; en donde R<sub>15'</sub> y R<sub>16'</sub> se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-arilo;

30   **Y'** se selecciona de entre CH, CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y CCH<sub>3</sub>;

**n** es un número entero seleccionado de entre 1 a 3;

--- representa un enlace sencillo o doble, según **Y'**; y

~ representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de **R<sub>1'</sub>**;

35   **R<sub>8</sub>** se selecciona de entre H, OR, NHR<sub>15</sub>, NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NH-NHR<sub>15</sub>, SH, CN, N<sub>3</sub> y halógeno; en donde R<sub>15</sub> y R<sub>16</sub> se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-arilo;

**Y** se selecciona de entre CH, CH<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y CCH<sub>3</sub>;

--- representa un enlace sencillo o doble, según **Y**; y

~ representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de **R<sub>1</sub>**.

40   Los derivados de mononucleótidos de nicotinamida de la presente invención pueden comprender uno o más átomos cargados. Particularmente, cuando están presentes, los grupos fosfato pueden llevar una o más cargas, preferiblemente una o más cargas negativas. Además, el átomo de nitrógeno de la parte de piridina del grupo nicotinamida puede llevar una carga positiva cuando está cuaternizado. La presencia de uno o más átomos cargados en los derivados de mononucleótidos de nicotinamida de la presente invención depende de las condiciones, especialmente, las condiciones de pH, que reconocerá un experto en la materia.

45   Según una realización, **X** se selecciona de entre O, CH<sub>2</sub> y S. En una realización, **X** es oxígeno.

Según una realización, **R<sub>1</sub>** se selecciona de entre hidrógeno y OH. En una realización, **R<sub>1</sub>** es hidrógeno. En una realización, **R<sub>1</sub>** es OH.

Según una realización, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>**, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) y OR; en donde R es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. En una realización preferida, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>**, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo y OR; en donde R es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. En una realización más preferida, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>**, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y OH.

Según una realización, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son idénticos. En una realización, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son idénticos y representan OH. En una realización, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son idénticos y representan hidrógeno.

Según una realización, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** son diferentes. En una realización preferida, **R<sub>2</sub>** es hidrógeno y **R<sub>3</sub>** es OH. En una realización más preferida, **R<sub>2</sub>** es OH y **R<sub>3</sub>** es hidrógeno.

Según una realización, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** son idénticos. En una realización, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** son idénticos y representan OH. En una realización, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** son idénticos y representan hidrógeno.

Según una realización, **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** son diferentes. En una realización preferida, **R<sub>4</sub>** es OH y **R<sub>5</sub>** es hidrógeno. En una realización más preferida, **R<sub>4</sub>** es hidrógeno y **R<sub>5</sub>** es OH.

Según una realización, **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** son diferentes. En una realización, **R<sub>3</sub>** es OH y **R<sub>4</sub>** es hidrógeno. En una realización, **R<sub>3</sub>** es hidrógeno y **R<sub>4</sub>** es OH.

Según una realización, **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** son idénticos. En una realización preferida, **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** son idénticos y representan OH. En una realización más preferida, **R<sub>3</sub>** y **R<sub>4</sub>** son idénticos y representan hidrógeno.

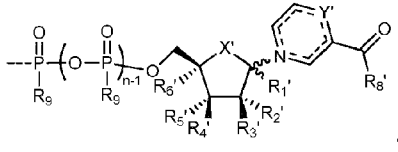
Según una realización, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>5</sub>** son diferentes. En una realización, **R<sub>2</sub>** es hidrógeno y **R<sub>5</sub>** es OH. En una realización, **R<sub>2</sub>** es OH y **R<sub>5</sub>** es hidrógeno.

Según una realización, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>5</sub>** son idénticos. En una realización preferida, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>5</sub>** son idénticos y representan hidrógeno. En una realización más preferida, **R<sub>2</sub>** y **R<sub>5</sub>** son idénticos y representan OH.

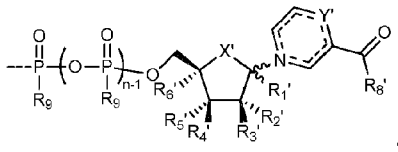
Según una realización, **R<sub>6</sub>** se selecciona de entre hidrógeno y OH. En una realización, **R<sub>6</sub>** es OH. En una realización preferida, **R<sub>6</sub>** es hidrógeno.

Según una realización, **R<sub>1</sub>** y **R<sub>6</sub>** se seleccionan, cada uno, independientemente de entre hidrógeno y OH. Según una realización, tanto **R<sub>1</sub>** como **R<sub>6</sub>** son ambos átomos de hidrógeno.

Según una realización, **R<sub>7</sub>** se selecciona de entre hidrógeno, P(O)R<sub>9</sub>R<sub>10</sub> y



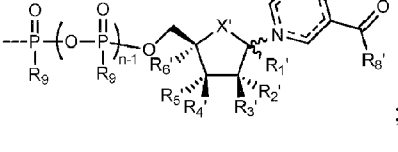
Según una realización, **R<sub>7</sub>** se selecciona de P(O)R<sub>9</sub>R<sub>10</sub> y



Según una realización, **R<sub>7</sub>** es hidrógeno. En otra realización, **R<sub>7</sub>** no es un átomo de hidrógeno.

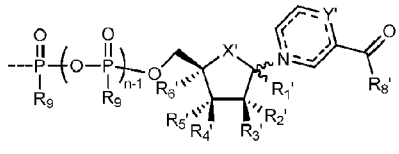
Según una realización, **R<sub>7</sub>** es P(O)R<sub>9</sub>R<sub>10</sub>; en donde **R<sub>9</sub>** y **R<sub>10</sub>** son como se han descrito anteriormente en la presente memoria. En una realización preferida, **R<sub>7</sub>** es P(O)(OH)<sub>2</sub>.

Según otra realización, **R<sub>7</sub>** es



en donde **R<sub>1</sub>'**, **R<sub>2</sub>'**, **R<sub>3</sub>'**, **R<sub>4</sub>'**, **R<sub>5</sub>'**, **R<sub>6</sub>'**, **R<sub>8</sub>'**, **R<sub>9</sub>**, **X'**, **Y'**, **n**, ---, --- y ~~~ son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

Según una realización preferida, **R<sub>7</sub>** es



en donde:

**X'** se selecciona de entre O, CH<sub>2</sub> y S, preferiblemente, **X'** es O;

5 **R<sub>1'</sub>** se selecciona de entre hidrógeno y OH, preferiblemente, **R<sub>1'</sub>** es hidrógeno;

**R<sub>2'</sub>**, **R<sub>3'</sub>**, **R<sub>4'</sub>** y **R<sub>5'</sub>** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) y OR; en donde R es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, preferiblemente, **R<sub>2'</sub>**, **R<sub>3'</sub>**, **R<sub>4'</sub>** y **R<sub>5'</sub>** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo y OR; en donde R es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, más preferiblemente, **R<sub>2'</sub>**, **R<sub>3'</sub>**, **R<sub>4'</sub>** y **R<sub>5'</sub>** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y OH;

10

**R<sub>6'</sub>** se selecciona de entre hidrógeno u OH, preferiblemente, **R<sub>6'</sub>** es hidrógeno;

**R<sub>8'</sub>** se selecciona de entre H, OR y NR<sub>15'</sub>R<sub>16'</sub>; en donde R<sub>15'</sub> y R<sub>16'</sub> son como se han descrito anteriormente en la presente memoria, preferiblemente, **R<sub>8'</sub>** es NHR<sub>15'</sub>; en donde R<sub>15'</sub> es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, más preferiblemente, **R<sub>8'</sub>** es NH<sub>2</sub>;

15 **Y'** se selecciona de entre CH y CH<sub>2</sub>;

**n** es un número entero seleccionado de entre 1 a 3;

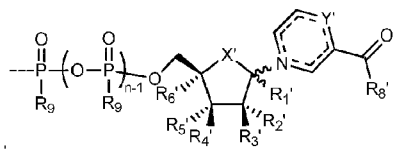
--- representa el punto de fijación;

— — — representa un enlace sencillo o doble, en función de **Y'**; y

~~~~~ representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de **R<sub>1'</sub>**.

20 Según una realización, en la Fórmula (I),

R₇ es



X y **X'** se seleccionan independientemente de entre O, CH₂ y S, preferiblemente, **X** y **X'** son O;

R₁ y **R_{1'}** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y OH, preferiblemente, **R₁** y **R_{1'}** son hidrógeno;

25 **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R_{2'}**, **R_{3'}**, **R_{4'}** y **R_{5'}** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₂) y OR; en donde R es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, preferiblemente, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R_{2'}**, **R_{3'}**, **R_{4'}** y **R_{5'}** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo y OR; en donde R es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, más preferiblemente, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R_{2'}**, **R_{3'}**, **R_{4'}** y **R_{5'}** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y OH;


30 **R₆** y **R_{6'}** se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y OH, preferiblemente, **R₆** y **R_{6'}** son hidrógeno;


R₈ y **R_{8'}** se seleccionan independientemente de entre H, OR y NR₁₅R₁₆; en donde R₁₅ y R₁₆ son como se han descrito anteriormente en la presente memoria, preferiblemente, **R₈** y **R_{8'}** son NHR₁₅; en donde R₁₅ es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, más preferiblemente, **R₈** y **R_{8'}** son NH₂;

Y e **Y'** se seleccionan independientemente de entre CH y CH₂;

35 **n** es un número entero seleccionado de entre 1 a 3;

--- representa el punto de fijación;

 representa un enlace sencillo o doble, en función de **Y** e **Y'**; y

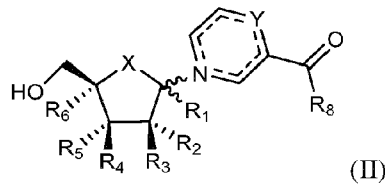
 representa los anómeros alfa o beta, en función de la posición de **R₁** y **R₁'**.



Según una realización, **n** es 1. Según una realización, **n** es 2. Según una realización, **n** es 3.

5 Según una realización, **R₈** se selecciona de entre H, OR y NR₁₅R₁₆; en donde R₁₅ y R₁₆ son como se han descrito anteriormente en la presente memoria. En una realización preferida, **R₈** es NHR₁₅; en donde R₁₅ es como se han descrito anteriormente en la presente memoria. En una realización, **R₈** es NH₂.

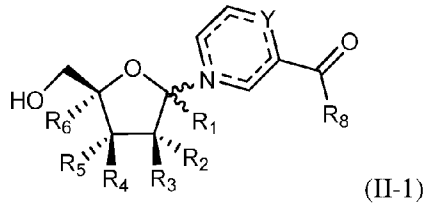
Según una realización, **Y** es un CH o CH₂. En una realización, **Y** es un CH. En una realización, **Y** es un CH₂.



Según algunas realizaciones, el derivado de mononucleótidos de nicotinamida usado en la presente invención es de Fórmula general (II):



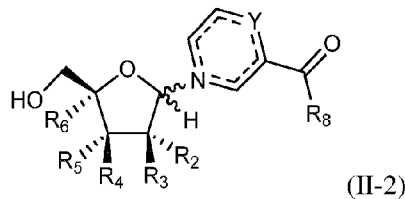
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₈**, **X**, **Y**,  y  son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).



Según algunas realizaciones, los compuestos preferidos de Fórmula general (II) son los de Fórmula (II-1):



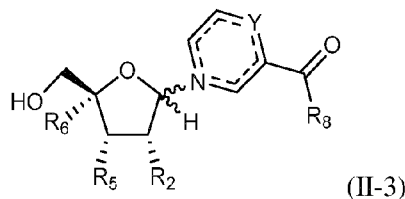
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₈**, **Y**,  y  son como se han descrito anteriormente para compuestos de Fórmula (I).



Según algunas realizaciones, los compuestos preferidos de Fórmula general (II) son los de Fórmula (II-2):



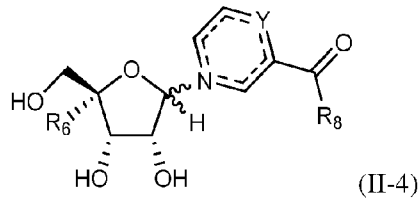
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₈**, **Y**,  y  son como se han descrito anteriormente para compuestos de Fórmula (I).

Según algunas realizaciones, los compuestos preferidos de Fórmula general (II) son los de Fórmula (II-3):



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde **R₂**, **R₅**, **R₆**, **R₈**, **Y**,  y  son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

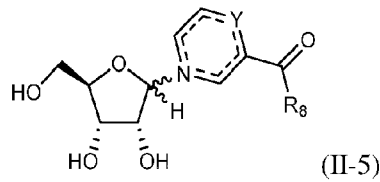
Según algunas realizaciones, los compuestos preferidos de Fórmula general (II) son los de Fórmula (II-4):



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde R_6 , R_8 , Y , --- y ~~~~ son como se han descrito anteriormente para compuestos de Fórmula (I).

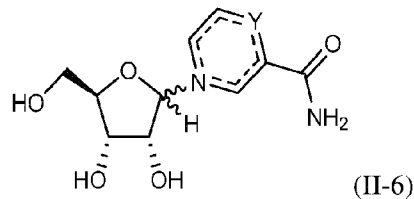
Según algunas realizaciones, los compuestos preferidos de Fórmula general (II) son los de Fórmula (II-5):

5



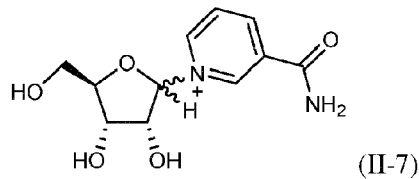
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde R_8 , Y , --- y ~~~~ son como se han descrito anteriormente para compuestos de Fórmula (I).

Según algunas realizaciones, los compuestos preferidos de Fórmula general (II) son los de Fórmula (II-6):



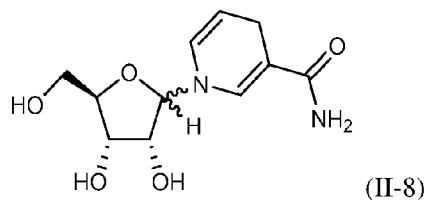
10 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde Y , --- y ~~~~ son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

Según algunas realizaciones, los compuestos preferidos de Fórmula general (II) son los de Fórmula (II-7):



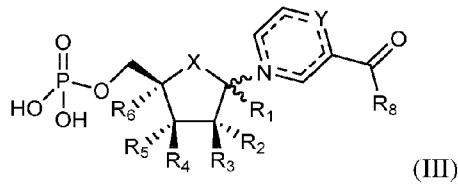
15 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde ~~~~ es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

Según algunas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula general (II-8):



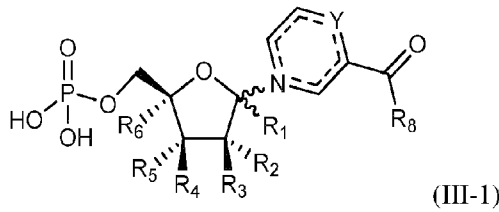
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde ~~~~ es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

20 Según una realización preferida, el derivado de mononucleótidos de nicotinamida usado en la presente invención es de Fórmula general (III):



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₈**, **X**, **Y**, $\overline{\text{---}}$ y \sim son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

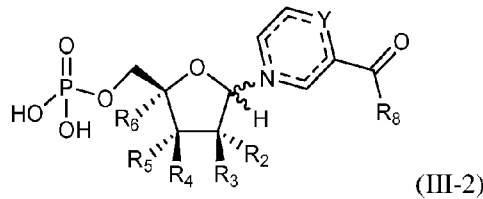
Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (III) son los de Fórmula (III-1):



5

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₈**, **Y**, $\overline{\text{---}}$ y \sim son como se han descrito anteriormente para compuestos de Fórmula (I).

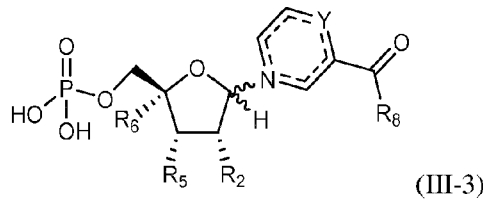
Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (III) son los de Fórmula (III-2):



10

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₈**, **Y**, $\overline{\text{---}}$ y \sim son como se han descrito anteriormente para compuestos de Fórmula (I).

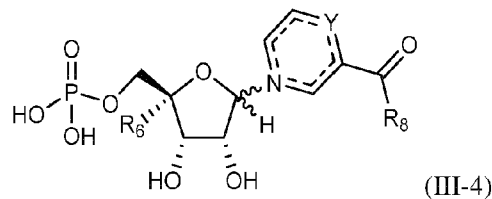
Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (III) son los de Fórmula (III-3):



15

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde **R₂**, **R₅**, **R₆**, **R₈**, **Y**, $\overline{\text{---}}$ y \sim son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

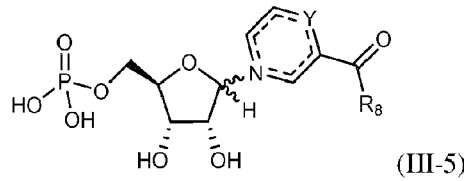
Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (III) son los de Fórmula (III-4):



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde **R₆**, **R₈**, **Y**, $\overline{\text{---}}$ y \sim son como se han descrito anteriormente para compuestos de Fórmula (I).

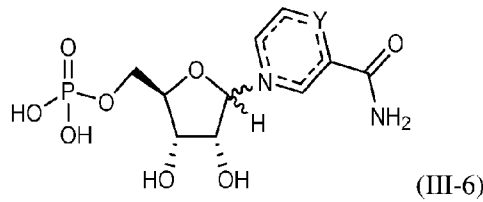
20

Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (III) son los de Fórmula (III-5):



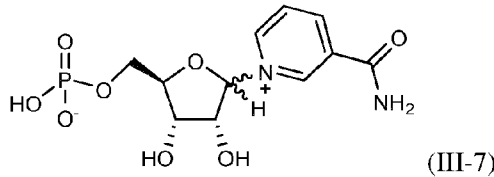
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde R_8 , Y , --- y ~~~~ son como se han descrito anteriormente para compuestos de Fórmula (I).

Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (III) son los de Fórmula (III-6):



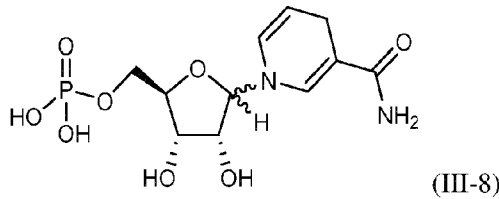
5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde Y , --- y ~~~~ son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (III) son los de Fórmula (III-7):



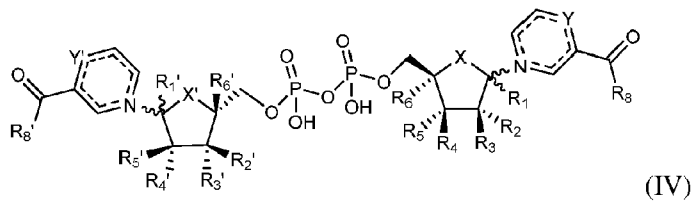
10 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde ~~~~ es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (III) son los de Fórmula (III-8):



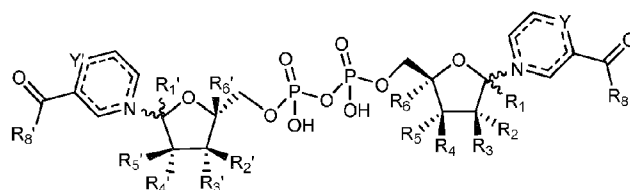
15 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde ~~~~ es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

Según otra realización preferida, el derivado de mononucleótidos de nicotinamida usado en la presente invención es de Fórmula general (IV):



20 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde R_1 , R_1' , R_2 , R_2' , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , R_8 , R_8' , X , X' , Y , Y' , --- y ~~~~ son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

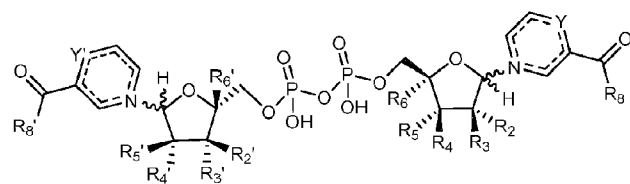
Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (IV) son los de Fórmula (IV-1):



(IV-1)

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde R_1 , R_1' , R_2 , R_2' , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , R_8 , R_8' , Y , Y' , $\overline{\text{---}}$ y \sim son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

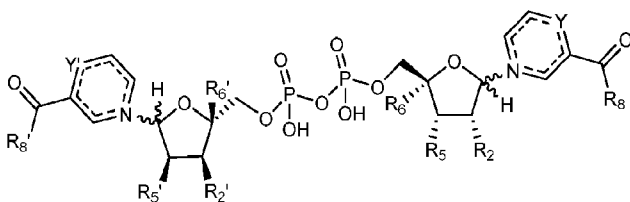
5 Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (IV) son los de Fórmula (IV-2):



(IV-2)

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde R_2 , R_2' , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , R_8 , R_8' , Y , Y' , $\overline{\text{---}}$ y \sim son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

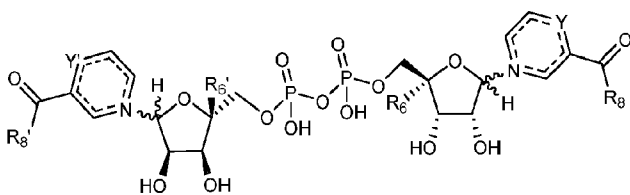
10 Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (IV) son los de Fórmula (IV-3):



(IV-3)

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde R_2 , R_2' , R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , R_8 , R_8' , Y , Y' , $\overline{\text{---}}$ y \sim son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

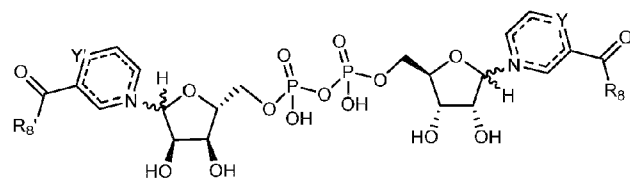
Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (IV) son los de Fórmula (IV-4):



(IV-4)

15 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde R_6 , R_6' , R_8 , R_8' , Y , Y' , $\overline{\text{---}}$ y \sim son como se han descrito anteriormente para compuestos de Fórmula (I).

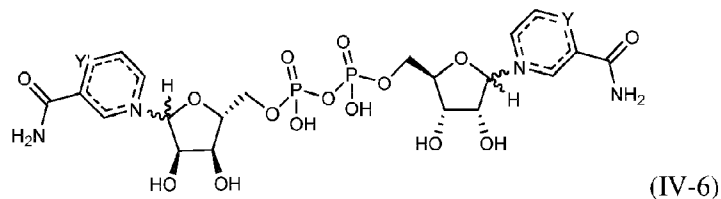
Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (IV) son los de Fórmula (IV-5):



(IV-5)

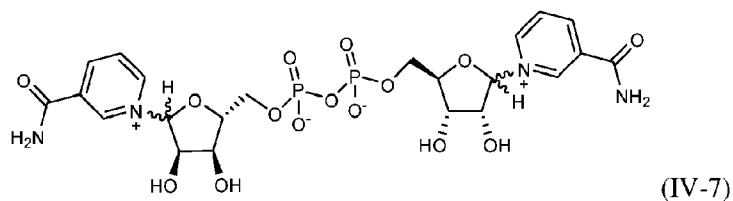
20 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde R_8 , R_8' , Y , Y' , $\overline{\text{---}}$ y \sim son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (IV) son los de Fórmula (IV-6):



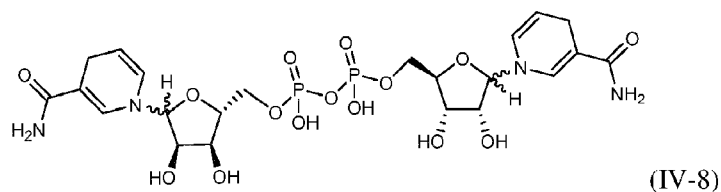
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde **Y**, **Y'**, --- y ~ son como se han descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

5 Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (IV) son los de Fórmula (IV-7):



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde ~ es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

Según una realización, los compuestos preferidos de Fórmula general (IV) son los de Fórmula (IV-8):

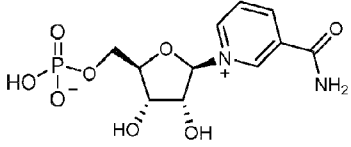
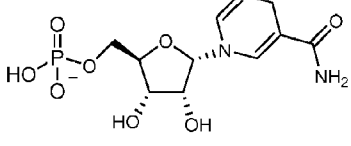
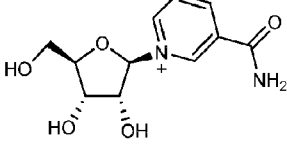
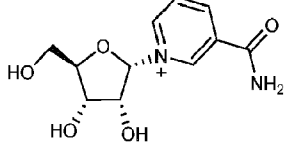
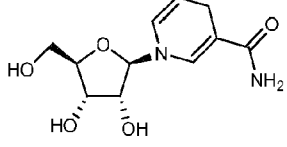
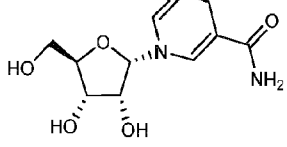
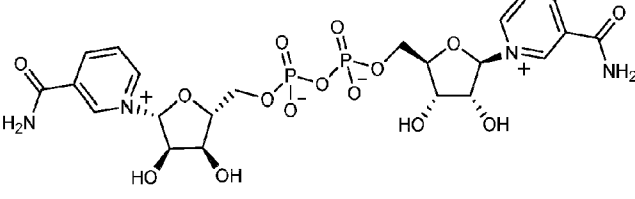
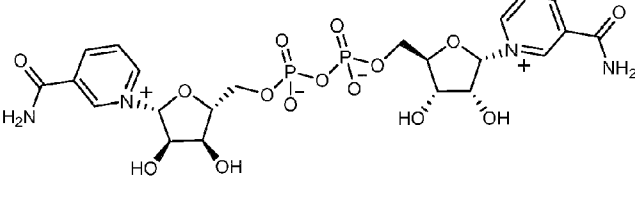
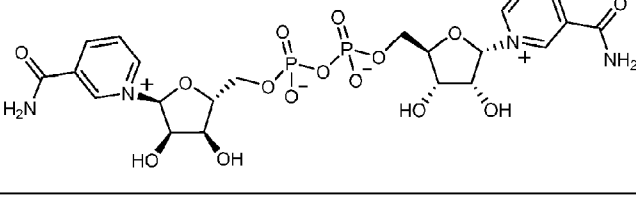


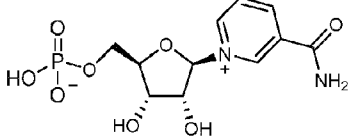
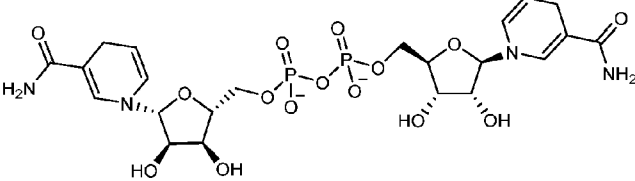
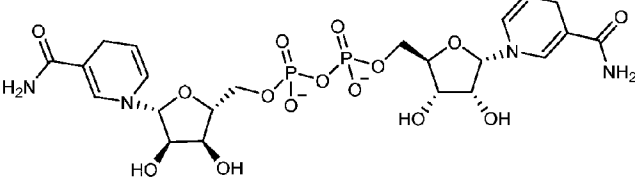
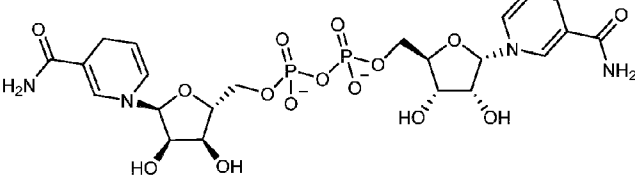
10 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde ~ es como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para compuestos de Fórmula (I).

15 Según una realización, el derivado de mononucleótidos de nicotinamida usado en la presente invención se selecciona de entre los compuestos **001** a **014** de la **Tabla 1**, que figura a continuación, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos:

[Tabla 1]

| Compuestos (anómeros) | Estructura |
|-----------------------|------------|
| MNN 001 (beta) | |
| 002 (alfa) | |
| 003 (beta) | |

| Compuestos (anómeros) | Estructura |
|-----------------------|--|
| MNN 001 (beta) |  |
| 004 (alfa) |  |
| 005 (beta) |  |
| 006 (alfa) |  |
| 007 (beta) |  |
| 008 (alfa) |  |
| 009 (beta, beta) |  |
| 010 (beta, alfa) |  |
| 011 (alfa, alfa) |  |

| Compuestos (anómeros) | Estructura |
|-------------------------|---|
| MNN 001 (beta) |  |
| 012 (beta, beta) |  |
| 013 (beta, alfa) |  |
| 014 (alfa, alfa) |  |

Según una realización, los derivados de mononucleótidos de nicotinamida preferidos son los compuestos **001 a 014**, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Según una realización, los derivados de mononucleótidos de nicotinamida preferidos son los compuestos **001, 002, 003, 004, 009, 010, 011, 012, 013 y 014**, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según una realización, los derivados de nucleótidos de nicotinamida más preferidos son los compuestos **001, 002, 009, 010 y 011**, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según una realización, los derivados de nucleótidos de nicotinamida más preferidos son los compuestos **001 y 002**, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Según otra realización, los derivados de nucleótidos de nicotinamida más preferidos son los compuestos **009, 010 u 011**, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según una realización, los derivados de nucleótidos de nicotinamida incluso más preferidos son los compuestos **002, 010 y 011**, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Todas las referencias a compuestos de Fórmula (I) y subfórmulas de los mismos incluyen referencias a sales, solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de los mismos. Todas las referencias a compuestos de Fórmula (I) y subfórmulas de los mismos incluyen referencias a polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos.

20 Los derivados de mononucleótidos de nicotinamida usados en la presente invención pueden estar en forma de una composición farmacéutica. En una realización, la composición farmacéutica comprende un derivado de mononucleótidos de nicotinamida, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Según una realización, la composición farmacéutica comprende, además de un derivado de mononucleótidos de nicotinamida como se ha definido anteriormente en la presente memoria, al menos un ingrediente activo adicional, por ejemplo, un ingrediente activo seleccionado de entre, pero no limitado a, un extracto natural; analgésicos opioides o no opioides; AINE; antidepresivos; anticonvulsivos; antibióticos; antioxidante, tal como CoQ10 y PQQ (pirroloquinolina quinona); hidroxurea, L-glutamina, quinurenina, ácido quinurénico, triptófano, voxelotor y crizanlizumab.

Los ejemplos no limitantes de un extracto natural son extracto de glicoproteínas; extracto de terpenoides que contiene triterpenos pentacíclicos, tales como betulina; un metabolito de triterpenos pentacíclicos, tal como ácido betulínico;

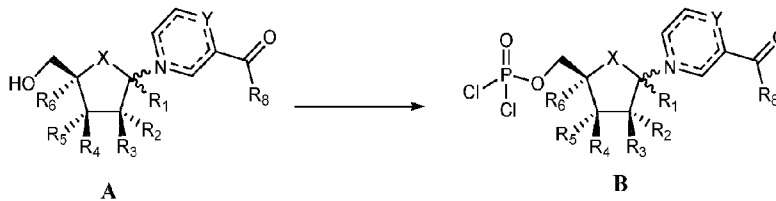
5 transpiroínas, rosenolactonas, sesquiterpenos, erinacinas; un extracto de flavonoides que contiene flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanoles, bioflavonoides o isoflavonoides; un extracto de polisacáridos que contiene PSP, PSK, CVG, HPB-3, H6PC20; o una molécula poliaromática, tal como hericerinas y hericenonas; de especies como *Trametes versicolor*, *Hericium erinaceus*, *Grifola frondosa*, cardo mariano, alcachofa, cúrcuma, diente de león, hidrolapato menor, remolacha y jengibre.



Procedimiento

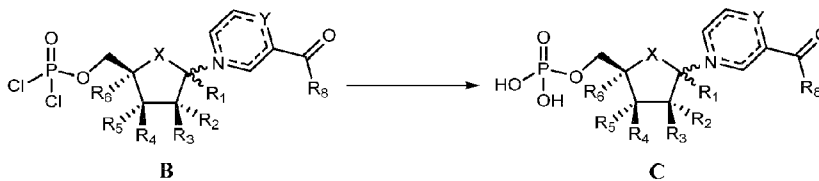
Según otro aspecto, que no está reivindicado, la presente invención se refiere a un método para la preparación del compuesto de Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.



10 En particular, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar como se describe a continuación a partir de los sustratos A-E.

Según una realización de la presente divulgación, no reivindicada, el método implica, en una primera etapa, la monofosforilación de un compuesto de Fórmula (A), en presencia de cloruro de fosforilo y un fosfato de trialquilo, para producir el fosforodichloridato de Fórmula (B):

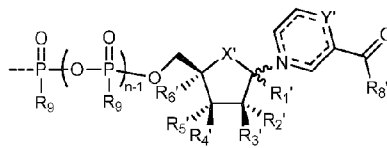


15 en donde **X**, **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₈**, **Y**,  y  son como se han descrito anteriormente en la presente memoria. En una segunda etapa, se hidroliza el fosforodichloridato de Fórmula (B) para producir el fosfato de Fórmula (C):

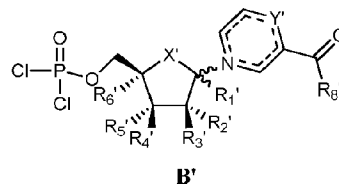




20 en donde **X**, **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₇**, **R₈**, **Y**,  y  son como se han descrito anteriormente en la presente memoria.

En una realización alternativa, cuando en la Fórmula (I), **R₇** es



el compuesto de fosfato de Fórmula (C) obtenido en la segunda etapa se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fosforodichloridato de Fórmula (B') obtenido como se describe en la primera etapa:



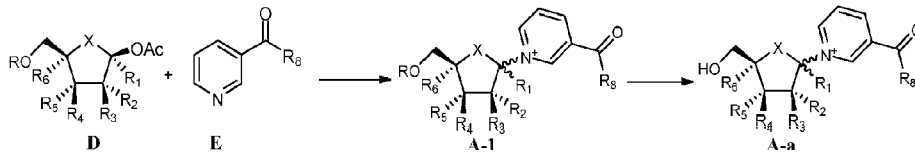
25 en donde **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₄**, **R₅**, **R₆**, **R₈**, **X'**, **Y'**,  y  son como se han descrito anteriormente en la presente memoria; para dar el compuesto de Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en la presente memoria;

seguido de hidrólisis para producir el compuesto de Fórmula (I).

30 Las realizaciones de síntesis enumeradas en las páginas siguientes son parte de la divulgación, pero no están reivindicadas.

Según una realización, el compuesto de Fórmula (A) se sintetiza usando diversos métodos conocidos para el experto en la materia.

- 5 Según una realización, el compuesto de Fórmula (A), en donde Y es CH, denominado compuesto de Fórmula (A-a), se sintetiza haciendo reaccionar la pentosa de Fórmula (D) con un derivado nitrogenado de Fórmula (E), lo que conduce al compuesto de Fórmula (A-1), que a continuación se desprotege selectivamente para dar el compuesto de Fórmula (A-a),



en donde X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, Y e son como se han descrito anteriormente en la presente memoria y R es un grupo protector.

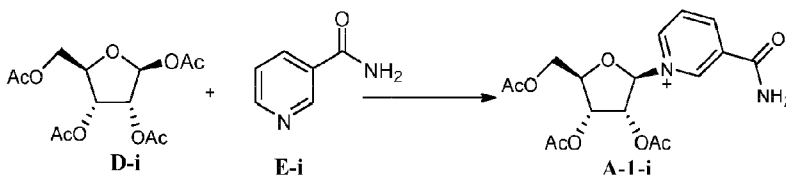
- 10 Según una realización, R es un grupo protector apropiado conocido para el experto en la materia. En una realización, el grupo protector se selecciona de entre triarilmetilos y sililos. Los ejemplos no limitantes de triarilmetilo incluyen tritilo, monometoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo y 4,4',4"-trimetoxitritilo. Los ejemplos no limitantes de grupos sililo incluyen trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo, terc-butildifenilsililo, triisopropilsiloximetilo y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo.
- 15 Según una realización, cualquier grupo hidroxilo fijado a la pentosa está protegido por un grupo protector apropiado conocido para el experto en la materia.

La elección y el intercambio de grupos protectores es responsabilidad del experto en la materia. Los grupos protectores también se pueden eliminar mediante métodos bien conocidos para el experto en la materia, por ejemplo, con una fuente de ácido (por ejemplo, ácido mineral u orgánico), base o fluoruro. Según una realización preferida, la nicotinamida nitrogenada de Fórmula (E) se acopla a la pentosa de Fórmula (D) mediante una reacción, en presencia de un ácido de Lewis, que conduce al compuesto de Fórmula (A-1). Los ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis incluyen TMSOTf, BF₃·OEt₂, TiCl₄ y FeCl₃.

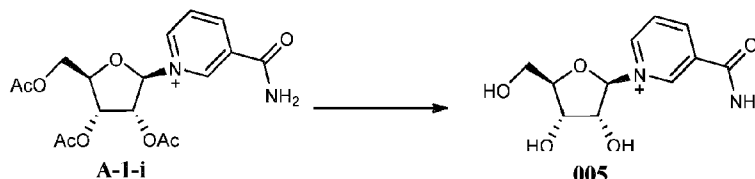
- 25 Según una realización, el método de la presente invención comprende además una etapa de reducir el compuesto de Fórmula (A-a) mediante diversos métodos, bien conocidos para el experto en la materia, que conducen al compuesto de Fórmula (A-b), en donde Y es CH₂ y X, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, y son como se han definido anteriormente.

Según una realización específica, que no está reivindicada, la presente invención se refiere a un método para la preparación de los compuestos **001**, **003**, **005**, **007** y **009**.

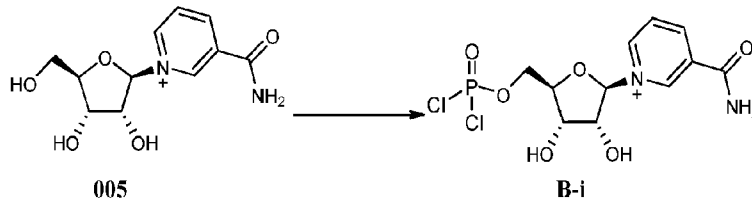
- 30 En una primera etapa, la nicotinamida de Fórmula (E-i) se acopla al tetraacetato de ribosa de Fórmula (D-i) mediante una reacción de acoplamiento, en presencia de un ácido de Lewis, lo que da como resultado el compuesto de Fórmula (A-1-i):



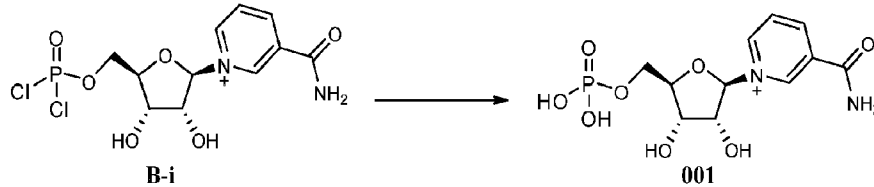
En una segunda etapa, se lleva a cabo un tratamiento amoniacal del compuesto de Fórmula (A-1-i), lo que conduce al compuesto **005**:



- 35 En una tercera etapa, la monofosforilación de compuesto **005**, en presencia de cloruro de fosforilo y un fosfato de trialquilo, conduce al fosforodichloridato de Fórmula (B-i):



En una cuarta etapa, se hidroliza el fosforodichloridato de Fórmula (B-i) para producir el compuesto **001**:

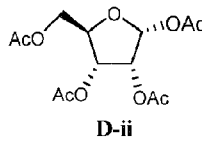


5 Alternativamente, en una quinta etapa, el compuesto de fosfato **001** obtenido en la cuarta etapa se hace reaccionar a continuación con el compuesto de fosforodichloridato de Fórmula (B-i), obtenido como se describe en la tercera etapa, para dar compuesto **009**.

Según una realización, se lleva a cabo una etapa de reducir el compuesto **005**, lo que conduce al compuesto **007**.

El compuesto de fórmula **007** se monofosforila a continuación como se describe en la cuarta etapa y se hidroliza al compuesto **003**.

10 El método anterior para la preparación de los compuestos **001**, **003**, **005** y **007** se puede adaptar fácilmente a la síntesis de los compuestos **002**, **004**, **006** y **008** usando el tetraacetato de ribosa de partida adecuado de Fórmula (D-II):



15 El método anterior para la preparación del compuesto dímero **009** se puede adaptar fácilmente a la síntesis de los compuestos dímeros **010-014** usando los productos intermedios de fosforodichloridato y fosfato adecuados correspondientes.

Tratamiento de trastornos de los glóbulos rojos

20 Como se ha mencionado anteriormente, hay una necesidad insatisfecha para el tratamiento de trastornos de los glóbulos rojos, especialmente, la enfermedad de células falciformes. Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un tratamiento de los trastornos de los glóbulos rojos, a saber, la enfermedad de células falciformes, para sujetos con necesidad del mismo. La presente invención se refiere a los derivados de mononucleótidos de nicotinamida, definidos anteriormente en la presente memoria, para uso en el tratamiento de trastornos de los glóbulos rojos, a saber, la enfermedad de células falciformes, en un sujeto con necesidad del mismo.

Trastornos de los glóbulos rojos

25 Solo el tratamiento de la enfermedad de células falciformes es parte de la invención reivindicada. Los demás trastornos enumerados en las páginas siguientes son solo parte de la divulgación.

30 En una realización, la presente invención está dirigida, por tanto, al tratamiento de trastornos de los glóbulos rojos. Los ejemplos no limitantes de trastornos de los glóbulos rojos incluyen anemia, tal como anemia ferropénica, anemia perniciosa, anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmunitaria; talasemia; talasemia S β 0; talasemia S β +; hemoglobina SC; hemoglobina SD; hemoglobina SE; hemoglobina SS; policitemia vera y enfermedad de células falciformes.

Según una realización preferida, el trastorno sanguíneo es un trastorno de los glóbulos rojos como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

Según la invención reivindicada, el trastorno de los glóbulos rojos es enfermedad de células falciformes.

35 Por tanto, según una realización, el compuesto de la presente invención, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, es para uso en el tratamiento de un trastorno de los glóbulos rojos como se ha descrito

anteriormente en la presente memoria.

Según la invención reivindicada, el compuesto de la presente invención, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, es para uso en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes.

5 “Enfermedad de células falciformes” (ECF), o “drepanocitosis”, hace referencia a un grupo de trastornos hereditarios de los glóbulos rojos definidos por una mutación puntual de sentido alterado en la secuencia de la globina beta, que da lugar a que un residuo de ácido glutámico en la posición 6 esté sustituido por una valina. Esta globina mutada, denominada hemoglobina falciforme o hemoglobina S (HbS), se agrega y forma precipitados fibrosos con un nivel de oxígeno bajo, lo que conduce a hemoglobina polimerizada y favorece la falciformación de los glóbulos rojos (GR).

10 Con el tiempo, los pacientes pueden presentar diversas complicaciones crónicas asociadas a la enfermedad de células falciformes. Según una realización, las complicaciones asociadas a la enfermedad de células falciformes implican generalmente un empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos signos, síntomas o cambios patológicos, que pueden diseminarse por todo el cuerpo y afectar a otros órganos, y pueden conducir al desarrollo de nuevas enfermedades como resultado de la enfermedad de células falciformes. Los ejemplos no limitantes de complicaciones asociadas a la enfermedad de células falciformes incluyen síndrome torácico agudo, crisis de dolor agudo, dolor crónico, crecimiento y pubertad tardíos, necrosis avascular, problemas oculares, tales como retinopatía, cálculos biliares, problemas cardíacos, que incluyen cardiopatía coronaria e hipertensión pulmonar, infecciones, tales como meningitis, osteomielitis y sepsis; problemas articulares, problemas renales, úlceras en las piernas, complicaciones hepáticas, complicaciones en el embarazo, priapismo, anemia grave, accidente cerebrovascular, necrosis renal o lesión cerebral asintomática. Por tanto, según una realización, el compuesto de la presente invención, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, es para uso en el tratamiento de una complicación asociada a la enfermedad de células falciformes como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto para uso de la presente invención, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de un trastorno de los glóbulos rojos, a saber, enfermedad de células falciformes.

Sujetos con necesidad de tratamiento

Preferiblemente, el sujeto con necesidad de tratamiento terapéutico y/o preventivo es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano. Según una realización, el sujeto es un hombre. Según una realización, el sujeto es una mujer.

30 Según una realización, el sujeto es un adulto, es decir, mayor de 18 años de edad. Según una realización, el sujeto es un niño, es decir, menor de 18 años de edad. Según una realización, el sujeto es un lactante, es decir, que tiene una edad de más de un mes y menos de dos años. Según una realización, el sujeto es un recién nacido, es decir, que tiene una edad desde su nacimiento hasta menos de un mes. Según otra realización preferida, el sujeto tiene menos de 20, 15, 10, 5 o 1 año de edad. En una realización, el sujeto tiene menos de 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 año o 5 meses de edad.

Según una realización, el sujeto no padece ninguna patología subyacente. Según una realización, el sujeto corre riesgo de desarrollar un trastorno de los glóbulos rojos como se ha descrito anteriormente. Según una realización, el sujeto corre riesgo de desarrollar enfermedad de células falciformes.

40 Según una realización, el sujeto con riesgo de desarrollar enfermedad de células falciformes pertenece a un grupo étnico seleccionado de entre personas de ascendencia africana, que incluye afroamericanos; hispanoamericanos de Centroamérica y Sudamérica; personas de Oriente Medio, Europa Meridional, Asia, India y ascendencia mediterránea.

45 Según una realización, el sujeto con necesidad de tratamiento terapéutico y/o preventivo está diagnosticado por un profesional sanitario. Por ejemplo, la enfermedad de células falciformes se puede diagnosticar mediante diversas pruebas de cribado que se llevan a cabo sistemáticamente en el ámbito médico, que incluyen el cribado neonatal o prenatal, y tienen como objetivo identificar si el sujeto tiene genes de hemoglobina anómalos en sus glóbulos rojos.

Efecto terapéutico

Según una realización, la uso de un derivado de mononucleótidos de nicotinamida, como se ha descrito anteriormente, previene, reduce, alivia y/o ralentiza (disminuye) uno o más de los síntomas de un trastorno de los glóbulos rojos y/o las complicaciones de los mismos, como se reivindica.

50 En una realización preferida, la uso de un derivado de mononucleótidos de nicotinamida, como se ha descrito anteriormente, previene, reduce, alivia y/o ralentiza (disminuye) uno o más de los síntomas de la enfermedad de células falciformes (ECF) y/o las complicaciones asociadas a la enfermedad de células falciformes en un sujeto con necesidad de lo mismo.

En una realización, los síntomas de la ECF incluyen, sin estar limitados a, crisis de dolor agudo recurrentes, crisis

vasooclusivas (CVO), obstrucción vascular, isquemia, hemólisis intravascular, hemólisis extravascular, anemia hemolítica, obstrucción vascular y lesiones vasculares proliferativas.

En una realización, la uso de un derivado de mononucleótidos de nicotinamida, como se ha descrito anteriormente, previene, reduce, alivia y/o ralentiza (disminuye) la falciformación de los glóbulos rojos (GR).

- 5 En una realización, la uso de un derivado de mononucleótidos de nicotinamida, como se ha descrito anteriormente, previene, reduce, alivia y/o ralentiza (disminuye) la pérdida de deformabilidad de los GR observada normalmente en la ECF.

- 10 En una realización, la uso de un derivado de mononucleótidos de nicotinamida, como se ha descrito anteriormente, previene, reduce, alivia y/o ralentiza (disminuye) el acortamiento de la vida útil de los GR observada normalmente en la ECF.

En una realización, la uso de un derivado de mononucleótidos de nicotinamida, como se ha descrito anteriormente, previene, reduce, alivia y/o ralentiza (disminuye) la pegajosidad de la superficie de los GR observada normalmente en la ECF.

- 15 Con el tiempo, los pacientes pueden presentar diversas complicaciones crónicas asociadas a la enfermedad de células falciformes. Según una realización, las complicaciones asociadas a la enfermedad de células falciformes implican generalmente un empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos signos, síntomas o cambios patológicos, que pueden diseminarse por todo el cuerpo y afectar a otros órganos, y pueden conducir al desarrollo de nuevas enfermedades como resultado de la enfermedad de células falciformes.

- 20 En una realización, las complicaciones asociadas a la ECF incluyen complicaciones agudas y crónicas. Las complicaciones agudas incluyen infecciones graves, tales como meningitis, osteomielitis y sepsis, y complicaciones no infecciosas, tales como accidente cerebrovascular, necrosis renal y priapismo. El síndrome torácico agudo es una complicación potencialmente mortal que puede implicar dolor torácico y disnea, entre otros síntomas; algunos episodios de síndrome torácico agudo son desencadenados por una infección. Las complicaciones crónicas pueden surgir en múltiples órganos e incluyen deterioro neurocognitivo, lesión renal crónica, pubertad tardía, necrosis avascular, retinopatía, hipertensión pulmonar, úlceras cutáneas y dolor crónico. Los individuos con ECF se enfrentan a dificultades continuas y que evolucionan de por vida como resultado de su enfermedad.

- 25 En una realización, las complicaciones asociadas a la ECF incluyen síndrome torácico agudo, crisis de dolor agudo, dolor crónico, crecimiento y pubertad tardíos, necrosis avascular, problemas oculares, tales como retinopatía, cálculos biliares y problemas cardíacos, que incluyen cardiopatía coronaria e hipertensión pulmonar, infecciones, tales como meningitis, osteomielitis y sepsis; problemas articulares, problemas renales, úlceras en las piernas, complicaciones hepáticas, complicaciones en el embarazo, priapismo, anemia grave, accidente cerebrovascular, necrosis renal o lesión cerebral asintomática.

Métodos de administración

- 35 Los compuestos de la presente invención, como se han descrito anteriormente en la presente memoria, se pueden administrar mediante las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intracerebroventricular, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), aerosol de inhalación, nasal, rectal, sublingual o tópica, y se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones farmacéuticas unitarias adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y excipientes atóxicos convencionales, farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, tales como ratones, ratas, caballos, ganado vacuno, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la presente invención son eficaces para uso en seres humanos. Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de puentear el ingrediente activo en asociación con el portador, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activos con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y a continuación, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objetivo activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades. Como se emplea en la presente memoria, el término "composición" está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 45 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires.

Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes

seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparados farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, de ese modo, proporcionar una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las patentes de EE. UU. 4,256,108; 4,166,452 y 4,265,874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para el control de la liberación. Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de la condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de la condensación óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina. Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico aceptable por vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para esta finalidad, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, lo que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, resultan de utilidad en la preparación de inyectables. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que sea sólido a temperaturas normales, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derrita en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son la manteca de cacao y los polietilenglicoles. Para uso tópica, se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (A efectos de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y gárgaras).

Pauta posológica

En el tratamiento de la enfermedad de células falciformes, un nivel de dosificación apropiado para los derivados de mononucleótidos de nicotinamida de la presente invención será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 350 mg/kg al día; más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de

aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg al día, aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg al día, o aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5; 0,5 a 5, o 5 a 50 mg/kg al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 50,0; 75,0; 100,0; 150,0; 200,0; 250,0; 300,0; 400,0; 500,0; 600,0; 750,0; 800,0; 900,0 y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar.

Según una realización, el sujeto con necesidad del mismo recibe un tratamiento de al menos un derivado de mononucleótidos de nicotinamida, como se ha descrito anteriormente, a una dosis acumulada, preferiblemente uno anual a una dosis acumulada, mayor de 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg, 400 mg/kg, 500 mg/kg, 600 mg/kg, 700 mg/kg, 800 mg/kg, 900 mg/kg o 1000 mg/kg. Según una realización, el sujeto con necesidad del mismo recibe un tratamiento de un derivado de mononucleótidos de nicotinamida, como se ha descrito anteriormente, a una dosis acumulada, preferiblemente uno anual a una dosis acumulada, mayor de 400 mg/kg, 500 mg/kg, 600 mg/kg, 700 mg/kg, 800 mg/kg, 900 mg/kg o 1000 mg/kg.

El derivado de mononucleótidos de nicotinamida se puede administrar en una pauta de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una, dos o tres veces al día. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de un abanico de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador que se somete a terapia.

Monoterapia/ Politerapia

Los derivados de mononucleótidos de nicotinamida de la presente invención se pueden usar en monoterapia o en politerapia en un sujeto con necesidad de tratamiento terapéutico y/o preventivo. Por tanto, según una primera realización, el compuesto para uso de la presente invención se administra al sujeto sin ningún otro ingrediente activo. Según una segunda realización, el compuesto para uso de la presente invención se administra al sujeto en combinación con al menos un ingrediente activo adicional, por ejemplo, un ingrediente activo como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

En una realización, el compuesto se administra al sujeto secuencial, simultánea y/o independientemente al otro ingrediente activo.

En una realización, el otro ingrediente activo se selecciona de entre extractos naturales; analgésicos opioides o no opioides; AINE; antidepresivos; anticonvulsivos; antibióticos; antioxidante, tal como CoQ10 y PQQ; hidroxiurea, L-glutamina, quinurenina, ácido quinurénico, triptófano, voxelotor y crizanlizumab.

Según una realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende además al menos otro ingrediente activo. Según una realización, la composición farmacéutica para uso de la presente invención comprende, además del al menos un compuesto para uso de la presente invención, al menos un ingrediente activo adicional, por ejemplo, un ingrediente activo seleccionado de entre extractos naturales; analgésicos opioides o no opioides; AINE; antidepresivos; anticonvulsivos; antibióticos; antioxidante, tal como CoQ10 y PQQ; hidroxiurea, L-glutamina, quinurenina, ácido quinurénico, triptófano, voxelotor y crizanlizumab.

Según una realización, el compuesto de la presente invención se usa en combinación con una transfusión de sangre, especialmente una transfusión de glóbulos rojos. En una realización, el compuesto de la presente invención se administra al sujeto secuencial, simultánea y/o independientemente a la transfusión de sangre.

Kit de partes

Ahora se da a conocer, pero no se reivindica, un kit de partes que comprende una primera parte, que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente, y una segunda parte, que comprende otro ingrediente activo, por ejemplo, un ingrediente activo seleccionado de entre, pero no limitado a, un extracto natural; analgésicos opioides o no opioides; AINE; antidepresivos; anticonvulsivos; antibióticos; antioxidante, tal como CoQ10 y PQQ; hidroxiurea, L-glutamina, quinurenina, ácido inurénico, triptófano, voxelotor y crizanlizumab.

En una realización, el kit de partes de la presente invención comprende una primera parte, que comprende los compuestos **001-014**, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una segunda parte, que comprende otro ingrediente activo, por ejemplo, un ingrediente activo como se ha descrito anteriormente.

Método de tratamiento

La presente invención también se refiere a la uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica, como se han descrito anteriormente en la presente memoria, en el tratamiento de un trastorno de los glóbulos rojos como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** es un histograma que muestra el porcentaje de células F a lo largo del tiempo en presencia de compuesto **001**, usando anticuerpos contra la hemoglobina fetal, mediante citometría de flujo (FACS).

5 La **Figura 2** es un histograma que muestra los recuentos de reticulocitos a lo largo del tiempo en presencia de compuesto **001**, usando Reticount, mediante FACS.

La **Figura 3** es un histograma que muestra la capacidad del compuesto **001** para evitar la falciformación de GR SS a 1 % de O₂ a lo largo del tiempo. ANOVA unidireccional no paramétrico, seguido de la prueba de Kruskal-Wallis: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

10 La **Figura 4** es un histograma que muestra la capacidad del compuesto **010** para evitar la falciformación de GR SS a 1 % de O₂ a lo largo del tiempo. ANOVA unidireccional no paramétrico, seguido de la prueba de Kruskal-Wallis: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

La **Figura 5** es un histograma que muestra la capacidad del compuesto **011** para evitar la falciformación de GR SS a 1 % de O₂ a lo largo del tiempo. ANOVA unidireccional no paramétrico, seguido de la prueba de Kruskal-Wallis: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

15 La **Figura 6** es un histograma que muestra la concentración de glóbulos rojos en la sangre de ratones modelo ECF tratados con compuesto **001**, L-glutamina (L-Gln) o una combinación de compuesto **001** + L-glutamina, en condiciones de normoxia o hipoxia.

20 La **Figura 7** es un histograma que muestra la concentración de hemoglobina en la sangre de ratones modelo ECF tratados con compuesto **001**, L-glutamina (L-Gln) o una combinación de compuesto **001** + L-glutamina, en condiciones de normoxia o hipoxia.

La **Figura 8** es un histograma que muestra el porcentaje de hematocrito en la sangre de ratones modelo ECF tratados con compuesto **001**, L-glutamina (L-Gln) o una combinación de compuesto **001** + L-glutamina, en condiciones de normoxia o hipoxia.

Ejemplos

25 La presente invención se ilustra además mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de la presente invención**Materiales y métodos**

30 Todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. La cromatografía en capa fina se realizó en láminas de plástico TLC de gel de sílice 60F254 (0,2 mm de espesor de capa) de Merck. La purificación mediante cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice 60 (malla 70-230 ASTM, Merck). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión digital (Electrothermal IA 8103), y no están corregidos, o en un banco Kofler tipo WME (Wagner & Munz). Los espectros de IR, RMN ¹H, ¹⁹F y ¹³C confirmaron las estructuras de todos los compuestos. Los espectros de IR se registraron en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR, y los espectros de RMN se registraron, usando CDCl₃, CD₃CN, D₂O o DMSO-d₆ como disolvente, en un espectrómetro Bruker AC 300, Advance DRX 400 y Advance DRX 500, para los espectros ¹H, 75 o 100 MHz para ¹³C y 282 o 377 MHz para ¹⁹F. Los desplazamientos químicos (δ) se expresaron en partes por millón, con respecto a la señal, indirectamente (i) a CHCl₃ (δ 7,27) para ¹H y (ii) a CDCl₃ (δ 77,2) para ¹³C, y directamente (iii) a CFCl₃ (patrón interno) (δ 0) para ¹⁹F. Los desplazamientos químicos se dan en ppm y las multiplicidades de picos se designan como se indica a continuación: s, singlete; br s, singlete ancho; d, doblete; dd, doblete de doblete; t, triplete; q, cuadruplete; quint, quintuplete; m, multiplete. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se obtuvieron a partir del "Service central d'analyse de Solaize" (Centre national de la recherche scientifique) y se registraron en un espectrómetro Waters usando ionización por electrospray-TOF (ESI-TOF).

Procedimientos experimentales generales*Etapa 1: Síntesis del compuesto de fórmula A-1*

45 Se disuelve el compuesto de fórmula D (1,0 equiv.) en diclorometano. Se añade nicotinamida de fórmula E (1,50 equiv.) y TMSOTf (1,55 equiv.) a temperatura ambiente. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción y se agita hasta que la reacción sea completa. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtra. Se concentra el filtrado hasta sequedad para dar tetraacetato A-1.

Etapa 2: Síntesis del compuesto de fórmula A-2

50 Se disuelve tetraacetato A-1 en metanol y se enfría hasta -10 °C. Se añade amoniaco 4,6 M en metanol (3,0 equivalentes) a -10 °C y se agita la mezcla a esta temperatura hasta que la reacción sea completa. Se añade

resina Dowex HCR (H+) hasta pH 6-7. Se calienta la mezcla de reacción hasta 0 °C y se filtra. Se lava la resina con una mezcla de metanol y acetonitrilo. Se concentra el filtrado hasta sequedad. Se disuelve el residuo en el acetonitrilo y se concentra hasta sequedad. Se disuelve el residuo en el acetonitrilo para dar una solución del compuesto de fórmula A-2.

5 *Etapa 3: Síntesis del compuesto de fórmula A-3*

Se diluye la solución del compuesto de fórmula A-2 bruto en acetonitrilo con fosfato de trimetilo (10,0 equivalentes). Se destila el acetonitrilo al vacío y se enfría la mezcla hasta -10 °C. Se añade oxiclورو de fósforo (4,0 equivalentes) a 10 °C y se agita la mezcla a 10 °C hasta que la reacción sea completa.

Etapas 4 y 5: Síntesis del compuesto de fórmula 001

10 Se hidroliza la mezcla obtenida en la etapa 3 anterior mediante la adición de una mezcla 50/50 de acetonitrilo y agua, seguida de la adición de metil terc-butil éter. Se filtra la mezcla y se disuelve el sólido en agua. Se neutraliza la solución acuosa mediante la adición de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. Se concentra la capa acuosa hasta sequedad para producir el compuesto de fórmula 001 bruto, que se purifica en una columna DOWEX 50wx8 con elución en agua, seguida de una columna cromatográfica de gel de sílice.

15 *Etapa 4 y etapa 5: Síntesis del compuesto de fórmula 009*

Se hidroliza la mezcla mediante la adición de una mezcla 50/50 de acetonitrilo y agua, seguida de adición de **metil** terc-butil éter. Se filtra la mezcla y se disuelve el sólido en agua. Se neutraliza la solución acuosa mediante adición de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. Se concentra la capa acuosa hasta sequedad para dar una mezcla bruta de MNN y di-MNN de fórmula 009.

20 *Aislamiento de di-MNN de fórmula 009:*

Se separan MNN y di-MNN de fórmula 009 mediante purificación en Dowex 50wx8 con elución de agua. Se concentran las fracciones que contienen di-MNN hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de isopropanol/agua). Se combinan y concentran las fracciones puras. Se liofiliza el residuo para proporcionar di-MNN como un sólido beis.

25 **RMN ³¹P**: δ (ppm, referencia H₃PO₄ a 85 %: 0 ppm en D₂O) = -11,72; **RMN ¹H**: δ (ppm, referencia TMS: 0 ppm en D₂O) = 4,20 (ddd; J_{H-H} = 11,9; 3,5; 2,4 Hz, 2H), 4,35 (ddd, J_{H-H} = 11,9; 3,9; 2,2 Hz, 2H), 4,43 (dd, J_{H-H} = 5,0; 2,6 Hz, 2H), 4,53 (t, J_{H-H} = 5,0 Hz, 2H), 4,59 (m, 2H), 6,16 (d, J_{H-H} = 5,4 Hz, 2H), 8,26 (dd, J_{H-H} = 8,1; 6,3 Hz, 2H), 8,93 (d, J_{H-H} = 8,1 Hz, 2H), 9,25 (d, J_{H-H} = 6,2 Hz, 2H), 9,41 (s, 2H); **RMN ¹³C** δ (ppm), referencia TMS: 0 ppm en D₂O) = 64,84 (CH₂); 70,73 (CH); 77,52 (CH); 87,11 (CH); 99,88 (CH); 128,65 (CH); 133,89 (Cq); 139,84 (CH); 142,54 (CH); 146,04 (CH); 165,64 (Cq); **MS (ES+)**: m/z = 122,8 [Mnicotinamida + H]⁺; 650,8 [M + H]⁺.

30

Síntesis de compuesto de fórmula 010

Se añade oxiclورو de fósforo (3,0 eq.) a trimetilfosfato (20,0 eq.) a -5 °C. Se añade cloruro de β-NR (1,0 eq.) en porciones a -5 °C y se agita la mezcla de reacción durante la noche a -5 °C. Se añade gota a gota morfolina (3,0 eq.) a -10/0 °C y se agita la mezcla durante 2-3 h. A continuación, se añade a-MNN (1,0 eq.) en porciones a -5 °C y se agita la mezcla de reacción a -5 °C durante la noche. Se realiza la hidrólisis mediante adición gota a gota de agua (5 vol.) a -10/0 °C y se agita la mezcla hasta homogeneización completa a 10-15 °C. A continuación, se extrae la mezcla de reacción con diclorometano (6 × 10 vol.) y se neutraliza la fase acuosa eluyendo a través de resina en forma de formiato Purolite A600E (cantidad teórica para neutralizar el HCl procedente del POCl₃). A continuación, se concentra el eluato al vacío a 45/50 °C para dar el producto bruto que contiene el α,β-diMNN de fórmula 010. La elución con agua a través de resina en forma de H⁺ de malla 100-200 Dowex 50wx8 permite eliminar algunas impurezas. Se combinan las fracciones que contienen compuesto 010 y se concentran al vacío a 45-50 °C. A continuación, se purifica el producto bruto mediante cromatografía de preparación en fase estacionaria de 10 μm Luna Polar RP con elución con una solución acuosa de NaH₂PO₄ 10 mM. Se combinan las fracciones puras y se eluyen con agua sobre resina en forma de H⁺ Purolite C100EH (cantidad necesaria para intercambiar completamente el Na⁺ por H⁺), a continuación se eluyen sobre resina en forma de acetato Purolite A600E (cantidad necesaria para intercambiar completamente el H₂PO₄⁻ por acetato). Se concentra el eluato al vacío y se liofiliza el residuo para proporcionar compuesto 010 como un sólido blanco.

45 **RMN ³¹P**: δ (ppm, referencia H₃PO₄ a 85 %: 0 ppm en D₂O) = -11,87; -11,69; -11,46; -11,29; **RMN ¹H**: δ (ppm, referencia TMS: 0 ppm en D₂O) = 4,10 (ddd, J = 11,1; 6,1; 3,1 Hz, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,36 (ddd, J = 12,2; 4,4; 2,4 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 4,9; 2,4 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 5,0; 2,7 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,92 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,0; 6,3 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,1; 6,3 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,26 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H); **RMN ¹³C**: δ (ppm), referencia TMS: 0 ppm en D₂O) = 64,83; 64,87 (CH₂); 65,30; 65,35 (CH₂); 70,65 (CH); 70,74 (CH); 71,92 (CH); 77,51 (CH); 87,03; 87,10 (CH); 87,19; 87,26 (CH); 96,57 (CH); 99,83 (CH); 126,89 (CH); 128,54 (CH); 132,44 (Cq); 133,81 (Cq); 139,85 (CH); 140,92 (CH); 142,50 (CH); 143,49 (CH); 145,06

55

(CH); 145,97 (CH); 165,64 (Cq); 165,88 (Cq); **MS (ES+)**: m/z = 122,8 [Mnicotinamida + H]⁺; 650,9 [M + H]⁺.

Síntesis de compuesto de fórmula **011**

Se añade oxiclóruo de fósforo (3,0 eq.) a trimetilfosfato (20,0 eq.) a -5 °C. Se añade cloruro de α-NR (1,0 eq.) en porciones a -5 °C y se agita la mezcla de reacción durante la noche a -5 °C. Se añade gota a gota morfolina (3,0 eq.) a -10/0 °C y se agita la mezcla durante 2-3 h. A continuación, se añade α-MNN (1,0 eq.) en porciones a -5 °C y se agita la mezcla de reacción a -5 °C durante la noche. Se realiza la hidrólisis mediante adición gota a gota de agua (5 vol.) a -10/0 °C y se agita la mezcla hasta homogeneización completa a 10-15 °C. A continuación, se extrae la mezcla de reacción con diclorometano (6 × 10 vol.) y se neutraliza la fase acuosa eluyendo a través de resina en forma de formiato Purolite A600E (cantidad teórica para neutralizar el HCl procedente del POCl₃). A continuación, se concentra el eluato al vacío a 45/50 °C para dar el producto bruto que contiene el α,β-diMNN de fórmula **011**. La elución con agua a través de resina en forma de H⁺ de malla 100-200 Dowex 50wx8 permite eliminar algunas impurezas. Se combinan las fracciones que contienen compuesto **011** y se concentran al vacío a 45-50 °C. A continuación, se purifica el producto bruto mediante cromatografía de preparación en fase estacionaria de 10 μm Luna Polar RP con elución con una solución acuosa de NaH₂PO₄ 10 mM. Se combinan las fracciones puras y se eluyen con agua sobre resina en forma de H⁺ Purolite C100EH (cantidad necesaria para intercambiar completamente el Na⁺ por H⁺), a continuación se eluyen sobre resina en forma de acetato Purolite A600E (cantidad necesaria para intercambiar completamente el H₂PO₄⁻ por acetato). Se concentra el eluato al vacío y se liofiliza el residuo para proporcionar compuesto **011** como un sólido blanco.

RMN ³¹P: δ (ppm, referencia H₃PO₄ a 85 %: 0 ppm en D₂O) = -11,40; **RMN ¹H**: δ (ppm, referencia TMS: 0 ppm en D₂O) = 4,14 (ddd, J = 11,4; 3,4; 2,8 Hz, 2H), 4,23 (ddd, J = 11,6; 3,3; 2,8 Hz, 2H), 4,44 (dd, J = 4,8; 2,3 Hz, 2H), 4,88 (m, 2H), 4,96 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 8,15 (dd, J = 8,1; 6,2 Hz, 2H); 8,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 9,05 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 9,26 (s, 2H); **RMN ¹³C**: δ (ppm, referencia TMS: 0 ppm en D₂O) = 65,37 (CH₂); 70,70 (CH); 71,95 (CH); 87,30 (CH); 96,62 (CH); 126,91 (CH); 132,45 (Cq); 140,94 (CH).

143,52 (CH); 145,07 (CH); 165,90 (Cq); **MS (ES+)**: m/z = 122,7 [Mnicotinamida + H]⁺; 650,8 [M + H]⁺.

25 **Ejemplo 2: Evaluación de compuestos de la presente invención en modelos experimentales de glóbulos rojos falciformes**

El objetivo del presente estudio era evaluar los efectos de la administración diaria por vía i.p. de los compuestos **001**, **010** y **011** a 185 mg/kg como moduladores de la falciformación de los glóbulos rojos y de la expresión de hemoglobina fetal en células eritroides, y su posible papel en la terapia para la enfermedad de células falciformes en un modelo de ratón de ECF.

I. Materiales y métodos

Material

Animales:

Ratones Townes S/S sobre un fondo genético mixto 129/B6.

35 Métodos

1. Preparación de la formulación

Se disolvieron los polvos de los compuestos **001**, **010** y **011** (185 mg/kg) en vehículo (la solución se usa a temperatura ambiente durante máximo 1 día). Se preparó una muestra nueva para cada administración todos los días, excepto el fin de semana (la solución se prepara el sábado y se usa el sábado y el domingo).

40 2. Glóbulo rojo falciforme

En los ratones Townes S/S, los locus de los genes de globina alfa y beta de ratón se eliminan y sustituyen por genes de globina alfa y beta humanos. Cuando llevan dos copias del alelo beta S, los ratones desarrollan un fenotipo de enfermedad falciforme humano, en el que se observan glóbulos rojos falciformes en los frotis de sangre.

3. Grupos experimentales

45 Descripción de los grupos:

Grupo 1: vehículo (i.p.)

Grupo 2: compuesto 001 (185 mg/kg)

Grupo 3: compuesto 010 (185 mg/kg)

Grupo 4: compuesto 011 (185 mg/kg)

4. Tratamiento

Los ratones se trataron por vía i.p. con los compuestos **001**, **010** y **011** una vez al día durante todo el experimento (D0 a D15). La última inyección se produjo 24 horas antes del sacrificio.

5 5. Extracción de sangre

La extracción de sangre retroorbitaria se realizó en la inclusión, D0, y en D5, D10 y D15 mediante flebotomía de las venas faciales.

6. *Ex vivo*

10 Se evaluó la sangre extraída *ex vivo* para determinar el porcentaje de células F, usando anticuerpos contra la hemoglobina fetal, mediante FACS, y los recuentos de reticulocitos, usando Reticount, mediante FACS. Se evaluó la falciformación de los glóbulos rojos en condiciones de hipoxia.

II. Resultados y debate

1. Porcentaje de células F

La Figura 1 muestra el porcentaje de células F, usando anticuerpos contra la hemoglobina fetal, mediante FACS.

15 Los resultados demuestran que el tratamiento con:

- Compuesto **001** (185 mg/kg/d, i.p.) condujo a un aumento significativo de la media de células F, de menos de 5 % a 8 %, durante el tratamiento de 15 días de los ratones (figura 1).

2. Recuentos de reticulocitos usando Reticount

La Figura 2 muestra los recuentos de reticulocitos, usando Reticount, mediante FACS.

20 Los resultados demuestran que el tratamiento con:

- Compuesto **001** (185 mg/kg/d, i.p.) condujo a una disminución significativa del porcentaje de reticulocitos, de 70 % a 30 %, durante el tratamiento de 15 días de los ratones (figura 2).

3. Falciformación de GR en condiciones de hipoxia *ex vivo*

25 Las Figuras 3, 4 y 5 muestran la capacidad de los compuestos **001** (Fig. 3), **010** (Fig. 4) y **011** (Fig. 5) para evitar la falciformación de GR SS a un 1 % de O₂.

Se sometieron GR SS de ratones tratados, y recogidos en D0, D5, D10 y D15, a hipoxia durante 30 minutos en una cámara hipóxica (1 % de O₂). A continuación, se evaluó el porcentaje de GR en falciformación para cada momento con los compuestos **001**, **010** y **011**.

Los resultados demostraron que el tratamiento con:

- 30 • Compuesto **001** (185 mg/kg/d, i.p.) condujo a una disminución significativa ($p < 0,001$) del porcentaje de células en falciformación, de 40 % en D0 a menos de 10 % después del tratamiento de 15 días de los ratones (figura 4).
- Compuesto **010** (185 mg/kg/d, i.p.) condujo a una disminución significativa ($p < 0,0001$) del porcentaje de células en falciformación, de 32 % en D0 a menos de 15 % después del tratamiento de 15 días de los ratones);
- 35 • Compuesto **011** (185 mg/kg/d, i.p.) condujo a una disminución significativa ($p < 0,001$) del porcentaje de células en falciformación, de 31 % en D0 a menos de 20 % después del tratamiento de 15 días de los ratones).

III. Conclusión

Estos resultados indican que los tratamientos con los compuestos **001**, **010** y/o **011** reducen la falciformación de los glóbulos rojos en condiciones de hipoxia y aumentan la proporción de células eritroides circulantes que expresan hemoglobina fetal, lo que ilustra su posible papel en la terapia para la enfermedad de células falciformes.

40 Ejemplo 3: Comparación de la eficacia de MNN (compuesto 001) frente a L-glutamina en un modelo experimental de glóbulos rojos falciformes

La finalidad de este estudio es evaluar los efectos de la administración diaria por vía i.p. de compuesto **001** a 185 mg/kg y/o L-glutamina (L-Gln) a 180 mg/kg sobre los parámetros hematológicos y la falciformación de GR. La L-Gln ha recibido la autorización de la FDA para el tratamiento de pacientes con enfermedad de células falciformes en los

Estados Unidos, ya que se ha demostrado que la administración de L-Gln reduce la gravedad y frecuencia de las CVO.

1. Materiales y métodos

Animales

Ratones Townes S/S sobre un fondo genético mixto 129/B6 de 8 a 12 semanas de edad.

5 Métodos

1. Preparación de la formulación

Se disolvió el polvo de compuesto **001** (185 mg/kg) en vehículo (la solución se usa a temperatura ambiente durante máximo 1 día). Se disolvió el polvo de L-glutamina (180 mg/kg) en vehículo (la solución se usa a temperatura ambiente durante máximo 1 día). Se preparó una muestra nueva para cada administración todos los días, excepto el fin de semana (la solución se prepara el sábado y se usa el sábado y el domingo).

2. Glóbulo rojo falciforme

En los ratones Townes S/S, los locus de los genes de globina alfa y beta de ratón se eliminan y se sustituyen por genes humanos que codifican la globina alfa y beta. Cuando llevan dos copias del alelo beta S, los ratones desarrollan un fenotipo de enfermedad falciforme humano, en el que se observan glóbulos rojos falciformes en los frotis de sangre.

15 3. Grupos experimentales

Descripción de los grupos:

Grupo 1: vehículo PBS (i.p.)

Grupo 2: compuesto **001** (185 mg/kg)

Grupo 3: L-Gln (180 mg/kg)

20 Grupo 4: compuesto **001** (185 mg/kg) + L-Gln (180 mg/kg)

4. Tratamiento

Los ratones se trataron por vía i.p. con Compuesto **001**, L-Gln o la combinación de compuesto **001** + L-Gln una vez al día durante todo el experimento (D0 a D15). La última inyección se produjo 24 horas antes del sacrificio.

5. Extracción de sangre

25 La extracción de sangre retroorbitaria se realizó en la inclusión y en D15.

6. Ex vivo

Se evaluó la sangre extraída ex vivo para determinar los parámetros sanguíneos y la falciformación de GR ex vivo en condiciones de normoxia (20 % de O₂) e hipoxia (1 % de O₂) durante 0,5 horas.

II. Resultados y debate

30 1. Glóbulos rojos

La Figura 6 muestra la concentración de glóbulos rojos en sangre de animales tratados con compuesto **001**, L-Gln o compuesto **001** + L-glutamina, en condiciones de normoxia o hipoxia.

Los resultados demuestran que el tratamiento con:

- L-Gln no afectó a la concentración de GR en condiciones de normoxia o hipoxia.
- 35 • Compuesto **001** (185 mg/kg/d, i.p.) condujo a un aumento significativo de la concentración de GR, tanto en condiciones de normoxia como de hipoxia, en comparación con el vehículo o la L-Gln. La hipoxia no dio como resultado una disminución de los GR en la sangre de los ratones tratados con compuesto **001**.
- La combinación de compuesto **001** y L-Gln no mejora los resultados obtenidos con compuesto **001** solo.

2. Concentración de hemoglobina

40 La Figura 7 muestra la concentración de hemoglobina en sangre de animales tratados con compuesto **001**, L-Gln o compuesto **001** + L-glutamina, en condiciones de normoxia o hipoxia.

Los resultados demuestran que el tratamiento con:

- L-Gln no afectó a la concentración de hemoglobina, frente al vehículo, en condiciones de normoxia o hipoxia.
- Compuesto **001** (185 mg/kg/d, i.p.) condujo a un aumento significativo de la concentración de hemoglobina, tanto en condiciones de normoxia como de hipoxia, en comparación con el vehículo o la L-Gln. La hipoxia no dio como resultado una disminución de la hemoglobina en la sangre de los ratones tratados con compuesto **001**.
- La combinación de compuesto **001** y L-Gln no mejora los resultados obtenidos con compuesto **001** solo.

3. Porcentaje de hematocrito

La Figura 8 muestra el porcentaje de hematocrito en sangre de animales tratados con compuesto **001**, L-Gln o compuesto **001** + L-glutamina, en condiciones de normoxia o hipoxia.

Los resultados demuestran que el tratamiento con:

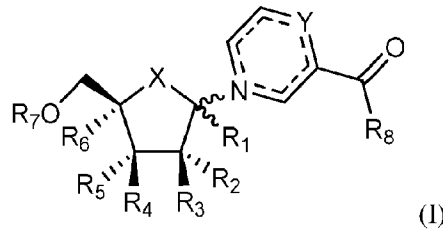
- L-Gln no afectó al porcentaje de hematocrito, frente al vehículo, en condiciones de normoxia o hipoxia.
- Compuesto **001** (185 mg/kg/d, i.p.) condujo a un aumento significativo del porcentaje de hematocrito, tanto en condiciones de normoxia como de hipoxia, en comparación con el vehículo o la L-Gln. La hipoxia no dio como resultado una disminución del porcentaje de hematocrito en la sangre de los ratones tratados con compuesto **001**.
- La combinación de compuesto **001** y L-Gln no mejora los resultados obtenidos con compuesto **001** solo.

III. Conclusión

Por lo tanto, se demostró que el compuesto de fórmula I según la presente invención puede aumentar la cantidad de GR, la concentración de hemoglobina y el porcentaje de hematocrito en la sangre de un sujeto, especialmente un sujeto que tiene enfermedad de células falciformes, tanto en condiciones normóxicas como hipóxicas. Por tanto, el compuesto de la presente invención es, al menos, tan eficaz como la L-Gln, el tratamiento de referencia en los EE. UU. para la enfermedad de células falciformes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I),



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo;

5 en donde:

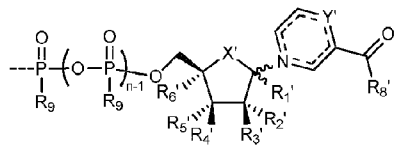
X se selecciona de entre O, CH₂, S, Se, CHF, CF₂ y C=CH₂;

R₁ se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C₁-C₈), tioalquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₁-C₈) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈);

10 **R₂, R₃, R₄ y R₅** se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₂), tioalquilo (C₁-C₁₂), heteroalquilo (C₁-C₁₂), haloalquilo (C₁-C₁₂) y OR; en donde R se selecciona de entre H, alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)NH-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)O-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)-arilo, -C(O)-alquil (C₁-C₁₂)-arilo (C₅-C₁₂), -C(O)NH-alquil (C₁-C₁₂)-arilo (C₅-C₁₂), -C(O)O-alquil (C₁-C₁₂)-arilo (C₅-C₁₂) y -C(O)CHR_{AA}NH₂; en donde R_{AA} es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico;

15 **R₆** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C₁-C₈), tioalquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₁-C₈) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈);

R₇ se selecciona de entre P(O)R₉R₁₀, P(S)R₉R₁₀ y



en donde:

20 **R₉ y R₁₀** se seleccionan independientemente de entre OH, OR₁₁, NR₁₃R₁₄, alquilo (C₁-C₈), alquenoilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₅-C₁₂), aril (C₅-C₁₂)-alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-arilo (C₅-C₁₂), heteroalquilo (C₁-C₈), heterocicloalquilo (C₃-C₈), heteroarilo (C₅-C₁₂) y NHCR_αR_αC(O)OR₁₂; en donde:

25 - **R₁₁** se selecciona de entre alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₅-C₁₂), alquil (C₁-C₁₀)-arilo (C₅-C₁₂), arilo (C₅-C₁₂) sustituido, heteroalquilo (C₁-C₁₀), haloalquilo (C₁-C₁₀), -(CH₂)_mC(O)-alquilo (C₁-C₁₅), -(CH₂)_mOC(O)-alquilo (C₁-C₁₅), -(CH₂)_mOC(O)O-alquilo (C₁-C₁₅), -(CH₂)_mSC(O)-alquilo (C₁-C₁₅), -(CH₂)_mC(O)O-alquilo (C₁-C₁₅), -(CH₂)_mC(O)O-alquil (C₁-C₁₅)-arilo (C₅-C₁₂); en donde m es un número entero seleccionado de entre 1 a 8; y -P(O)(OH)OP(O)(OH)₂; y un contraíón interno o externo;

30 - **R₁₂** se selecciona de entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquenoilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), haloalquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₅-C₁₂), alquil (C₁-C₄)-arilo (C₅-C₁₂) y heteroarilo (C₅-C₁₂); en donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de entre halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y ciano;

- **R₁₃ y R₁₄** se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈) y alquil (C₁-C₈)-arilo (C₅-C₁₂); y

35 - **R_α y R_α** se seleccionan independientemente de entre un hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alquenoilo (C₂-C₁₀), alquinilo (C₂-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), tioalquilo (C₁-C₁₀), hidroxialquilo (C₁-C₁₀), alquil (C₁-C₁₀)-arilo (C₅-C₁₂), arilo (C₅-C₁₂), -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo y una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico o no proteínogénico; en donde dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de entre hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆), halógeno, nitro y ciano; o

R₉ y R₁₀, junto con el átomo de fósforo al que están fijados, forman un anillo de 6 miembros, en donde -R₉-R₁₀- representa -O-CH₂-CH₂-CHR-O-; en donde R se selecciona de entre hidrógeno, arilo (C₅-C₆) y

heteroarilo (C₅-C₆); en donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos

seleccionados de entre halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) y ciano;

X' se selecciona de entre O, CH₂, S, Se, CHF, CF₂ y C=CH₂;

R₁' se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C₁-C₈), tioalquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₁-C₈) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈);

5 **R₂'**, **R₃'**, **R₄'** y **R₅'** se seleccionan independientemente de entre H, halógeno, azido, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₁₂), tioalquilo (C₁-C₁₂), heteroalquilo (C₁-C₁₂), haloalquilo (C₁-C₁₂) y OR; en donde R se selecciona de entre H, alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)NH-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)O-alquilo (C₁-C₁₂), -C(O)-arilo, -C(O)-alquil (C₁-C₁₂)-arilo (C₅-C₁₂), -C(O)NH-alquil (C₁-C₁₂)-arilo (C₅-C₁₂), -C(O)O-alquil (C₁-C₁₂)-arilo C₅-C₁₂ y -C(O)CHR_{AA}NH₂; en donde R_{AA} es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico;

10 **R₆'** se selecciona de entre H, azido, ciano, alquilo (C₁-C₈), tioalquilo (C₁-C₈), heteroalquilo (C₁-C₈) y OR; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈);

R₈' se selecciona de entre H, OR, NR₁₅R₁₆, NH-NHR₁₅, SH, CN, N₃ y halógeno; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈), y R₁₅' y R₁₆' se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-arilo (C₅-C₁₂) y -CHR_{AA}'CO₂H, en donde R_{AA}' es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico o no proteínogénico;

15 **Y'** se selecciona de entre CH, CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂ y CCH₃;

n es un número entero seleccionado de entre 1 a 3;

- - - representa el punto de fijación;

— — — representa un enlace sencillo o doble, según **Y'**; y

20 \sim representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de **R₁'**

R₈' se selecciona de entre H, OR, NR₁₅R₁₆, NH-NHR₁₅, SH, CN, N₃ y halógeno; en donde R se selecciona de entre H y alquilo (C₁-C₈), y R₁₅' y R₁₆' se seleccionan independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈), alquil (C₁-C₈)-arilo (C₅-C₁₂) y -CHR_{AA}'CO₂H, en donde R_{AA}' es una cadena lateral seleccionada de entre un aminoácido proteínogénico o no proteínogénico;

25 **Y** se selecciona de entre CH, CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂ y CCH₃;

— — — representa un enlace sencillo o doble, según **Y**; y

\sim representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de **R₁**,

para uso en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes.

2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde **X** representa un oxígeno.

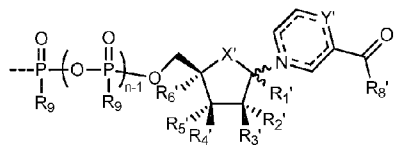
30 3. El compuesto para uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde **R₁** y **R₆** son idénticos y representan hidrógeno.

4. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde **R₃** y **R₄** son idénticos y representan hidrógeno.

35 5. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde **R₂** y **R₅** son idénticos y representan OH.

6. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde **Y** se selecciona de entre CH y CH₂.

7. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde **R₇** se selecciona de entre P(O)R₉R₁₀ o



40

en donde **R₉** y **R₁₀** son como se describen en la reivindicación 1 y en donde:

X' es un oxígeno;

R₁' y R₆' representan, cada uno, un hidrógeno;

R₂', R₃', R₄' y R₅' se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y OH;

R₈' es NH₂;

5 Y' se selecciona de entre CH y CH₂,

n es igual a 2;

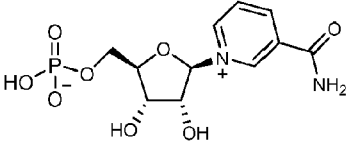
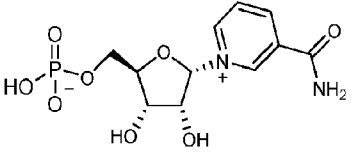
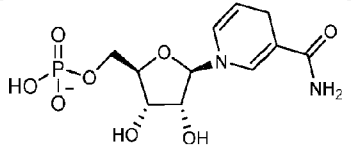
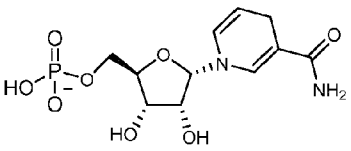
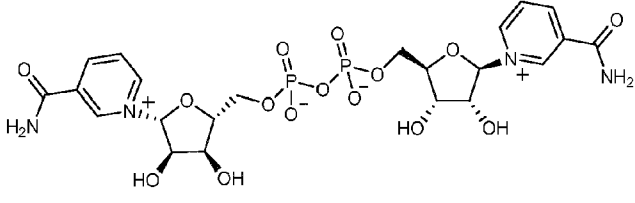
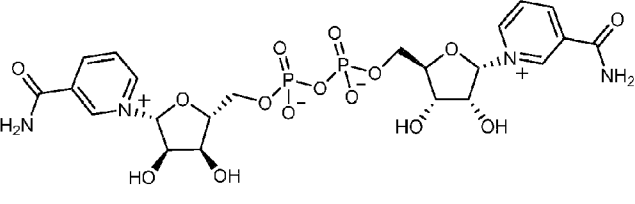
-- representa el punto de fijación;

— — — representa un enlace sencillo o doble, en función de Y'; y

~~~~~ representa el anómero alfa o beta, en función de la posición de R<sub>1</sub>'.

10 8. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sub>8</sub> es NH<sub>2</sub>.

9. El compuesto para uso según una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, seleccionado de entre:

| Compuestos (anómeros) | Estructura                                                                           |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 001 (beta)            |   |
| 002 (alfa)            |  |
| 003 (beta)            |  |
| 004 (alfa)            |  |
| 009 (beta, beta)      |  |
| 010 (beta, alfa)      |  |



|                  |  |
|------------------|--|
| 011 (alfa, alfa) |  |
| 012 (beta, beta) |  |
| 013 (beta, alfa) |  |
| 014 (alfa, alfa) |  |

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 8**, en donde el compuesto se selecciona de entre los compuestos **001, 002, 009, 010 y 011**.

5 11. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes, que comprende al menos un compuesto para uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10** y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

10 12. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación **11** que comprende, además del al menos un compuesto para uso como se define en una cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10**, al menos otro ingrediente activo seleccionado de entre, pero no limitado a, un extracto natural; analgésicos opioides o no opioides; AINE; antidepresivos; anticonvulsivos; antibióticos; antioxidante, tal como CoQ10 y PQQ (pirroloquinolina quinona); hidroxurea, L-glutamina, quinurenina, ácido quinurénico, triptófano, voxelotor y crizanlizumab.

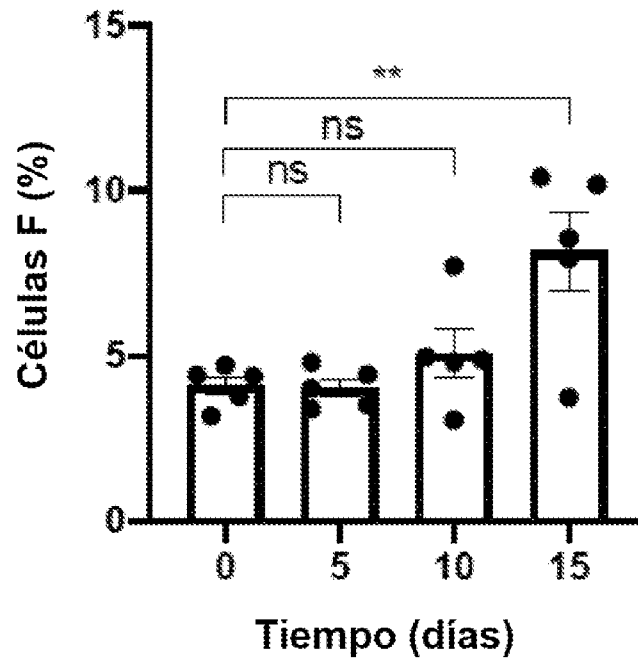


FIG. 1

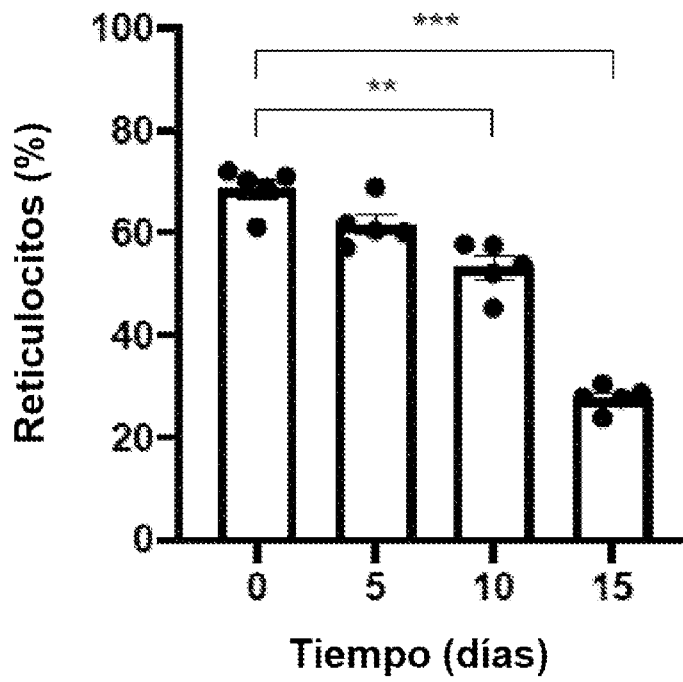


FIG. 2

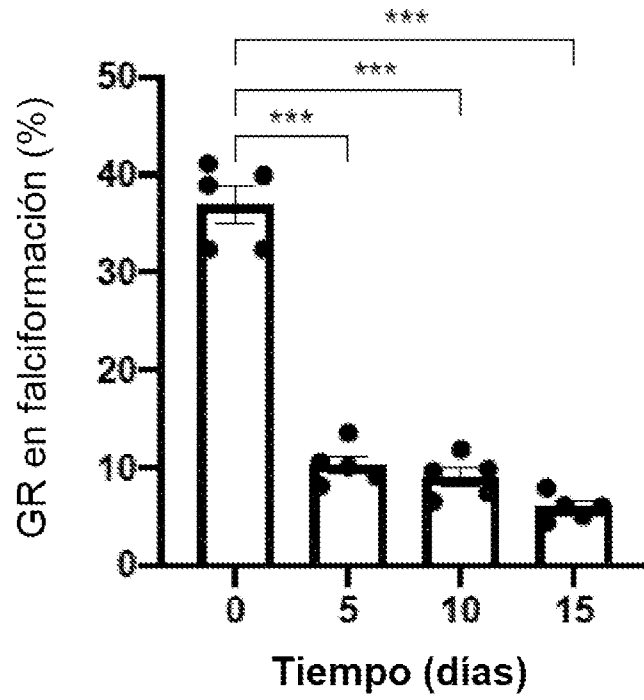


FIG. 3

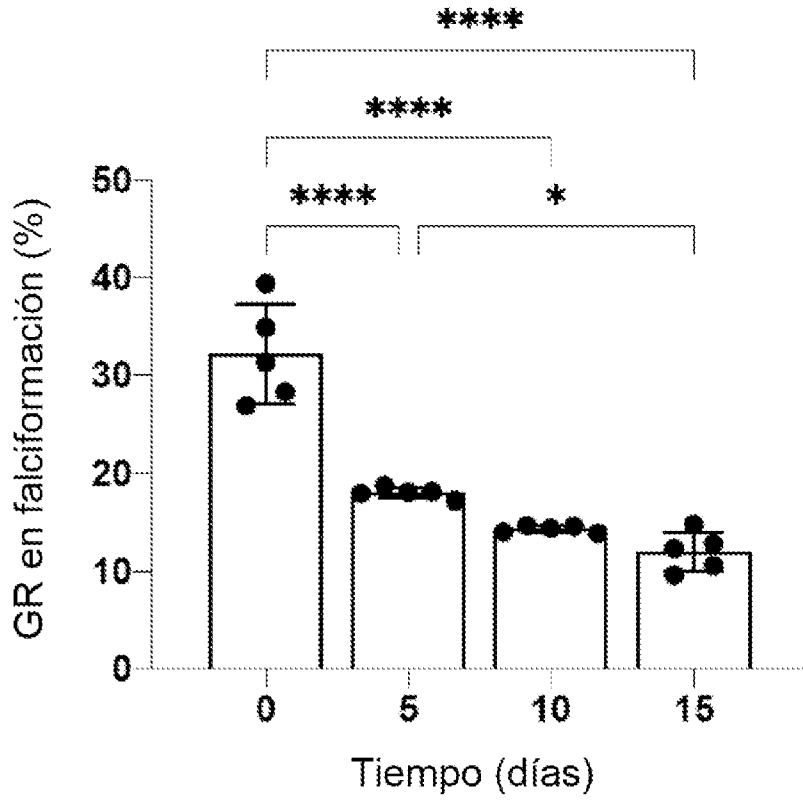


FIG. 4

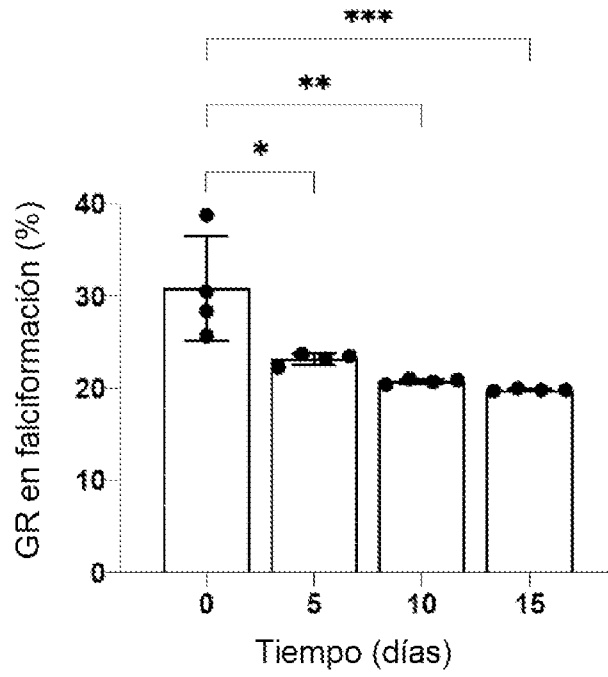


FIG. 5

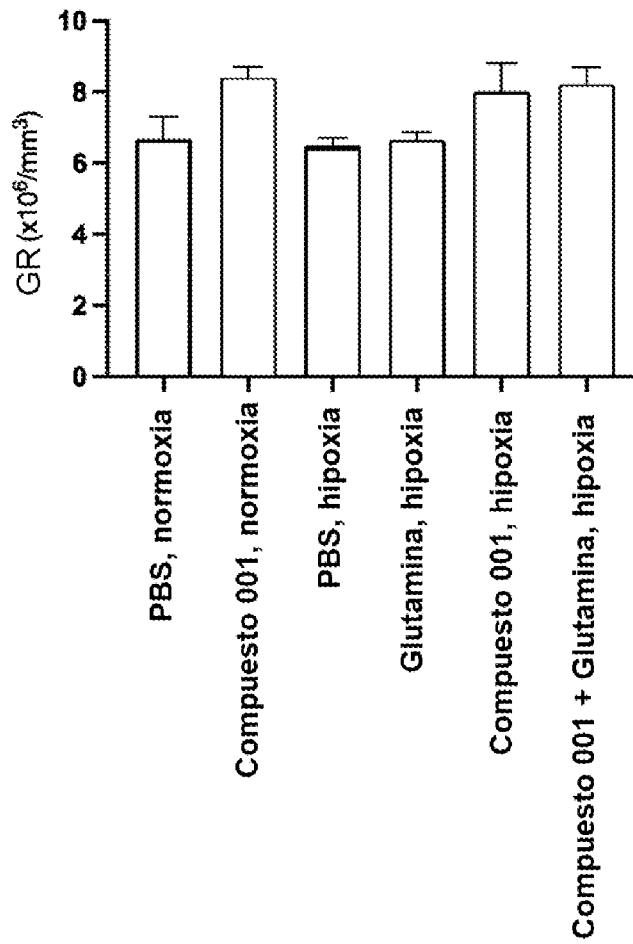


FIG. 6

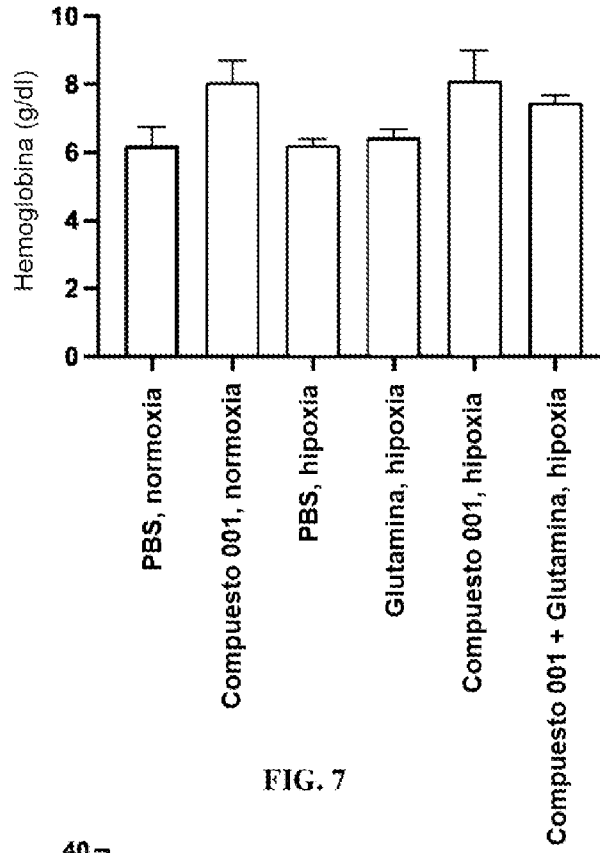


FIG. 7

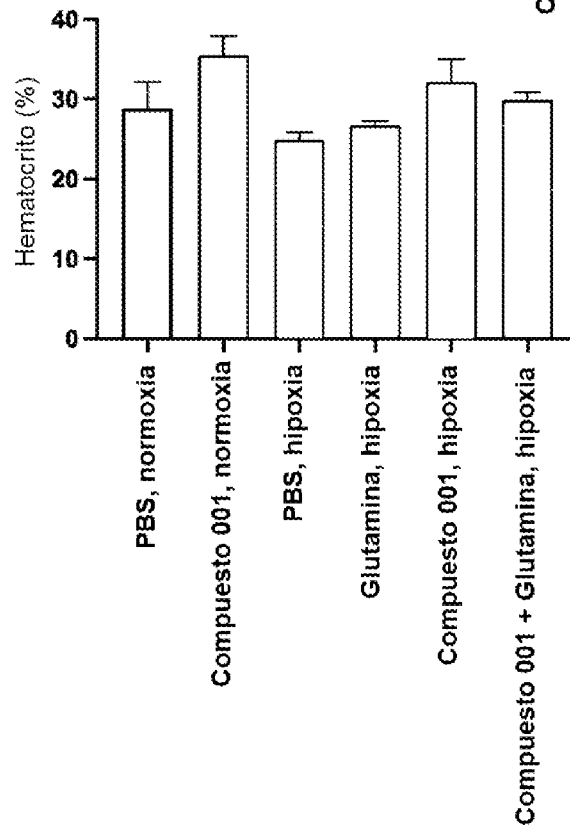


FIG. 8