

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 706**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00	(2006.01)	C12Q 1/34	(2006.01)
A61K 31/17	(2006.01)	C12Q 1/56	(2006.01)
C07K 14/47	(2006.01)	A61P 7/06	(2006.01)
C07K 14/505	(2006.01)		
A61K 31/47	(2006.01)		
A61K 31/4738	(2006.01)		
A61K 31/63	(2006.01)		
G01N 33/74	(2006.01)		
A61K 38/17	(2006.01)		
C12N 15/09	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2002 E 02805548 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 1463823**

54 Título: **Métodos para aumentar la eritropoyetina endógena**

30 Prioridad:

06.12.2001 US 337082 P
16.01.2002 US 349659 P
25.02.2002 US 359683 P
05.06.2002 US 386488 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2013

73 Titular/es:

FIBROGEN, INC. (100.0%)
409 Illinois Street
San Francisco, CA 94158, US

72 Inventor/es:

KLAUS, STEPHEN J.;
LIN, AL Y.;
NEFF, THOMAS B.;
WANG, QINGJIAN;
GUENZLER-PUKALL, VOLKMAR;
AREND, MICHAEL P. y
FLIPPIN, LEE A.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 414 706 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

Métodos para aumentar la eritropoyetina endógena

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a medicamentos para aumentar la eritropoyetina endógena en la prevención, el pre-tratamiento o el tratamiento de la anemia, así como a compuestos que pueden ser utilizados en los métodos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

[0002] La eritropoyetina (EPO), una hormona natural, estimula la producción de glóbulos rojos (eritrocitos), que transportan oxígeno por todo el cuerpo. La EPO la segregan habitualmente los riñones, y la EPO endógena se incrementa bajo condiciones de oxígeno reducido (hipoxia). Todos los tipos de anemia se caracterizan por la reducción de la capacidad de la sangre para transportar el oxígeno, y por lo tanto se asocian con signos y síntomas similares, como la palidez de la piel y de las membranas mucosas, debilidad, mareos, fatiga fácil, y somnolencia, lo que lleva a una disminución de la calidad de vida. Los pacientes con casos graves de anemia muestran dificultad para respirar y anomalías cardíacas. La anemia se asocia habitualmente a una condición en la que la sangre es deficiente en glóbulos rojos o en hemoglobina.

20

25

[0003] Las causas más comunes de la anemia son las deficiencias de hierro, vitamina B12, Y ácido fólico. La anemia también puede desarrollarse en asociación con enfermedades crónicas, por ejemplo, en trastornos inflamatorios, incluyendo trastornos con la consiguiente supresión inflamatoria de la médula ósea, etc. La anemia puede estar causada por la pérdida de sangre, por ejemplo, debido a accidentes, cirugías, o hemorragia gastrointestinal provocada por medicamentos como la aspirina y el ibuprofeno. La pérdida excesiva de sangre también se puede observar en las mujeres con períodos menstruales abundantes, y en personas con úlceras estomacales, úlceras duodenales, hemorroides, o cáncer de estómago o de intestino grueso.

30

35

[0004] Varias condiciones pueden causar la destrucción de los eritrocitos (hemólisis), lo que conduce a la anemia. Por ejemplo, las reacciones de tipo alérgico a las toxinas bacterianas y diversos agentes químicos como las sulfonamidas y benceno pueden causar hemólisis. La anemia hemolítica está a menudo causada por la intoxicación química, parásitos, infección o anemia de células falciformes. Además, hay situaciones inusuales en las que el cuerpo produce anticuerpos contra sus propios eritrocitos, dando como resultado la hemólisis. Cualquier enfermedad o lesión en la médula ósea puede causar anemia, ya que el tejido es el sitio de la eritropoyesis, es decir, la síntesis de eritrocitos. La irradiación, la enfermedad, o diversos agentes químicos también pueden causar la destrucción de la médula ósea, produciendo anemia aplásica. Los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia suelen tener anemia aplásica. La anemia también se asocia con la disfunción renal, la gravedad de la anemia se correlaciona en gran medida con el grado de la disfunción. La mayoría de los pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis sufren de anemia crónica.

40

45

[0005] Además producirse en el riñón, la eritropoyetina es producida por los astrocitos y las neuronas en el sistema nervioso central (SNC), y la EPO y sus receptores se expresan en los capilares de la interfaz cerebro-periférica. Por otra parte, la EPO administrada de manera sistémica cruza la barrera sangre-cerebro y reduce la pérdida de células neuronales en respuesta a la isquemia cerebral y de médula espinal, trauma mecánico, epilepsia, excitotoxinas, y neuroinflamación. (Sakanaka (1998) Proc Natl Acad Sci EE.UU. 95:4635-4640; Celik et al. (2002) Proc Natl Acad Sci EE.UU. 99:2258-2263; Brines et al. (2000) Proc Natl Acad Sci EE.UU. 97:10526-10531; Calapai et al. (2000) Eur. J. Pharmacol 401:349-356; y Siren et al. (2001) Proc Natl Acad Sci EE.UU. 98:4044-404.)

50

55

[0006] A finales de 1980, Amgen presentó una EPO de ingeniería genética para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. La EPO también se administra a pacientes con cáncer sometidos a radiación y/o quimioterapia, disminuyendo la necesidad de transfusiones de sangre. La EPO se utiliza para tratar la anemia asociada con la infección por el VIH o la terapia de azidotimidina (AZT). Aunque el mercado para la terapia de EPO está aumentando, las ventas futuras se ven afectadas negativamente por el alto coste del producto. Además, la terapia de EPO recombinante requiere la administración intravenosa de EPO de una a tres veces por semana durante un máximo de doce semanas, un régimen de tratamiento que limita la autoadministración y supone un inconveniente para el paciente. Además, la EPO sérica humana muestra heterogeneidad de tamaño debido a la glicosilación extensa y variada que no se reproduce en ninguna EPO humana recombinante.

60

[0007] DE-A-100 10 423, DE-A-100 10 425, DE-A-100 10 426, DE-A-100 10 430 describen derivados de dihidropiridazinona para la prevención y/o tratamiento de la anemia. Los compuestos se describen como sensibilizadores de eritropoyetina.

65

[0008] Debido a las deficiencias en la producción y el uso actual de la EPO recombinante, sigue habiendo una necesidad de métodos y compuestos eficaces en el tratamiento de condiciones asociadas con la eritropoyetina como la anemia, incluyendo la anemia asociada con la diabetes, úlceras, insuficiencia renal, cáncer, infección, diálisis,

cirugía y quimioterapia. De manera específica, existe una necesidad en la técnica de métodos y compuestos que aumentan la eritropoyetina endógena.

RESUMEN DE LA INVENCION

5
 10
 15
 20
 25

[0009] La presente invención se refiere en general a medicamentos para aumentar la eritropoyetina endógena. De manera particular, la invención proporciona el uso de un compuesto heterocíclico de carboxamida seleccionado del grupo consistente en piridinocarboxamidas, quinolinocarboxamidas, isoquinolinocarboxamidas, cinolinocarboxamidas, y beta-carbolinocarboxamidas que inhiben el factor inducible por hipoxia (HIF) de la actividad de la enzima prolil hidroxilasa en la fabricación de un medicamento para aumentar la eritropoyetina endógena en la prevención, el pre-tratamiento, o el tratamiento de la anemia. La invención también proporciona un compuesto de carboxamida heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinocarboxamidas, quinolinocarboxamidas, isoquinolinocarboxamidas, cinolinocarboxamidas, y beta-carbolinocarboxamidas que inhiben la actividad de la enzima prolil hidroxilasa de HIF para su uso en el aumento de eritropoyetina endógena en la prevención, el pre-tratamiento, o el tratamiento de la anemia en un paciente, incluyendo el método la estabilización de la subunidad alfa del factor inducible por hipoxia (HIF α). En otro aspecto, la presente invención implica un medicamento para métodos de aumento de EPO endógena en la prevención, el pre-tratamiento o el tratamiento de la anemia en un paciente, incluyendo el método la inhibición de la hidroxilación de HIF α . En otro aspecto adicional, se implica un medicamento para métodos de aumento de EPO endógena en la prevención, el pre-tratamiento o el tratamiento de la anemia en un sujeto, incluyendo dicho método la inhibición de la actividad de la enzima dioxigenasa 2-oxoglutarato. La presente invención implica en un aspecto adicional un método para aumentar los niveles de EPO endógena en la prevención, el pre-tratamiento o el tratamiento de la anemia en un paciente, incluyendo el método la inhibición de la actividad de la enzima prolil hidroxilasa de HIF.

[0010] El sujeto puede ser, en diversas realizaciones, un animal, un humano, una célula, un tejido o un órgano.

30

[0011] En un aspecto, la invención implica un método para aumentar EPO endógena, incluyendo el método la estabilización de Pre-tratamiento, en el que la estabilización se lleva a cabo in vivo.

35

[0012] En formas de realización particulares de la invención en las que se contempla la estabilización de Pre-tratamiento endógena, la Pre-tratamiento se selecciona del grupo que consiste de HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α , y cualquier fragmento de la misma. En una forma de realización, la HIF α es endógena al sujeto.

[0013] En formas de realización de la invención en relación con la inhibición de la actividad de la enzima prolil hidroxilasa de HIF, se contemplan la realizaciones en las que se selecciona la enzima prolil hidroxilasa de HIF del grupo que consiste en EGLN1, EGLN2, EGLN3, y cualquier subunidad o fragmento de la misma.

40
 45

[0014] También se describe aquí un medicamento para un método de aumento de EPO endógena en la prevención, el pre-tratamiento o el tratamiento de la anemia que incluye administrar al sujeto un compuesto que aumenta la EPO endógena. En un aspecto, el compuesto estabiliza HIF α . En otro aspecto, el compuesto inhibe la hidroxilación de HIF α . En un aspecto adicional, el compuesto inhibe la actividad de la enzima dioxigenasa 2-oxoglutarato. En otro aspecto particular, el compuesto inhibe la actividad de la enzima prolil hidroxilasa de HIF.

50

[0015] La presente invención utiliza carboxamidas heterocíclicas, y sales fisiológicamente activas derivadas de las mismos entre las que se selecciona la carboxamida heterocíclica del grupo que consiste en piridinocarboxamidas, quinolinocarboxamidas, isoquinolinocarboxamidas, cinolinocarboxamidas, y beta-carbolinocarboxamidas. En una forma de realización preferida, el compuesto se administra al sujeto en la forma de una formulación oral. En otra forma de realización preferida, el compuesto se suministra en una formulación transdérmica.

55

[0016] La presente invención se refiere a compuestos para uso en el tratamiento, prevención, o pre-tratamiento de la anemia en un sujeto. En la invención, el compuesto aumenta la EPO endógena, incluyendo, en diversas realizaciones, la estabilización de HIF α , la inhibición de la actividad de la enzima 2-oxoglutarato dioxigenasa, inhibiendo la actividad de la enzima prolil hidroxilasa de HIF.

60
 65

[0017] En un aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento, la prevención, y el pre-tratamiento/pre-acondicionamiento de la anemia, en el que la anemia se asocia con la anormalidad de la hemoglobina o los eritrocitos. En un aspecto adicional, la anemia se asocia con un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes, cáncer, úlceras, enfermedad renal, enfermedad inmunosupresora, infección e inflamación. En otro aspecto adicional, la anemia se asocia a un procedimiento o tratamiento seleccionado del grupo que consiste en radioterapia, quimioterapia, diálisis, y cirugía. En otro aspecto, se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento, la prevención, y el pre-tratamiento/pre-acondicionamiento de la anemia, en el que la anemia se asocia con la pérdida de sangre. En varios aspectos, la pérdida de sangre está asociada con trastornos de sangrado, traumas, lesiones y cirugía. Se contempla en las realizaciones específicas que la anemia puede estar asociada con defectos en el transporte, procesamiento o utilización de hierro. Se contempla el pre-tratamiento/pre-

acondicionamiento, la prevención, o el tratamiento de la anemia mediante el aumento de la EPO endógena, que incluye además la administración al sujeto de un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en, por ejemplo, un suplemento de hierro, vitamina B12, ácido fólico, eritropoyetina exógena, y el factor de estimulación de colonias de granulocitos.

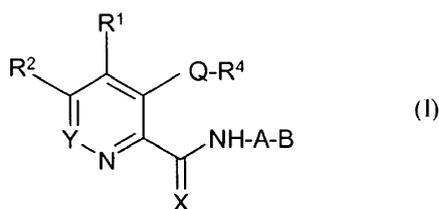
[0018] También se describen los métodos para identificar compuestos que aumentan la EPO endógena en un sujeto. En una forma de realización, un método para identificar un compuesto que aumenta la EPO endógena, incluyendo el método la administración de un compuesto a un sujeto; y comparando la EPO en el sujeto o en una muestra del sujeto, y la comparación de la EPO en el sujeto o en la muestra a un estándar, en el que un aumento en la EPO del sujeto o en la muestra en relación con el estándar es indicativo de un compuesto que aumenta la EPO endógena.

[0019] La invención se puede aplicar a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero, por ejemplo, un gato o un perro, y, más preferiblemente, el animal es un ser humano. En ciertas formas de realización, la invención aumenta la síntesis de eritropoyetina endógena en los tejidos, incluyendo, pero sin limitarse a, tejidos renales, hepáticos, hematopoyéticos, y/o neuronales. Los compuestos de la invención se usan para prevenir, pre-tratar, o tratar la anemia. Las condiciones asociadas con la eritropoyetina que se vinculan con la anemia incluyen la enfermedad poliquística del riñón, insuficiencia renal crónica, diabetes, cáncer, úlceras, y las condiciones inmunosupresoras tales como el SIDA. En otras formas de realización, los compuestos de la invención se usan para tratar la anemia asociada con los procedimientos o tratamientos incluyendo radioterapia, quimioterapia, diálisis renal, o cirugía. En formas de realización específicas, se utilizan los compuestos de la invención para aumentar los niveles de eritropoyetina endógena en un sujeto infectado por el VIH anémico en tratamiento con inhibidores de la zidovudina o de otra transcriptasa inversa. En otras formas de realización, los compuestos se utilizan para aumentar los niveles de eritropoyetina endógena en un paciente con cáncer anémico que recibe quimioterapia que contiene cisplatino cíclico o sin cisplatino. En otras formas de realización, los compuestos se utilizan para aumentar los niveles de eritropoyetina endógena en un paciente anémico que ha de someterse a cirugía electiva no cardíaca, no vascular, reduciendo de ese modo la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas o para facilitar la banca de sangre antes de la cirugía. En una forma de realización específica, el compuesto se utiliza para aumentar los niveles de eritropoyetina endógena en un sujeto antes de los procedimientos tales como, por ejemplo, la cirugía que requiere pinzamiento aórtico, tales como la cirugía aórtica toracoabdominal.

[0020] En un aspecto, los compuestos aumentan los niveles plasmáticos de eritropoyetina endógena. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, se puede administrar a un sujeto, especialmente a un paciente que tiene anemia.

[0021] Las realizaciones preferidas de la invención incluyen los mecanismos de administración oral y transdérmica. Tales mecanismos podrían proporcionar ventajas sobre las terapias actuales, por ejemplo, el aumento de la facilidad de administración, la auto-administración por parte del paciente, el coste reducido, un menor número de visitas al médico, y menor riesgo debido a la infección y a las complicaciones inmunogénicas, reduciendo al mínimo las reacciones adversas que algunos sujetos desarrollan en respuesta a la dosificación con EPO recombinante. En una forma de realización preferida, la presente invención implica la administración oral de un compuesto de la invención. En otra forma de realización preferida, los presentes compuestos son para uso en métodos que implican la administración transdérmica de un compuesto que aumenta los niveles de eritropoyetina endógena. Por lo tanto, la presente invención puede implicar un parche transdérmico o una almohadilla que incluye un compuesto de la invención.

[0022] En ciertas realizaciones, los compuestos utilizados en la invención se seleccionan a partir de un compuesto de la fórmula (I)



donde

A es 1,2-arilideno, 1,3-arilideno, 1,4-arilideno; o (C₁-C₄)-alquileo, opcionalmente sustituidos por uno o dos halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-hidroxialquilo, (C₁-C₆)-alcoxi, -O-[CH₂]_x-C_tH_(2t+1-g)Hal_g, (C₁-C₆)-fluoroalcoxi, (C₁-C₈)-fluoroalquenoiloxi, (C₁-C₈)-fluoroalquinoiloxi, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl; (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-alquilsulfinil, (C₁-C₆)-alquilsulfonyl, (C₁-C₆)-alquilcarbonil, (C₁-C₆)-alcoxycarbonil, carbamoil, N-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, (C₁-C₆)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquil, fenil, benzil, fenoxi, benziloxi, anilino, N-metilanilino, fenilmercapto, fenilsulfonyl, fenilsulfinil, sulfamoil, N-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil; o por un radical sustituido (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₁)-aralquiloiloxi (C₆-C₁₂)-aril, (C₇-C₁₁)-aralquil

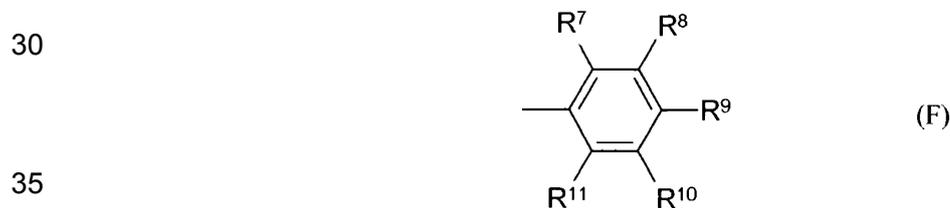
- radical, que transporta en el resto arilo de uno a cinco sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alcoxi, -O-[CH₂]_x-C_iH_(2r+1-g)Hal_g, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-alquilsulfinil, (C₁-C₆)-alquilsulfonyl, (C₁-C₆)-alquilcarbonil, (C₁-C₆)-alcoxicarbonil, carbamoil, N-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, (C₁-C₆)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquil, sulfamoil, N-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil; o en el que A es -CR⁵R⁶ y R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrogeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, arilo, o un sustituyente del átomo de α-carbono de un α-amino ácido, en el que el amino ácido es un L-amino ácido natural o su D-isómero.
- [0023]** B es -CO₂H, -NH₂, -NHSO₂CF₃, tetrazolil, imidazolil, 3-hidroxiisoxazolil, -CONHCOR^m, -CONHSOR^m, CONHSO₂R^m, en el que R^m es arilo, heteroarilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, o (C₁-C₄)-alquilo, opcionalmente monosustituido por (C₆-C₁₂)-arilo, heteroarilo, OH, SH, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxi, (C₁-C₄)-tioalquilo, (C₁-C₄)-sulfinil, (C₁-C₄)-sulfonyl, CF₃, Cl, Br, F, I, NO₂, -COOH, (C₂-C₅)-alcoxicarbonil, NH₂, mono-(C₁-C₄-alquil)-amino, di-(C₁-C₄-alquil)-amino, o (C₁-C₄)-perfluoroalquilo; o en el que B es un radical CO₂-G carboxil, en el que G es un radical de un alcohol G-OH en el que G se selecciona entre el radical (C₁-C₂₀)-alquilo, radical (C₃-C₈) cicloalquilo, radical (C₂-C₂₀)-alquenoil, radical (C₃-C₈)-cicloalquenoil, radical retinilo, radical (C₂-C₂₀)-alquinilo, (C₄-C₂₀)-radical alqueninilo, en el que los radicales alquenoil, cicloalquenoil, alquinilo, y alqueninilo incluyen uno o más múltiples enlaces; radical (C₆-C₁₆)-carbocíclico arilo, radical (C₇-C₁₆)-carbocíclico aralquilo, radical heteroarilo, o radical heteroaralquilo, en el que un radical heteroarilo o resto heteroarilo de un radical heteroaralquilo contiene 5 o 6 átomos de anillo; y en el que los radicales definidos por G son substituidos por uno o más hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₅-C₈)-cicloalquenoil, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₂-C₁₂)-alquenoil, (C₂-C₁₂)-alquinilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₁-C₈)-hidroxialquilo, -O-[CH₂]_x-C_iH_(2r+1-g)-Fg, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, cinnamoil, (C₂-C₁₂)-alquenoilcarbonil, (C₂-C₁₂)-alquinilcarbonil, (C₁-C₁₂-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquenoiloxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarbonil, aciloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxicarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxicarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarboniloxi (C₂-C₁₂)-alquenoiloxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarboniloxi, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilo-carbamoil, N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquilo-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquilo-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiloxi, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₇-C₁₆)-aralquilo-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquilo-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, amino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₂)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₂-C₁₂)-alquenoilamino, (C₂-C₁₂)-alquinilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₁-C₁₁)-aralquilamino, N-alquil-aralquilamino, N-alquil-arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilamino, (C₆-C₁₂) arilcarbonilamino, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, amino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alquilmercapto, (C₁-C₁₂)-alquilsulfinil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonyl, (C₆-C₁₆)-arilmercapto, (C₆-C₁₆)-arilsulfinil, (C₆-C₁₂)-arilsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfinil, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonyl, sulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, (C₃-C₈)-cicloalquilsulfamoil, N-(C₆-C₁₂)-alquilsulfamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil, (C₁-C₁₀)-alquilsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-(C₁-C₁₀)-alquilsulfonamido, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonamido, o N-((C₁-C₁₀)-alquil)-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfonamido; en el que los radicales arilo o que contienen un resto arilo, pueden ser substituidos en el arilo por de uno a cinco, diferentes o distintos hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₁-C₈)-hidroxialquilo, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquil-carbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquenoiloxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquilcarboniloxi, (C₆-C₁₂)-arilcarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilcarboniloxi, cinnamoiloxi, (C₂-C₁₂)-alquenoilcarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquinilcarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxicarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxicarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquenoiloxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarboniloxi, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquilo-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquilo-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C<

5 C₁₂-alquilcarbamoiloxi, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiloxi, N-(C₆-C₁₂)-
 arilcarbamoiloxi, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N(C₁-C₁₀)-alquil-N-
 (C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-
 ((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi,
 N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-
 alquil)-carbamoiloxi, amino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₃-C₁₂)-
 alquenilamino, (C₃-C₁₂)-alquinilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₇-C₁₁)-aralquilamino, N-alquilaralquilamino, N-alquil-
 arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonilamino, (C₃-C₈)-
 cicloalquilcarbonilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino, (C₇-C₁₆)-alquilcarbonilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-
 alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁)-
 aralquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilamino-
 (C₁-C₈)-alquil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquil, amino-(C₁-C₁₀)-
 alquil, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, (C₃-C₈)-cicloalquilamino-(C₁-
 C₁₀)-alquil, (C₁-C₁₂)-alquilmercapto, (C₁-C₁₂)-alquilsulfinil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonyl, (C₆-C₁₂)-arilmercapto, (C₆-C₁₂)-
 arilsulfinil, (C₆-C₁₂)-arilsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfinil, o (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonyl,
 15 X es O o S;

Q es O, S, NR', o un enlace;
 en el que, si Q es un enlace, R⁴ es halógeno, nitrilo, o trifluorometil;
 o en el que, si Q es O, S o NR', R⁴ es hidrógeno, radical (C₁-C₁₀)-alquilo, radical (C₂-C₁₀)-alquenilo, radical (C₂-C₁₀)-
 alquinilo, en el que el radical alquenilo o alquinilo contiene uno o dos enlaces múltiples C-C; radical de la fórmula
 20 fluoroalquilo no sustituido -[CH₂]_x-CFH (2f + 1. g) F_g, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-radical alquilo, (C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₄)-
 alcoxi-(C₁-C₄)-radical alquilo, radical arilo, radical heteroarilo, radical (C₇-C₁₁)-aralquilo, o un radical de la fórmula Z

25 -[CH₂]_v-[O]_w-[CH₂]_t-E (Z)

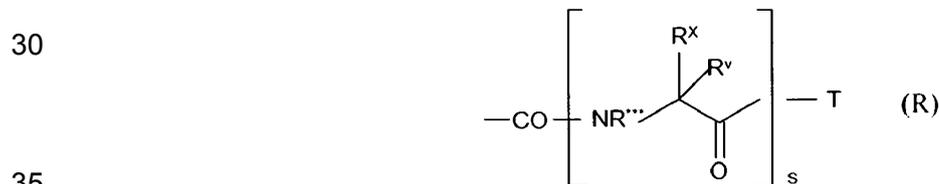
en el que
 E es un radical heteroarilo, un radical (C₃-C₈)-cicloalquilo, o un radical fenilo de la fórmula F



40 v es 0-6
 w es 0 o 1
 t es 0-3, y

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ son idénticos o diferentes y son hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, (C₁-C₆)-alquilo,
 (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alcoxi, -O-[CH₂]_x-C_fH_(2f+1.g)-F_g, -OCF₂-Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-
 45 hidroxialquilo, (C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilsulfinil, (C₁-C₆)-alquilsulfonyl,
 (C₁-C₆)-alquilcarbonil, (C₁-C₈)-alcoxycarbonil, carbamoil, N-(C₁-C₈)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₈)-alquilcarbamoil, o
 (C₇-C₁₁)-aralquilcarbamoil, opcionalmente sustituido por fluorina, clorina, bromina, trifluorometil, (C₁-C₆)-alcoxi, N-(C₃-
 C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, (C₁-C₆)-alquilcarboniloxi, fenil, benzil, fenoxi,
 50 benziloxi, NR^yR^z en el que R^y y R^z se seleccionan independientemente entre, (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-
 alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₁₀)-cicloalquilo, (C₃-C₁₂)-alquenilo, (C₃-
 C₁₂)-alquinilo, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₁)-aralquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₇-C₁₂)-aralcoxi, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-
 cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil; o también en el que R⁷ y R⁸ juntos son -[CH₂]_n, en
 en el que un grupo CH₂ se puede sustituir por O, S, N-(C₁-C₄)-alquilcarbonilimino, o N-(C₁-C₄)-alcoxycarbonilimino;
 55 fenilmercapto, fenilsulfonyl, fenilsulfinil, sulfamoil, N-(C₁-C₈)-alquilsulfamoil, o N, N-di-(C₁-C₈)-alquilsulfamoil; o
 alternativamente R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹, R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R¹¹, juntos son una cadena seleccionada entre -[CH₂]_n- o -
 CH=CH-CH=CH-, donde un grupo CH₂ de la cadena es opcionalmente sustituido por O, S, SO, SO₂, o NR¹; y n es 3,
 4, o 5; y si E es un radical heteroarilo, dicho radical puede transportar 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los
 definidos para R⁷-R¹¹, o si E es un radical cicloalquilo, el radical puede transportar un sustituyente seleccionado de
 60 entre los definidos para R⁷-R¹¹
 o en el que, si Q es NR', R⁴ es alternativamente R", en el que R' y R" son idénticos o diferentes y son hidrógeno, (C₆-
 C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₁)-aralquilo, (C₂-C₈)-alquilo, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-
 ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₁₀)-alquilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil opcionalmente sustituido, o (C₆-C₁₂)-
 arilcarbonil opcionalmente sustituido; o R' y R" juntos son -[CH₂]_h, en el que un grupo CH₂ puede ser sustituido, S, N-
 acilimino, o N-(C₁-C₁₀)-alcoxycarbonilimino, y h es de 3 a 7. Y es N o CR³, R¹, R² y R³ son idénticos o diferentes y son
 65 hidrógeno, hidróxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₁-C₂₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₃-
 C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alquilo (C₃-C₈)-cicloalcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₁₂)-

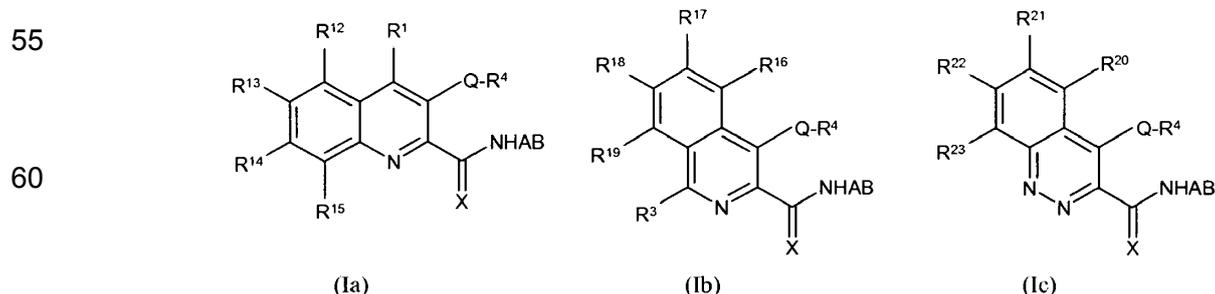
alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alquil-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₇-C₁₆)-aralquenilo, (C₇-C₁₆)-aralquinilo, (C₂-C₂₀)-alquenilo, (C₂-C₂₀)-alquinilo, (C₁-C₂₀)-alcoxi, (C₂-C₂₀)-alqueniloxi, (C₂-C₂₀)-alquiniloxi, retiniloxi, (C₁-C₂₀)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₁₆)-hidroxialquilo, (C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₂-C₂₀)-alqueniloxi-(C₁-C₆)-alquenilo, (C₂-C₂₀)-alquiniloxi-(C₁-C₆)-alquilo, retiniloxi-(C₁-C₆)-alquilo, -O-[CH₂]_xCfH_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCI, (C₁-C₂₀)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, cinnamoil, (C₂-C₂₀)-alquenilcarbonil, (C₂-C₂₀)-alquinilcarbonil, (C₁-C₂₀)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonil, (C₂-C₂₀)-alqueniloxicarbonil, retiniloxicarbonil, (C₂-C₂₀)-alquiniloxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquilcarboniloxi, (C₆-C₁₂)-arilcarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilcarboniloxi, cinnamoiloxi, (C₂-C₁₂)-alquenilcarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquinilcarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxicarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilocarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alqueniloxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarboniloxi, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N,N-diciclo-(C₃-C₈)-alquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-((C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₆)-alquil-N-((C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alquil)-carbamoil, N-(+)-dehidroabietilcarbamoil, N-(C₁-C₆)-alquil-N-(+)-dehidroabietilcarbamoil, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-((C₁-C₁₈)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquilo(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₀)-aralquilo(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil; CON(CH₂)_h, en el que un grupo CH₂ puede sustituirse por O, S, N-(C₁-C₈)-alquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilimino, N-(C₆-C₁₂)-arilimino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilimino, N-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilimino, y h es de 3 a 7; un radical carbamoil de fórmula R



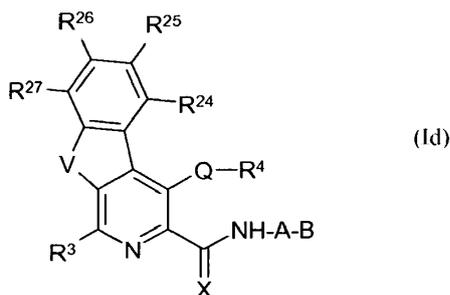
en el que R^x y R^v se seleccionan independientemente entre hidrógeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₇)-cicloalquilo, arilo, o el sustituyente de un α-carbono de un α-amino ácido, al que pertenecen los L- y D-amino ácidos es 1-5T es OH, o NR^{*}R^{**}, y R^{*}, R^{**} and R^{***} son idénticos y diferentes y se seleccionan entre hidrógeno, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₁)-aralquilo, (C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (+)-dehidroabietil, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₁₀)-alcanoil, (C₇-C₁₆)-aralcanoil opcionalmente sustituido, (C₆-C₁₂)-arilo opcionalmente sustituido; o R^{*} y R^{**} juntos son -[CH₂]_h, en el que un grupo CH₂ puede ser sustituido por O, S, SO, SO₂, N-acilamino, N-(C₁-C₁₀)-alcoxicarbonilimino, N-(C₁-C₈)-alquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilimino, N-(C₆-C₁₂)-arilimino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilimino, N-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilimino, y h es de 3 a 7 carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiloxi, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₇-C₁₆)-aralquilo(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquilo(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxiamino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₂)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₃-C₁₂)-alquenilamino, (C₃-C₁₂)-alquinilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilamino, N-alquil-aralquilamino, N-alquil-arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoilamino, (C₃-C₈)-cicloalcanoilamino, (C₆-C₁₂)-arilamino, (C₇-C₁₆)-aralcanoilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-aril-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁₆)-aralcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoilamino-(C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcanoilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₆-C₁₂)-arilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₇-C₁₆)-aralcanoilamino-(C₁-C₈)-alquilo, amino-(C₁-C₁₀)-alquil, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilamino(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₁-C₂₀)-alquilmercaptó, (C₁-C₂₀)-alquilsulfonil, (C₁-C₂₀)-alquilsulfonil, (C₆-C₁₂)-arilmercaptó, (C₆-C₁₂)-arilsulfonil, (C₆-C₁₂)-arilsulfonil, (C₇-C₁₆)-aralquilmercaptó, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonil, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonil, (C₁-C₁₂)-alquilmercaptó-(C₁-C₆)-alquil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonil-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₂)-alquilsulfonil-(C₁-C₆)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilmercaptó-(C₁-C₆)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilsulfonil-(C₁-C₆)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilsulfonil-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralquilmercaptó-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonil-(C₁-C₆)-alquil, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonil-(C₁-C₆)-alquil, sulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, (C₃-C₈)-cicloalquilsulfamoil, N-(C₆-C₁₂)-arilsulfamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil, (C₁-C₁₀)-alquilsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-(C₁-C₁₀)-alquilsulfonamido, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonamido, y N-((C₁-C₁₀)-alquil)-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfonamido; en el que un radical arilo puede ser sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados

entre hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₂-C₁₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alquilo-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₂-C₁₆)-alqueno, (C₂-C₁₂)-alquino, (C₁-C₁₆)-alcoxi, (C₁-C₁₆)-alqueno, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₈)-hidroxialquilo, (C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralquilo-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, -O-[CH₂]_xC_fH_(2f+1-9)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquenoiloxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquinoiloxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonilo, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilo, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilo, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonilo, cinnamoilo, (C₂-C₁₂)-alquenoilcarbonilo, (C₂-C₁₂)-alquinoilcarbonilo, (C₁-C₁₂)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonilo, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonilo, (C₇-C₁₆)-aralquinoxicarbonilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonilo, (C₂-C₁₂)-alquenoiloxicarbonilo, (C₂-C₁₂)-alquinoiloxicarbonilo, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N,N-diciclo-(C₃-C₈)-alquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-((C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alquil)carbamoil, N-(C₁-C₆)-alquil-N-((C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alquil)carbamoil, N-(+)-dehidroabietilcarbamoil, N-(C₁-C₆)-alquil-N-(+)-dehidroabietilcarbamoil, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquilcarbamoil, N-((C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquilo-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquilo-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, CON(CH₂)_h, en el que un grupo CH₂ puede ser sustituido por, O, S, N-(C₁-C₈)-alquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilimino, N-(C₆-C₁₂)-arilimino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilimino, N-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilimino, y h es de 3 a 7; carbamoilo, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoilo, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoilo, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoilo, N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoilo, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoilo, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoilo, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoilo, N-((C₁-C₁₀)-alquil)carbamoilo, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoilo, N-((C₇-C₁₆)-aralquilo-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoilo, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoilo, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoilo, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquilo-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoilo, amino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₂)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₃-C₁₂)-alquenoilamino, (C₃-C₁₂)-alquinoilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilamino, N-alquil-aralquilamino, N-alquil-arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoilamino, (C₃-C₈)-cicloalcanoilamino, (C₆-C₁₂)-ariloilamino, (C₇-C₁₆)-aralcanoilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-ariloil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁₆)-aralcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₃-C₈)-cicloalcanoilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₆-C₁₂)-ariloilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₇-C₁₆)-aralcanoilamino-(C₁-C₈)-alquil, amino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, (C₃-C₈)-cicloalquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alquilmercapto, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonil, (C₆-C₁₆)-arilmercapto, (C₆-C₁₆)-arilsulfonil, (C₆-C₁₆)-arilsulfonil, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto, (C₇-C₁₆)-alquilsulfonil, o (C₇-C₁₆)-alquilsulfonil; o en el que R¹ y R², o R² y R³ forman una cadena [CH₂]_o, que está saturada o insaturada por un enlace doble C=C, en el que 1 o 2 grupos CH₂ están opcionalmente sustituidos por O, S, SO, SO₂, o NR', y R' es hidrógeno, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₁₀)-alcanoil, (C₇-C₁₆)-aralcanoil opcionalmente sustituido, o (C₆-C₁₂)-arilo opcionalmente sustituido; y o es 3, 4 o 5;

o en el que los radicales R¹ y R², o R² y R³, junto con la piridina o piridazina que los transporta, forman un anillo de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, un anillo de 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, o un anillo de 5,6,7,8-tetrahidrocinolina; o en el que R¹ y R², o R² y R³ forman un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros; o en la que R¹ y R², o R² y R³, junto con la piridina o piridazina que los transporta, forman un sistema de anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos seleccionados entre tienopiridinas, furanopiridinas, piridopiridinas, pirimidopiridinas, imidazopiridinas, tiazolopiridinas, oxazolopiridinas, quinolina, isoquinolina, y cinolina; donde la quinolina, isoquinolina o cinolina satisfacen preferiblemente las fórmulas Ia, Ib y Ic:



y los sustituyentes R¹² a R¹³ en cada caso independientemente de cada uno tienen el significado de R¹, R² y R³, o en donde los radicales R¹ y R², junto con la piridina que los transporta, forman un compuesto de Fórmula Id:



15 donde V es S, O, o NR^k, Y R^k se selecciona de hidrógeno, (C₁-C₆)-Alquilo, arilo, o bencilo; donde un radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes como se definió anteriormente; y R²⁴, R²⁵, R²⁶, y R²⁷ en cada caso, independientemente entre sí tienen el significado de R¹, R² y R³; f es de 1 a 8; g es 0 o 1 a (2f + 1); x es de 0 a 3; y h es de 3 a 7; incluyendo las sales fisiológicamente activas derivadas de los mismos.

25 **[0024]** En algunas formas de realización, los compuestos de Fórmula (I) como se define anteriormente incluyen, pero no se limitan a, N-((6-(1-butiloxi)-3-hidroxiquinolin-2-il)-carbonil)-glicina; N-((6-cloro-3-hidroxiquinolin-2-il)-carbonil)-glicina; N-((3-hidroxi-6-(2-propiloxi)-quinolin-2-il)-carbonil)-glicina; y N-((7-cloro-3-hidroxiquinolin-2-il)-carbonil)-glicina; [(3-metoxi-piridina-2-carbonil)-amino]-ácido acético; 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((hexadeciloxi)-carbonil)-metil)-hidrocloruro de amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((1-octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((hexiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((2-noniloxi)-carbonil)-metil)-racemato de amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((heptiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benziloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benziloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-((benziloxicarbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((1-butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 5-(((3-lauriloxi)-propil)amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((benziloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-hidroxi-piridina-2-ácido carboxílico N-(((hexadeciloxi)-carbonil)-metil)-hidrocloruro de amida, 3-hidroxi-piridina-2-ácido carboxílico N-(((1-octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-hidroxi-piridina-2-ácido carboxílico N-(((hexiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-hidroxi-piridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-hidroxi-piridina-2-ácido carboxílico N-(((2-noniloxi)-carbonil)-metil)-racemato de amida, 3-hidroxi-piridina-2-ácido carboxílico N-(((heptiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benziloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benziloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-hidroxi-piridina-2-ácido carboxílico N-((benziloxicarbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-hidroxi-piridina-2-ácido carboxílico N-(((1-butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, and 5-(((3-lauriloxi)-propil)amino)-carbonil)-3-hidroxi-piridina-2-ácido carboxílico N-(((benziloxi)-carbonil)-metil)-amida. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ia) como se definen anteriormente incluyen, pero no se limitan a, N-((6-(1-butiloxi)-3-hidroxiquinolin-2-il)-carbonil)-glicina, N-((6-cloro-3-hidroxiquinolin-2-il)-carbonil)-glicina, N-((3-hidroxi-6-(2-propiloxi)-quinolin-2-il)-carbonil)-glicina, N-((7-cloro-3-hidroxi-quinolina-2-carbonil)-amino)-ácido acético, [(3-benziloxi-7-cloro-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético, [(3-hidroxi-6-isopropoxi-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético, [(3-hidroxi-6-fenoxi-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético, y [(3-hidroxi-6-trifluorometoxi-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético. En otras realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ib) como se definen anteriormente incluyen, pero no se limitan a, N-((1-cloro-4-hidroxi-7-(2-propiloxi) isoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, N-((7-bromo-4-hidroxi-isoquinolina-3-carbonil)-amino)-ácido acético, N-((1-cloro-4-hidroxi-6-(2-propiloxi) isoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, N-((1-cloro-4-hidroxi-7-metoxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, N-((1-cloro-4-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, [(7-butoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolina-3-carbonil)-amino]-ácido acético, N-((7-benziloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, N-((6-benziloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolina-3-carbonil)-amino]-ácido acético, N-((8-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, y [(7-butoxi-4-hidroxi-isoquinolina-3-carbonil)-amino]-ácido acético.

60 **[0025]** En un aspecto, un compuesto de la invención aumenta los niveles de eritropoyetina endógena en plasma mediante el aumento de la síntesis de eritropoyetina en los tejidos, tales como tejidos renales, hepáticos, hematopoyéticos, y/o neuronales, *in vivo* o *ex vivo*. En una forma de realización, el compuesto aumenta la síntesis de eritropoyetina mediante la inhibición de la hidroxilación de la subunidad alfa del factor inducible por hipoxia (HIFα), estabilizando de este modo el HIF dentro de una célula. En una forma de realización específica, el agente inhibe la hidroxilación del residuo HIF-1α P₅₆₄ o un residuo de prolina homólogo en otra isoforma HIFα. En otra forma de realización específica, el agente inhibe la hidroxilación del residuo HIF-1α P₄₀₂ o un residuo de prolina homóloga en otra isoforma HIFα. En otra realización adicional, el compuesto puede inhibir adicionalmente la

hidroxilación de los residuos de asparagina HIFa. En una forma de realización específica, el agente inhibe la hidroxilación del residuo HIF-1 α N₈₀₃ o un residuo homólogo de asparagina en otra isoforma HIFa.

5 [0026] En el presente documento se describen, como referencia únicamente, los métodos para identificar compuestos que aumentan los niveles plasmáticos de eritropoyetina endógena, los métodos que incluyen la administración de un compuesto de interés a, por ejemplo, un animal o a las células cultivadas y la medición de la eritropoyetina en, por ejemplo, la sangre o los medios de cultivo acondicionados, respectivamente. Un aumento de la EPO en animales o células relativas a controles no tratados es indicativa de un compuesto que aumenta la EPO endógena. Alternativamente, los métodos identifican compuestos que aumentan indirectamente las síntesis de eritropoyetina mediante la estabilización de HIFa en las células.

10 [0027] Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con varios otros enfoques terapéuticos. En una forma de realización, el compuesto se administra con un suplemento de hierro, por ejemplo, sulfato ferroso, vitamina B₁₂, y/o ácido fólico. En otra forma de realización, el compuesto se administra junto con la administración de eritropoyetina exógena, por ejemplo, la eritropoyetina humana recombinante, y/o el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), por ejemplo, G-CSF recombinante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 [0028] La figura 1 muestra la inducción de eritropoyetina *in vitro* en respuesta a los compuestos de la invención. Las células en cultivo se trataron con compuestos a las concentraciones indicadas. Los tipos de células que se muestran en la figura son células hepáticas humanas derivadas de un carcinoma hepatocelular (Hep3B).

25 [0029] Las figuras 2A, 2B, y 2C muestran la inducción de eritropoyetina y el aumento de hematocrito posterior en los animales tratados con un compuesto de la invención. La Figura 2A muestra la expresión de la transcripción de eritropoyetina en el hígado y los riñones de los animales tratados durante 3 días, ya sea con un control de vehículo (0 mg de compuesto/kg de peso corporal/día) o un compuesto de la invención. La Figura 2B muestra los niveles de eritropoyetina en plasma, y la Figura 2C muestra hematocrito de sangre, en las muestras de sangre recogidas 4 horas después de tratamiento final de los mismos animales representados en la Figura 2A.

30 [0030] Las figuras 3A y 3B muestran aumento en plasma de la eritropoyetina y el incremento resultante en el hematocrito en los animales tratados con los compuestos de la invención. La Figura 3A muestra un aumento en el plasma de la eritropoyetina dos días después del tratamiento con el compuesto. La Figura 3B muestra el aumento en el hematocrito 2 y 7 días después del tratamiento con diversos compuestos de la invención.

35 [0031] Las figuras 4A, 4B, 4C, y 4D muestran los cambios en suero de eritropoyetina, reticulocitos que circulan en sangre, nivel de hemoglobina en la sangre, y hematocrito, respectivamente, en los animales tratados con regímenes de dosificación variables de un compuesto de la invención.

40 [0032] Las figuras 5A y 5B muestran cambios en el hematocrito y reticulocitos circulantes en sangre en los animales expuestos a una sola dosis de cisplatino y, posteriormente, tratados con un compuesto de la invención.

45 [0033] Las figura 6A, 6B, y 6C muestran la expresión de transcritos de eritropoyetina en el cerebro, el hígado, y el riñón, respectivamente, en los animales tratados con un compuesto de la invención.

[0034] La figura 7 muestra los aumentos en los niveles de eritropoyetina endógena en animales con operación simulada y de forma animales nefrectomizados de manera bilateral tratados con un compuesto de la invención en relación con el control simulado no tratado y BN.

50 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0035] Antes de describir la presente invención, ha de entenderse que la invención no se limita a las metodologías, protocolos, líneas celulares, ensayos y reactivos descritos, ya que éstos pueden variar.

55 [0036] Debe tenerse en cuenta que, como se usa aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "un fragmento" incluye una pluralidad de tales fragmentos, una referencia a un "anticuerpo" es una referencia a uno o más anticuerpos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

60 [0037] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento se pueden utilizar en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Todas las publicaciones citadas en este documento se mencionan para el propósito de

65

describir y divulgar las metodologías, reactivos, y herramientas reportados en las publicaciones que podrían ser utilizados en relación con la invención.

5 **[0038]** La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, procedimientos convencionales de química, bioquímica, biología molecular, biología celular, genética, inmunología y farmacología, dentro de la experiencia de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía. (Véase, por ejemplo, Gennaro, AR, ed. (1990) Remington Pharmaceutical Sciences, 18a ed., Mack Publishing Co.; Colowick, S. et al., Eds., Methods in Enzymology, Academic Press, Inc.; Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV (DM Weir y CC Blackwell, eds., 1986, Blackwell Scientific Publications); Maniatis, T. y col., Eds. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2^a edición, Vols. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, FM et al., Eds. (1999) Short Protocols in Molecular Biology, 4^a edición, John Wiley & Sons; Ream et al., Eds. (1998) Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, Academic Press); PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2^a ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag).)

15 **DEFINICIONES**

20 **[0039]** El término "anemia" tal como se utiliza aquí, se refiere a cualquier anomalía de la hemoglobina o eritrocitos que conduce a la reducción de los niveles de oxígeno en la sangre. La anemia puede estar asociada con la producción, el procesamiento, o el rendimiento anormal de los eritrocitos y/o la hemoglobina. El término anemia se refiere a cualquier reducción en el número de glóbulos rojos y/o el nivel de hemoglobina en la sangre con respecto a los niveles normales de la sangre.

25 **[0040]** La anemia puede presentarse debido a condiciones tales como la enfermedad aguda o crónica del riñón, infecciones, inflamación, cáncer, radiación, toxinas, diabetes y cirugía. Las infecciones pueden deberse a, por ejemplo, virus, bacterias y/o parásitos. La inflamación puede estar provocada por trastornos infecciosos e autoinmunes, como la artritis reumatoide. La anemia también puede estar asociada con la pérdida de sangre debido a, por ejemplo, la úlcera de estómago, úlcera duodenal, hemorroides, cáncer de estómago o intestino grueso, traumas, lesiones o procedimientos quirúrgicos. La anemia se asocia también con la terapia de radiación, quimioterapia, y diálisis renal. La anemia también se asocia con los pacientes infectados por el VIH sometidos a tratamiento con azidotimidina (zidovudina) u otros inhibidores de la transcriptasa inversa, y se puede desarrollar en los pacientes de cáncer sometidos a quimioterapia, por ejemplo, con agentes quimioterapéuticos que contengan o no cisplatino cíclico. La anemia aplásica y los síndromes mielodisplásicos son enfermedades asociadas con la insuficiencia de la médula ósea que dan lugar a una menor producción de eritrocitos. Además, la anemia puede ser resultado de una hemoglobina o eritrocitos defectuosos o anormales, tal como en los trastornos que incluyen anemia microcítica, anemia hipocrómica, etc La anemia puede resultar de trastornos en el transporte, el procesamiento, y la utilización de hierro, véase, por ejemplo, la anemia sideroblástica.

35 **[0041]** Los términos "trastornos" y "enfermedades" y "condiciones" se utilizan inclusive y se refieren a cualquier condición anormal.

40 **[0042]** Los términos "condiciones anémicas" y "trastornos anémicos" hacen referencia a cualquier afección, enfermedad o trastorno asociado con la anemia. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, los trastornos enumerados anteriormente. Los trastornos anémicos incluyen además, pero no se limitan a, la anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune, trasplante de médula ósea, síndrome de Churg-Strauss, anemia Diamond Blackfan, anemia de Fanconi, síndrome de Felty, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante de células madre hematopoyéticas, síndrome urémico hemolítico, síndrome mielodisplásico, hemoglobinuria paroxística nocturna, osteomielofibrosis, pancitopenia, aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura de Schoenlein-Henoch, anemia sideroblástica, anemia refractaria con exceso de blastos, artritis reumatoide, síndrome de Shwachman, anemia de células falciformes, talasemia, la talasemia menor, púrpura trombocitopénica.

50 **[0043]** El término "eritropoyetina" se refiere a cualquier eritropoyetina recombinante o de origen natural incluyendo, por ejemplo, la eritropoyetina humana (N° de Acceso del GenBank AAA52400; Lin et al. (1985) Proc Natl Acad Sci EE.UU. 82:7580-7584), epoetina eritropoyetina humana recombinante (Amgen, Inc., Thousand Oaks CA), eritropoyetina humana recombinante ARANESP (Amgen), eritropoyetina recombinante humana PROCRIT (Ortho Biotech Products, LP, Raritan NJ).

60 **[0044]** El término "HIFa" se refiere a la subunidad alfa de la proteína del factor inducible por hipoxia. HIFa puede ser cualquier proteína humana o de otro mamífero, o fragmento de la misma, incluyendo HIF-1 α (N° de Acceso del Genbank Q16665), HIF-2 α humana (N° de Acceso del Genbank AAB41495), y HIF-3 α (N° de Acceso del Genbank AAD22668); HIF-1 α murina (Acceso Genbank Q61221), HIF-2 α (Acceso Genbank BAA20130 y AAB41496) y HIF-3 α (Acceso Genbank AAC72734); HIF-1 α de rata (Acceso Genbank CAA70701), HIF -2 α (N° de Acceso del Genbank CAB96612), y HIF-3 α (N° de Acceso del Genbank CAB96611); y HIF -1 α bovina (N° de Acceso del Genbank BAA78675). HIFa también puede ser cualquier proteína o fragmento de la misma que no es de mamífero incluyendo Xenopus laevis HIF-1 α (N° de Acceso del Genbank CAB96628), Drosophila nielanogaster HIF-1 α (N° de Acceso del Genbank JC4851), y HIF-1 α de pollo (Núm. de Acceso Genbank BAA34234). Las secuencias de genes HIFa también pueden obtenerse a través de técnicas de clonación de rutina, por ejemplo mediante el uso de la totalidad o

parte de una secuencia de gen HIFa descrita anteriormente como una sonda para recuperar y determinar la secuencia de un gen HIFa en otras especies.

5 **[0045]** Un fragmento de HIFa incluye cualquier fragmento que conserva al menos una característica funcional o estructural de HIFa. Los fragmentos de HIFa incluyen, por ejemplo, las regiones definidas por HIF-1 α humana a partir de los aminoácidos 401 a 603 (Huang et al., *supra*), aminoácidos 531 a 575 (Jiang et al. (1997) J Biol. Chem. 272:19253-19260), aminoácidos 556 a 575 (Tanimoto y col., *supra*), aminoácidos 557 a 571 (Srinivas et al. (1999) Biochem Biophys Res Commun 260:557-561), y aminoácidos 556 a 575 (Iván y Kaelin (2001) Science 292:464-468). Además, los fragmentos HIFa incluyen cualquier fragmento que contiene al menos una aparición del motivo LXXLAP, por ejemplo, como ocurre en la secuencia nativa de HIF-1 α humana en L₃₉₇TLLAP y L₅₅₉EMLAP. Por ejemplo, un péptido HIF para su uso en el ensayo de selección del ejemplo 9 puede incluir [metoxicumarina]-DLLEALAPYIPADDDFQL-amida (SEQ ID NO: 5).

15 **[0046]** Los términos "secuencia de aminoácidos" o "polipéptido" tal como se usan en este documento, por ejemplo, para referirse a HIFa y fragmentos de los mismos, contemplan un oligopéptido, péptido, o secuencia de la proteína, o un fragmento de cualquiera de estos, y para moléculas de origen natural o sintético. "Fragmentos" pueden referirse a cualquier porción de una secuencia que conserva al menos una característica estructural o funcional de la proteína. Los fragmentos inmunogénicos o fragmentos antigénicos son fragmentos de polipéptidos, preferentemente, fragmentos de aproximadamente cinco y quince aminoácidos de longitud, que retienen al menos una actividad biológica o inmunológica. Donde se utiliza "secuencia de aminoácidos" para referirse a la secuencia de polipéptidos de una molécula de proteína de origen natural, "secuencia de aminoácidos" y términos similares no pretenden limitar la secuencia de aminoácidos de la secuencia nativa completa asociada con la molécula de proteína mencionada anteriormente.

25 **[0047]** El término "proteínas relacionadas" como se usa en este documento, por ejemplo, para referirse a las proteínas relacionadas con la prolil hidroxilasa HIFa, abarca otras enzimas 2-oxoglutarato dioxigenasa, especialmente los miembros de la familia que requieren de manera similar Fe²⁺, 2-oxoglutarato, y oxígeno para mantener la actividad de la hidroxilasa. Tales enzimas incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, procolágeno lisil hidroxilasa, procolágeno prolil 4-hidroxilasa, y el factor de inhibición de HIF (FIH), una hidroxilasa asparaginilo responsable de la regulación de la transactivación de HIFa. (N° de Acceso del GenBank AAL27308; Mahon et al. (2001) Genes Dev. 15:2675-2686; Lando et al. (2002) Science 295:858-861; y Lando et al. (2002) Genes Dev. 16:1466-1471. Véase también Elkins et al. (2002) J Biol. Chem. C200644200).

35 **[0048]** Los términos "prolil hidroxilasa de HIF" y "PH HIF" se refieren a cualquier enzima capaz de hidroxilar un residuo de prolina en la proteína HIF. Preferiblemente, el residuo de prolina hidroxilado por la HIF PH incluye la prolina encontrada en el motivo LXXLAP, por ejemplo, como se produce en la secuencia natural de HIF-1 α humana en L₃₉₇TLLAP y L₅₅₉EMLAP. HIF PH incluye miembros de la familia de genes Egl-Nueve (EGLN) descrito por Taylor (2001, Gene 275:125-132), y caracterizado por Aravind y Koonin (2001, Genome Biol. 2: RESEARCH0007), Epstein et al. (2001, Cell 107:43-54), y Bruick y McKnight (2001, Science 294:1337-1340). Ejemplos de enzimas HIF PH incluyen SM-20 humana (EGLN1) (N° de Acceso del GenBank AAG33965; Dupuy et al. (2000) Genomics 69:348-54), isoforma 1 EGLN2 (N° de Acceso del GenBank CAC42510; Taylor, *supra*), isoforma 2 EGLN2 (N° de Acceso del GenBank NP_060025), y EGLN3 (N° de Acceso del GenBank CAC42511; Taylor, *supra*); EGLN1 de ratón (N° de Acceso del GenBank CAC42515), EGLN2 (N° de Acceso del GenBank CAC42511), y EGLN3 (SM-20) (N° de Acceso del GenBank CAC42517); y SM-20 de rata (N° de Acceso del GenBank AAA 19321). Además, HIF PH puede incluir *Caenorhabditis elegans* EGL-9 (N° de Acceso del GenBank AAD56365) y producto del gen *Drosophila melanogaster* CG1114 (N° de Acceso del GenBank AAF52050). HIF PH también incluye cualquier fragmento de las proteínas de longitud completa precedentes que retienen al menos una característica estructural o funcional.

50 **[0049]** El término "agonista" se refiere a una molécula que aumenta o prolonga la duración del efecto de una molécula particular. Los agonistas pueden incluir proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos o cualquier otra molécula que aumente el efecto de la molécula diana.

55 **[0050]** El término "antagonista" se refiere a una molécula que disminuye el grado o la duración del efecto de la actividad biológica o inmunológica de una molécula particular. Los antagonistas pueden incluir proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, anticuerpos o cualquier otra molécula que disminuya el efecto de la molécula diana.

60 **[0051]** El término "microarray" se refiere a cualquier disposición de ácidos nucleicos, aminoácidos, anticuerpos, etc, sobre un sustrato. El sustrato puede ser cualquier soporte adecuado, por ejemplo, perlas, vidrio, papel, nitrocelulosa, nylon, o cualquier membrana apropiada. Un sustrato puede ser cualquier soporte rígido o semi-rígido, incluyendo, pero sin limitarse a, membranas, filtros, obleas, chips, portaobjetos, fibras, perlas, incluyendo perlas magnéticas o no magnéticas, geles, tubos, placas, polímeros, micropartículas, capilares, etc. El sustrato puede proporcionar una superficie para el recubrimiento y/o puede tener una variedad de formas superficiales, tales como pozos, pernos, zanjias, canales y poros, a los que los ácidos nucleicos, aminoácidos, pueden unirse.

65 **[0052]** El término "excipiente" tal como se utiliza en este documento significa una sustancia inerte o inactiva utilizada en la producción de productos farmacéuticos u otros comprimidos, incluyendo, sin limitación, cualquier

5 sustancia utilizada como un aglutinante, desintegrante, recubrimiento, la ayuda de compresión/encapsulación, la crema o loción, lubricante, parenteral, edulcorante o aromatizante, agente de suspensión/gelificante, o agente de
 10 granulación en húmedo. Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, carbopol, povidona, goma de xantano; los revestimientos incluyen, por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, etilcelulosa, goma de gelano, maltodextrina; los
 15 adyuvantes de compresión/encapsulación incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, dextrosa, fructosa dc, miel dc, lactosa (anhidrato o monohidrato; opcionalmente en combinación con aspartamo, celulosa, o celulosa microcristalina), almidón dc, sacarosa; los disgregantes incluyen, por ejemplo, croscarmelosa de sodio, goma de gelano, glicolato de almidón de sodio; las cremas y lociones incluyen, por ejemplo, maltodextrina, carragenanos; los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio; los materiales para los comprimidos masticables incluyen, por ejemplo, dextrosa, fructosa dc, lactosa (monohidrato, opcionalmente en combinación con aspartamo o celulosa); los parenterales incluyen, por ejemplo, manitol, povidona; los plastificantes incluyen, por ejemplo, sebacato de dibutilo, ftalato de acetato de polivinilo; los agentes de suspensión/gelificantes incluyen, por ejemplo, carragenina, almidón glicolato de sodio, goma de xantano; los edulcorantes incluyen, por ejemplo, aspartamo, dextrosa, fructosa dc, sorbitol, sacarosa dc, y los agentes de granulación en húmedo incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, maltodextrina, celulosa microcristalina.

20 **[0053]** El término "dosis de carga", como se usa aquí, se refiere a una dosis única o múltiple administrada inicialmente para alcanzar rápidamente el nivel farmacológico deseado. Por ejemplo, una dosis de carga en referencia a los métodos de la invención se refiere a un régimen de dosificación inicial que aumenta rápidamente, por ejemplo, la concentración en plasma de un compuesto de la invención a un nivel farmacéuticamente activo.

25 **[0054]** El término "dosis de inducción", como se usa aquí se refiere a una concentración de dosis repetida administrada inicialmente para conseguir rápidamente la respuesta fisiológica deseada. Por ejemplo, una dosis de inducción en referencia a los métodos de la invención se refiere a un régimen de dosificación inicial que aumenta rápidamente el nivel de hematocrito o la hemoglobina dentro de un rango de destino, que pueden estar en o por debajo de los niveles de hematocrito/hemoglobina normales.

30 **[0055]** El término "dosis de mantenimiento" tal como se utiliza aquí se refiere al nivel de dosis administrada después de una carga o dosis de inducción con el fin de mantener una respuesta fisiológica deseada. Por ejemplo, una dosis de mantenimiento en referencia a los métodos de la invención se refiere a un régimen de dosificación que mantiene hematocrito y/o hemoglobina dentro de un rango de destino deseado, que puede estar en o por debajo de los niveles de hematocrito/hemoglobina normales.

35 **[0056]** El término "muestra" se utiliza aquí en su sentido más amplio. Las muestras pueden derivar de cualquier fuente, por ejemplo, a partir de fluidos corporales, secreciones, tejidos, células, o células en cultivo, incluyendo, pero sin limitarse a, saliva, sangre, orina, suero, plasma, humor vítreo, líquido sinovial, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, y tejido de órgano (por ejemplo, tejido de biopsia); de los cromosomas, organelos, u otras membranas aisladas a partir de una célula: a partir de ADN genómico, ADNc, ARN, ARNm, etc, y a partir de células o tejidos aclarados, o manchas de tinta o huellas de tales células o tejidos. Las muestras pueden derivar de cualquier fuente, tal como, por ejemplo, un sujeto humano o un sujeto mamífero no humano, etc También se contemplan las muestras derivadas de cualquier modelo animal de la enfermedad. Una muestra puede estar en solución o puede estar por ejemplo, fijada o unida a un sustrato. Una muestra puede referirse a cualquier material adecuado para probar la presencia de eritropoyetina o HIFa o a fragmentos de los mismos, o adecuados para el cribado de moléculas que aumentan los niveles endógenos de eritropoyetina o HIFa o para fragmentos los mismos. Los métodos para obtener tales muestras están dentro del nivel de habilidad en la técnica.

40 **[0057]** El término "sujeto" se utiliza aquí en su sentido más amplio. Los sujetos pueden incluir células aisladas, procariotas o eucariotas, o tejidos en cultivo. En ciertas formas de realización, un sujeto es un animal, particularmente un animal seleccionado de una especie de mamífero, incluida la rata, conejo, bovino, ovino, porcino, canino, felino, murino, equino, y primates, particularmente humanos.

INVENCION

55 **[0058]** En el presente documento se describen métodos para aumentar la eritropoyetina endógena (EPO). Estos métodos se pueden aplicar *in vivo*. Por ejemplo, en el plasma sanguíneo, o *in vitro*, por ejemplo, en el cultivo de células de medio condicionado. La invención proporciona compuestos para uso en el aumento de los niveles de EPO endógena para prevenir, pre-tratar, o tratar la condición de la anemia asociada a la EPO. Otras condiciones asociadas con la anemia incluyen trastornos tales como la enfermedad renal aguda o crónica, la diabetes, el cáncer, las úlceras, la infección con un virus, por ejemplo, VIH, bacterias, o parásitos; inflamación, etc. Las condiciones anémicas pueden incluir, además, aquellos asociados con los procedimientos o tratamientos que incluyen, por ejemplo, la terapia de radiación, quimioterapia, diálisis, y la cirugía. Los trastornos asociados con la anemia, además, de la hemoglobina anormal y/o eritrocitos, tal como se encuentra en los trastornos tales como la anemia microcítica, la anemia hipocrómica y la anemia aplásica.

65 **[0059]** Los presentes compuestos se pueden utilizar para aumentar la EPO endógena en un sujeto sometido a un tratamiento o procedimiento específico, profilácticamente o de forma concurrente, por ejemplo, un paciente anémico infectada por el VIH en tratamiento con azidotimidina (zidovudina) u otros inhibidores de la transcriptasa inversa, un

paciente con cáncer anémico que recibe agentes quimioterapéuticos que contienen cisplatino cíclico o no, o un paciente anémico o no anémico que ha someterse a cirugía.

5 **[0060]** Adicionalmente, los compuestos se pueden utilizar para aumentar los niveles de EPO endógena en un paciente anémico o no anémico que ha de someterse a cirugía para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas o para facilitar la banca de sangre antes de la cirugía. Las pequeñas reducciones en el hematocrito que ocurren típicamente después de la donación de sangre autóloga prequirúrgica no estimulan un aumento en la EPO endógena o en la eritropoyesis compensatoria. Sin embargo, la estimulación preoperatoria de EPO endógena sería aumentar de manera efectiva la masa de eritrocitos y los volúmenes de donación autóloga, mientras que el mantenimiento de los niveles de hematocrito más altos, y compuestos para su uso en tales métodos se contemplan específicamente en este documento. En algunas poblaciones quirúrgicas, en particular los individuos que experimentan pérdidas de sangre quirúrgicas en exceso de 2 litros, los métodos de la invención se pueden aplicar para reducir la exposición de sangre alogénica. (Crosby (2002) Amer J Therap 9:371-376.)

15 **[0061]** Se ha demostrado que los compuestos de la invención para aumentar los niveles de eritropoyetina endógena en los medios a partir de células en cultivo tratados *in vitro* y en el plasma sanguíneo de animales tratados *in vivo*. Aunque el riñón es la principal fuente de eritropoyetina en el cuerpo, otros órganos, incluyendo el cerebro, el hígado y la médula ósea, pueden sintetizar eritropoyetina cuando se realiza la estimulación adecuada. Usando los compuestos de la invención, la expresión de eritropoyetina endógena se puede aumentar en varios órganos del cuerpo, incluyendo el cerebro, el riñón y el hígado. En efecto, los compuestos de la invención incluso aumentan los niveles de eritropoyetina endógena en los animales que han sido sometidos a nefrectomía bilateral.

20 **[0062]** Los compuestos de la invención demuestran que los niveles de eritropoyetina se pueden aumentar incluso cuando la función renal está comprometida. Aunque la invención no está limitada por el mecanismo por el cual se produce la eritropoyetina, la disminución en la secreción de eritropoyetina vista habitualmente durante la insuficiencia renal puede deberse a la hiperoxia en el tejido renal debida al aumento de flujo de movimiento continuo/reperfusión. (Priyadarshi et al. (2002) Kidney Int. 61:542-546.)

25 **[0063]** Además, los compuestos de la invención aumentan el nivel de hematocrito y hemoglobina en sangre en los animales tratados *in vivo*. Los aumentos en la OEP de plasma, el hematocrito y hemoglobina en sangre en respuesta a los compuestos de la invención son sensibles a las dosis, sin embargo, pueden establecerse los regímenes de dosificación que producen un nivel constante y controlado de la respuesta a los compuestos de la invención. Además, el tratamiento con los compuestos de la invención puede corregir la anemia, por ejemplo, inducida por un compuesto tóxico como el cisplatino como agente quimioterapéutico, o debido a la pérdida de sangre, por ejemplo, por traumatismo, lesión, parásitos, o cirugía.

30 **[0064]** El aumento en el hematocrito y hemoglobina en sangre en los animales tratados con los compuestos de la invención está precedido por un aumento en el porcentaje de glóbulos rojos inmaduros (reticulocitos) que circula dentro de la sangre. Como tal, la invención contempla compuestos de la invención para su uso en los métodos de prevención, tratamiento previo o tratamiento de la anemia, aumentando los niveles de reticulocitos en la sangre de los animales para la producción de reticulocitos lisados de células libres como se describe en, por ejemplo, Pelham y Jackson. (1976, Eur J Biochem 67:247-256.) Los niveles de reticulocitos circulantes se incrementan en animales, por ejemplo, conejos, por tratamiento con compuestos de la invención, solos o en combinación con otro compuesto, tal como, por ejemplo, acetilfenilhidrazina. La sangre se recoge, y los reticulocitos se sedimentan por centrifugación y se lisan con agua destilada. Los extractos pueden ser procesados adicionalmente utilizando cualquier metodología apropiada conocida por los expertos en la técnica. (Véase, por ejemplo, Jackson y Hunt (1983) Methods Enzymol 96:50-74.)

35 **[0065]** La invención también contempla compuestos para su uso en los métodos de la prevención, el tratamiento previo o el tratamiento de la anemia, los métodos que implican el aumento de transporte de hierro, el procesamiento, y la utilización. (Véase, por ejemplo la propiedad común de solicitud de patente pendiente EE.UU. titulada "Estabilización de factor inducible por hipoxia (HIF) Alfa", presentada en la misma fecha.) De manera específica, los compuestos de la invención pueden aumentar las enzimas y proteínas implicadas en la captación de hierro, el transporte, y el procesamiento. Tales enzimas y proteínas incluyen, pero no se limitan a, transferrina y receptor de transferrina, que en conjunto facilitan el transporte y la absorción de hierro y, por ejemplo, tejido eritroide, y ceruloplasmina, una ferroxidasa requerida para oxidar el hierro ferroso a hierro férrico. Como transferrina sólo se puede unir y transportar el hierro férrico, la ceruloplasmina es importante para el suministro de hierro a los tejidos. La capacidad de los compuestos de la invención para aumentar tanto la eritropoyetina endógena como el transporte y la utilización de hierro en un solo curso de tratamiento proporciona beneficios no abordados por la terapéutica actual de la anemia, tales como la administración de eritropoyetina recombinante en el tratamiento de trastornos anémicos incluyendo la artritis reumatoide, anemia sideroblástica, etc

40 **[0066]** Aunque la invención no está limitada por el método en el que se induce la eritropoyetina endógena, se contempla específicamente un mecanismo por el cual el aumento de la síntesis de compuestos de la eritropoyetina endógena es mediante la inhibición de la hidroxilación de la subunidad alfa del factor inducible por hipoxia (HIFa). Más específicamente, los compuestos inhiben la hidroxilación de residuos de prolina HIFa, por ejemplo, el residuo

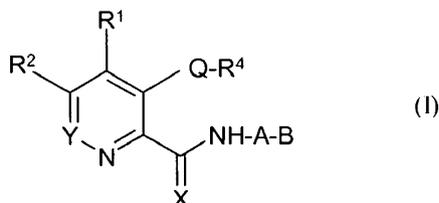
P564 en HIF-1 α o una prolina homóloga en otra isoforma HIFa, o el residuo P402 en HIF-1 α o una prolina homóloga en otra isoforma HIFa. Adicionalmente, los compuestos se pueden usar para inhibir la hidroxilación de los residuos de asparagina HIFa, por ejemplo, el residuo N803 de HIF-1 α o un residuo de asparagina homóloga en otra isoforma HIFa.

[0067] Ya que la HIFa se modifica por hidroxilación, una reacción que requiere oxígeno y Fe²⁺, la presente invención contempla en un aspecto que la enzima responsable de la hidroxilación HIFa sea un miembro de la familia 2-oxoglutarato dioxigenasa. Tales enzimas incluyen, pero no se limitan a, procolágeno lisil hidroxilasa, procolágeno prolil 3-hidroxilasa, procolágeno prolil 4-hidroxilasa α (I) y α (II), timina 7-hidroxilasa, aspartil (asparaginil) β -hidroxilasa, ϵ -N-trimetilisina hidroxilasa, γ -butirotbetaína hidroxilasa, etc. Estas enzimas requieren oxígeno, Fe²⁺, 2-oxoglutarato, y ácido ascórbico para su actividad hidroxilasa. (Véase, por ejemplo, Majamaa et al (1985) J Biochem 229:127-133; Myllyharju y Kivirikko (1997) EMBO J. 16:1173-1180; Thornburg et al (1993) 32:14023-14033; y Jia et al. (1994) Pruc Natl Acad Sci EE.UU. 91:7227-7231.)

[0068] Se han identificado varios inhibidores de moléculas pequeñas de prolil 4-hidroxilasa. (Véase, por ejemplo, Majamaa et al, supra; Kivirikko y Myllyharju (1998) Matrix Biol. 16:357-368; Bickel et al (1998) Hepatology 28:404-411; Friedman et al (2000) Proc Natl Acad. Sci. EE.UU. 97:4736-4741;.. y Franklin et al (2001) J Biochem 353:333-338) La presente invención contempla el uso de estos compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en piridina carboxamidas, quinolina carboxamidas, isoquinolina carboxamidas, cinolina carboxamidas, y beta-carbolina carboxamidas.

[0069] Los compuestos que se pueden utilizar en la invención incluyen, por ejemplo, miméticos estructurales de 2-oxoglutarato que se seleccionan entre el grupo que consiste en piridina carboxamidas, quinolina carboxamidas, isoquinolina carboxamidas, cinolina carboxamidas, y beta-carbolina carboxamidas. Tales compuestos pueden inhibir la meta de 2-oxoglutarato dioxigenasa miembro de la familia competitivamente con respecto a 2-oxoglutarato y no competitiva con respecto al hierro. (Majamaa et al (1984) Eur J Biochem 138:239-45;.. Y Majamaa et al, supra.)

[0070] En ciertas realizaciones, los compuestos utilizados en la invención se seleccionan a partir de un compuesto de la fórmula (I)



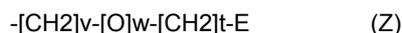
donde

A es 1,2-arilideno, 1,3-arilideno, 1,4-arilideno; o (C₁-C₄)-alquileo, opcionalmente sustituidos por uno o dos halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-hidroxialquilo, (C₁-C₆)-alcoxi, -O-[CH₂]_x-C_tH_(2t+1-g)Hal_g, (C₁-C₆)-fluoroalcoxi, (C₁-C₈)-fluoroalqueniloxi, (C₁-C₈)-fluoroalquiniloxi, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl; (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-alquilsulfonil, (C₁-C₆)-alquilsulfonil, (C₁-C₆)-alquilcarbonil, (C₁-C₆)-alcoxycarbonil, carbamoil, N-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, (C₁-C₆)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquil, fenil, benzil, fenoxi, benziloxi, anilino, N-metilanilino, fenilmercapto, fenilsulfonil, fenilsulfonil, sulfamoil, N-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil; o por un radical sustituido (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₁)-aralquilo (C₆-C₁₂)-aril, (C₇-C₁₁)-aralquil radical, que transporta en el resto arilo de uno a cinco sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alcoxi, -O-[CH₂]_x-C_tH_(2t+1-g)Hal_g, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-alquilsulfonil, (C₁-C₆)-alquilsulfonil, (C₁-C₆)-alquilcarbonil, (C₁-C₆)-alcoxycarbonil, carbamoil, N-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, (C₁-C₆)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquil, sulfamoil, N-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil; o en el que A es -CR⁵R⁶ y R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrogeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, arilo, o un sustituyente del átomo de α -carbono de un α -amino ácido, en el que el amino ácido es un L-amino ácido natural o su D-isómero.

[0071] B es -CO₂H, -NH₂, -NHSO₂CF₃, tetrazolil, imidazolil, 3-hidroxiisoxazolil, -CONHCOR^m, -CONHSOR^m, CONHSO₂R^m, en el que R^m es arilo, heteroarilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, o (C₁-C₄)-alquilo, opcionalmente monosustituido por (C₆-C₁₂)-arilo, heteroarilo, OH, SH, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxi, (C₁-C₄)-tioalquilo, (C₁-C₄)-sulfonil, (C₁-C₄)-sulfonil, CF₃, Cl, Br, F, I, NO₂, -COOH, (C₂-C₅)-alcoxycarbonil, NH₂, mono-(C₁-C₄)-alquil)-amino, di-(C₁-C₄)-alquil)-amino, o (C₁-C₄)-perfluoroalquilo; o en el que B es un radical CO₂-G carboxil, en el que G es un radical de un alcohol G-OH en el que G se selecciona entre el radical (C₁-C₂₀)-alquilo, radical (C₃-C₈) cicloalquilo, radical (C₂-C₂₀)-alquenilo, radical (C₃-C₈)-cicloalquenilo, radical retinilo, radical (C₂-C₂₀)-alquinilo, (C₄-C₂₀)-radical alqueninilo, en el que los radicales alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, y alqueninilo incluyen uno o más múltiples enlaces; radical (C₆-C₁₆)-carbocíclico arilo, radical (C₇-C₁₆)-carbocíclico aralquilo, radical heteroarilo, radical o heteroaralquilo, en el que un radical heteroarilo o resto heteroarilo de un radical heteroaralquilo contiene 5 o 6 átomos de anillo; y en el que los radicales definidos por G son sustituidos por uno o más hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₅-C₈)-cicloalquenil, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₂-C₁₂)-alquenilo, (C₂-C₁₂)-alquinilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-

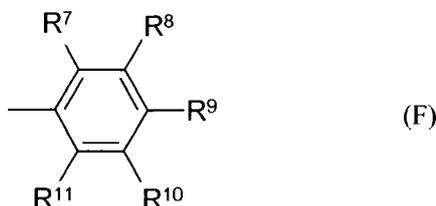
- ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxi, (C₁-C₈)-hidroxialquilo, -O-[CH₂]_x-C₁H_(2r+1-g)-F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, cinnamoil, (C₂-C₁₂)-alquenilcarbonil, (C₂-C₁₂)-alquinilcarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alqueniloxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarbonil, aciloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxicarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilocoxicarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarboniloxi (C₂-C₁₂)-alqueniloxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarboniloxi, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N.N-di(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N.N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiloxi, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, amino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₂)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₂-C₁₂)-alquenilamino, (C₂-C₁₂)-alquinilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilamino, N-alquil-aralquilamino, N-alquil-arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilamino-(C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquilo, amino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N.N-di-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alquilmercapto, (C₁-C₁₂)-alquilsulfinil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonyl, (C₆-C₁₆)-arilmercapto, (C₆-C₁₆)-arilsulfinil, (C₆-C₁₂)-arilsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto, (C₇-C₁₆)-alquilsulfinil, (C₇-C₁₆)-alquilsulfonyl, sulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, N.N-di(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, (C₃-C₈)-cicloalquilsulfamoil, N-(C₆-C₁₂)-alquilsulfamoil, N-(C₇-C₁₆)-alquilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-arilsulfamoil, (C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilsulfamoil, (C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alquil)-arilsulfamoil, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-arilsulfamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-arilsulfamoil, o N-((C₁-C₁₀)-alquil-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil; en el que los radicales arilo o que contienen un resto arilo, pueden ser sustituidos en el arilo por de uno a cinco, diferentes o distintos hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxi, (C₁-C₈)-hidroxialquilo, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquil-carbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alqueniloxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquilcarboniloxi, (C₆-C₁₂)-arilcarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilcarboniloxi, cinnamoiloxi, (C₂-C₁₂)-alquenilcarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquinilcarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxicarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilocoxicarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alqueniloxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarboniloxi, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N.N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N.N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiloxi, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, amino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₂)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₂-C₁₂)-alquenilamino, (C₂-C₁₂)-alquinilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilamino, N-alquil-aralquilamino, N-alquil-arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino, (C₇-C₁₆)-alquilcarbonilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquil, amino-(C₁-C₁₀)-alquil, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, N.N-di-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, (C₃-C₈)-cicloalquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, (C₁-C₁₂)-alquilmercapto, (C₁-C₁₂)-alquilsulfinil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonyl, (C₆-C₁₂)-arilmercapto, (C₆-C₁₂)-arilsulfinil, (C₆-C₁₂)-arilsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto, (C₇-C₁₆)-alquilsulfinil, o (C₇-C₁₆)-alquilsulfonyl, X es O o S; Q es O, S, NR', o un enlace; en el que, si Q es un enlace, R⁴ es halógeno, nitrilo, o trifluorometil; o en el que, si Q es O, S o NR', R⁴ es hidrógeno, radical (C₁-C₁₀)-alquilo, radical (C₂-C₁₀)-alquenilo, radical (C₂-C₁₀)-alquinilo, en el que el radical alquenilo o alquinilo contiene uno o dos enlaces múltiples C-C; radical de la fórmula

fluoroalquilo no sustituido $-\text{[CH}_2\text{]}_x\text{-CFH}_{(2f+1-g)}\text{F}_g$, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-radical alquilo, (C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-radical alquilo, radical arilo, radical heteroarilo, radical (C₇-C₁₁)-aralquilo, o un radical de la fórmula Z



en el que

E es un radical heteroarilo, un radical (C₃-C₈)-cicloalquilo, o un radical fenilo de la fórmula F



v es 0-6,

w es 0 o 1,

t es 0-3, y

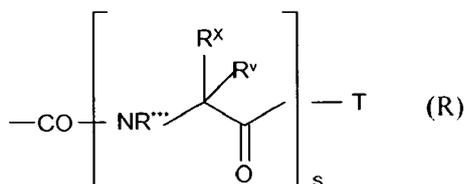
R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ son idénticos o diferentes y son hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alcoxi, $-\text{O-[CH}_2\text{]}_x\text{-C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{-F}_g$, $-\text{OCF}_2\text{-Cl}$, $-\text{O-CF}_2\text{-CHFCl}$, (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-hidroxialquilo, (C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilsulfinil, (C₁-C₆)-alquilsulfonyl, (C₁-C₆)-alquilcarbonil, (C₁-C₈)-alcoxycarbonil, carbamoil, N-(C₁-C₈)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₈)-alquilcarbamoil, o (C₇-C₁₁)-aralquilcarbamoil, opcionalmente sustituido por fluorina, clorina, bromina, trifluorometil, (C₁-C₆)-alcoxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, (C₁-C₆)-alquilcarboniloxi, fenil, benzil, fenoxi, benziloxi, NR^YR^Z en el que R^Y y R^Z se seleccionan independientemente entre, (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₁₀)-cicloalquilo, (C₃-C₁₂)-alquenoil, (C₃-C₁₂)-alquinilo, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₁)-aralquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₇-C₁₂)-aralcoxi, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil; o también en el que R^Y y R^Z juntos son $-\text{[CH}_2\text{]}_n$, en el que un grupo CH₂ se puede sustituir por O, S, N-(C₁-C₄)-alquilcarbonilimino, o N-(C₁-C₄)-alcoxycarbonilimino; fenilmercapto, fenilsulfonyl, fenilsulfinil, sulfamoil, N-(C₁-C₈)-alquilsulfamoil, o N, N-di-(C₁-C₈)-alquilsulfamoil; o alternativamente R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹, R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R¹¹, juntos son una cadena seleccionada entre $-\text{[CH}_2\text{]}_n$ o $-\text{CH=CH-CH=CH-}$, donde un grupo CH₂ de la cadena es opcionalmente sustituido por O, S, SO, SO₂, o NR¹; y n es 3, 4, o 5; y si E es un radical heteroarilo, dicho radical puede transportar 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los definidos para R⁷-R¹¹, o si E es un radical cicloalquilo, el radical puede transportar un sustituyente seleccionado de entre los definidos para R⁷-R¹¹;

o en el que, si Q es NR⁴, R⁴ es alternativamente Rⁿ, en el que R¹ y Rⁿ son idénticos o diferentes y son hidrógeno, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₁)-aralquilo, (C₂-C₈)-alquilo, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₁₀)-alquilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil opcionalmente sustituido, o (C₆-C₁₂)-arilcarbonil opcionalmente sustituido; o R¹ y Rⁿ juntos son $-\text{[CH}_2\text{]}_h$, en el que un grupo CH₂ puede ser sustituido, S, N-acilimino, o N-(C₁-C₁₀)-alcoxycarbonilimino, y h es de 3 a 7.

Y es N o CR³;

R¹, R² y R³ son idénticos o diferentes y son hidrógeno, hidróxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₁-C₂₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alquilo (C₃-C₈)-cicloalcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alquil-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₇-C₁₆)-aralquenoil, (C₇-C₁₆)-aralquinilo, (C₂-C₂₀)-alquenoil, (C₂-C₂₀)-alquinilo, (C₁-C₂₀)-alcoxi, (C₂-C₂₀)-alquenoiloxi, (C₂-C₂₀)-alquiniloxi, retiniloxi, (C₁-C₂₀)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₁₆)-hidroxialquilo, (C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralquiloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₂-C₂₀)-alquenoiloxi-(C₁-C₆)-alquenoil, (C₂-C₂₀)-alquiniloxi-(C₁-C₆)-alquilo, retiniloxi-(C₁-C₆)-alquilo, $-\text{O-[CH}_2\text{]}_x\text{-C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{-F}_g$, $-\text{OCF}_2\text{Cl}$, $-\text{OCF}_2\text{-CHFCl}$, (C₁-C₂₀)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, cinnamoil, (C₂-C₂₀)-alquenoilcarbonil, (C₂-C₂₀)-alquinilcarbonil, (C₁-C₂₀)-alcoxycarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxycarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxycarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxycarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxycarbonil, (C₂-C₂₀)-alquenoiloxycarbonil, retiniloxycarbonil, (C₂-C₂₀)-alquiniloxycarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₂)-alcoxycarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxycarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₆)-alcoxycarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₆)-alcoxycarbonil, (C₁-C₁₂)-alquilcarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquilcarboniloxi, (C₆-C₁₂)-arilcarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilcarboniloxi, cinnamoiloxi, (C₂-C₁₂)-alquenoilcarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquinilcarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxycarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxycarboniloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxycarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloiloxycarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalcoxycarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquenoiloxycarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquiniloxycarboniloxi, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N,N-diciclo-(C₃-C₈)-alquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-((C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alquil)-carbamoil, N-(+)-dehidroabietilcarbamoil, N-(C₁-C₆)-alquil-N-(+)-dehidroabietilcarbamoil, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoil, N-(C₇-C₁₆)-

aralquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-((C₁-C₁₈)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₀)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil; CON(CH₂)_h, en el que un grupo CH₂ puede substituirse por O, S, N-(C₁-C₈)-alquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilimino, N-(C₆-C₁₂)-arilimino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilimino, N-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilimino, y h es de 3 a 7; un radical carbamoil de fórmula R



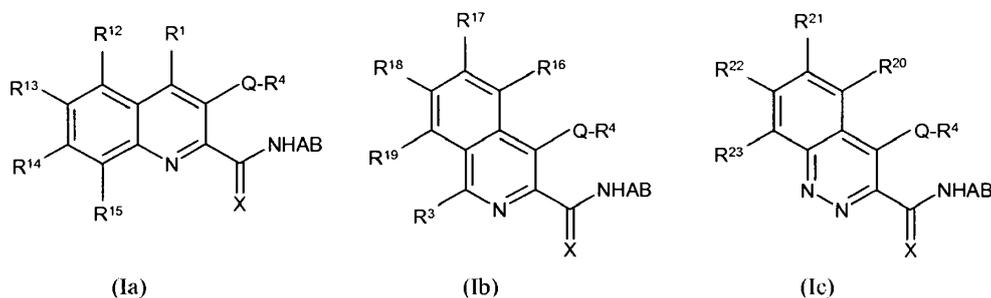
en el que

R^x y R^v se seleccionan independientemente entre hidrógeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₇)-cicloalquilo, arilo, o el sustituyente de un α-carbono de un α-amino ácido, al que pertenecen los L- y D-amino ácidos, s es 1-5,

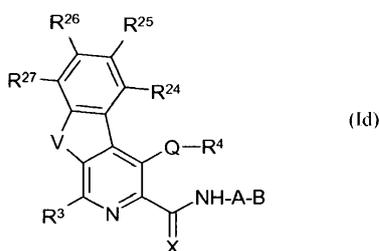
T es OH, o NR^{*}R^{**}, y R^{*}, R^{**} and R^{***} son idénticos y diferentes y se seleccionan entre hidrógeno, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₁)-aralquilo, (C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (+)-dehidroabietil, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₁₀)-alcanoil, (C₇-C₁₆)-aralcanoil opcionalmente sustituido, (C₆-C₁₂)-arilo opcionalmente sustituido; o R^{*} y R^{**} juntos son -[CH₂]_h, en el que un grupo CH₂ puede ser sustituido por O, S, SO, SO₂, N-acilamino, N-(C₁-C₁₀)-alcoxicarbonilimino, N-(C₁-C₈)-alquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilimino, N-(C₆-C₁₂)-arilimino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilimino, N-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilimino, y h es de 3 a 7;

carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiloxi, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₆)-alquil)-carbamoiloxamino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₂)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₃-C₁₂)-alquenilamino, (C₃-C₁₂)-alquinilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₇-C₁₁)-aralquilamino, N-alquil-aralquilamino, N-alquil-arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoilamino, (C₃-C₈)-cicloalcanoilamino, (C₆-C₁₂)-aroilamino, (C₇-C₁₆)-aralcanoilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-aroil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁₁)-aralcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoilamino-(C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcanoilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₆-C₁₂)-aroilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₇-C₁₆)-aralcanoilamino-(C₁-C₈)-alquilo, amino-(C₁-C₁₀)-alquil, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₁-C₂₀)-alquilmercapto, (C₁-C₂₀)-alquilsulfinil, (C₁-C₂₀)-alquilsulfonyl, (C₆-C₁₂)-arilmercapto, (C₆-C₁₂)-arilsulfinil, (C₆-C₁₂)-arilsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfinil, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonyl, (C₁-C₁₂)-alquilmercapto-(C₁-C₆)-alquil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfinil-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₂)-alquilsulfonyl-(C₁-C₆)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilmercapto-(C₁-C₆)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilsulfinil-(C₁-C₆)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilsulfonyl-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfinil-(C₁-C₆)-alquil, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonyl-(C₁-C₆)-alquil, sulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, (C₃-C₈)-cicloalquilsulfamoil, N-(C₆-C₁₂)-arilsulfamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil, (C₁-C₁₀)-alquilsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-(C₁-C₁₀)-alquilsulfonamido, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonamido, y N-((C₁-C₁₀)-alquil-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfonamido; en el que un radical arilo puede ser sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₂-C₁₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₈)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₂-C₁₆)-alquenilo, (C₂-C₁₂)-alquinilo, (C₁-C₁₆)-alcoxi, (C₁-C₁₆)-alqueniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₈)-hidroxialquilo, (C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralquiloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, -O-[CH₂]_xC₇H_(2f+1-g)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alqueniloxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquilcarboniloxi, (C₆-C₁₂)-arilcarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilcarboniloxi, cinnamoiloxi, (C₂-C₁₂)-alquenilcarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquinilcarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxicarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxicarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alqueniloxicarboniloxi, (C₂-

C_{12} -alquiniloxicarboniloxi, carbamoil, N-(C_1 - C_{12})-alquilcarbamoil, N,N-di(C_1 - C_{12})-alquilcarbamoil, N-(C_3 - C_8)-cicloalquilcarbamoil, N,N-diciclo-(C_3 - C_8)-alquilcarbamoil, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-(C_3 - C_8)-cicloalquilcarbamoil, N-((C_3 - C_8)-cicloalquil-(C_1 - C_6)-alquil)carbamoil, N-(C_1 - C_6)-alquil-N-((C_3 - C_8)-cicloalquil-(C_1 - C_6)-alquil)carbamoil, N-(+)-dehidroabietilcarbamoil, N-(C_1 - C_6)-alquil-N-(+)-dehidroabietilcarbamoil, N-(C_6 - C_{12})-arilcarbamoil, N-(C_7 - C_{16})-aralquilcarbamoil, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-(C_6 - C_{16})-arilcarbamoil, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-(C_7 - C_{16})-aralquilcarbamoil, N-((C_1 - C_{16})-alcoxi-(C_1 - C_{10})-alquil)carbamoil, N-((C_6 - C_{16})-ariloxi-(C_1 - C_{10})-alquil)carbamoil, N-((C_7 - C_{16})-aralquiloxi-(C_1 - C_{10})-alquil)carbamoil, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-((C_1 - C_{10})-alcoxi-(C_1 - C_{10})-alquil)carbamoil, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-((C_6 - C_{12})-ariloxi-(C_1 - C_{10})-alquil)carbamoil, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-((C_7 - C_{16})-aralquiloxi-(C_1 - C_{10})-alquil)-carbamoil, CON(CH₂)_n, en el que un grupo CH₂ puede ser sustituido por, O, S, N-(C_1 - C_8)-alquilimino, N-(C_3 - C_8)-cicloalquilimino, N-(C_3 - C_8)-cicloalquil-(C_1 - C_4)-alquilimino, N-(C_6 - C_{12})-arilimino, N-(C_7 - C_{16})-aralquilimino, N-(C_1 - C_4)-alcoxi-(C_1 - C_6)-alquilimino, y h es de 3 a 7; carbamoiloxi, N-(C_1 - C_{12})-alquilcarbamoiloxi, N,N-di-(C_1 - C_{12})-alquilcarbamoiloxi, N-(C_3 - C_8)-cicloalquilcarbamoiloxi, N-(C_6 - C_{16})-arilcarbamoiloxi, N-(C_7 - C_{16})-aralquilcarbamoiloxi, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-(C_6 - C_{12})-arilcarbamoiloxi, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-(C_7 - C_{16})-aralquilcarbamoiloxi, N-((C_1 - C_{10})-alquil)carbamoiloxi, N-((C_6 - C_{12})-ariloxi-(C_1 - C_{10})-alquil)carbamoiloxi, N-((C_7 - C_{16})-aralquiloxi-(C_1 - C_{10})-alquil)carbamoiloxi, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-((C_1 - C_{10})-alcoxi-(C_1 - C_{10})-alquil)carbamoiloxi, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-((C_6 - C_{12})-ariloxi-(C_1 - C_{10})-alquil)carbamoiloxi, N-(C_1 - C_{10})-alquil-N-((C_7 - C_{16})-aralquiloxi-(C_1 - C_{10})-alquil)carbamoiloxi, amino, (C_1 - C_{12})-alquilamino, di-(C_1 - C_{12})-alquilamino, (C_3 - C_8)-cicloalquilamino, (C_3 - C_{12})-alquenilamino, (C_3 - C_{12})-alquinilamino, N-(C_6 - C_{12})-arilamino, N-(C_7 - C_{11})-aralquilamino, N-alquil-aralquilamino, N-alquil-arilamino, (C_1 - C_{12})-alcoxi-amino, (C_1 - C_{12})-alcoxi-N-(C_1 - C_{10})-alquilamino, (C_1 - C_{12})-alcanoilamino, (C_3 - C_8)-cicloalcanoilamino, (C_6 - C_{12})-aroilamino, (C_7 - C_{16})-aralcanoilamino, (C_1 - C_{12})-alcanoil-N-(C_1 - C_{10})-alquilamino, (C_3 - C_8)-cicloalcanoil-N-(C_1 - C_{10})-alquilamino, (C_6 - C_{12})-aroil-N-(C_1 - C_{10})-alquilamino, (C_7 - C_{11})-aralcanoil-N-(C_1 - C_{10})-alquilamino, (C_1 - C_{12})-alcanoilamino-(C_1 - C_8)-alquil, (C_3 - C_8)-cicloalcanoilamino-(C_1 - C_8)-alquil, (C_6 - C_{12})-aroilamino-(C_1 - C_8)-alquil, (C_7 - C_{16})-aralcanoilamino-(C_1 - C_8)-alquil, amino-(C_1 - C_{10})-alquilo, N-(C_1 - C_{10})-alquilamino-(C_1 - C_{10})-alquil, N,N-di-(C_1 - C_{10})-alquilamino-(C_1 - C_{10})-alquil, (C_3 - C_8)-cicloalquilamino-(C_1 - C_{10})-alquilo, (C_1 - C_{12})-alquilmercapto, (C_1 - C_{12})-alquilsulfinil, (C_1 - C_{12})-alquilsulfonil, (C_6 - C_{16})-arilmercapto, (C_6 - C_{16})-arilsulfinil, (C_6 - C_{16})-arilsulfonil, (C_7 - C_{16})-aralquilmercapto, (C_7 - C_{16})-aralquilsulfinil, o (C_7 - C_{16})-aralquilsulfonil; o en el que R¹ y R², o R² y R³ forman una cadena [CH₂]_o, que está saturada o insaturada por un enlace doble C=C, en el que 1 o 2 grupos CH₂ están opcionalmente sustituidos por O, S, SO, SO₂, o NR', y R' es hidrógeno, (C_6 - C_{12})-arilo, (C_1 - C_8)-alquilo, (C_1 - C_8)-alcoxi-(C_1 - C_8)-alquilo, (C_7 - C_{12})-aralcoxi-(C_1 - C_8)-alquilo, (C_6 - C_{12})-ariloxi-(C_1 - C_8)-alquilo, (C_1 - C_{10})-alcanoil, (C_7 - C_{16})-aralcanoil opcionalmente sustituido, o (C_6 - C_{12})-aroil opcionalmente sustituido; y o es 3, 4 o 5; o en el que los radicales R¹ y R², o R² y R³, junto con la piridina o piridazina que los transporta, forman un anillo de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, un anillo de 5,6,7,8-tetrahydroquinolina, o un anillo de 5,6,7,8-tetrahydrocinolina; o en el que R¹ y R², o R² y R³ forman un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros; o en la que R¹ y R², o R² y R³, junto con la piridina o piridazina que los transporta, forman un sistema de anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos seleccionados entre tienopiridinas, furanopiridinas, piridopiridinas, pirimidinopiridinas, imidazopiridinas, tiazolopiridinas, oxazolopiridinas, quinolina, isoquinolina, y cinolina; donde la quinolina, isoquinolina o cinolina satisfacen preferiblemente las fórmulas Ia, Ib y Ic:



y los sustituyentes R¹² a R²³ en cada caso independientemente de cada uno tienen el significado de R¹, R² y R³; o en donde los radicales R¹ y R², junto con la piridina que los transporta, forman un compuesto de Fórmula Id:



donde V es S, O, o NR^k, Y R^k se selecciona de hidrógeno, (C_1 - C_6)-Alquilo, arilo, o bencilo; donde un radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes como se definió anteriormente; y R²⁴, R²⁵, R²⁶, y R²⁷ en cada caso, independientemente entre sí tienen el significado de R¹, R² y R³;

f es de 1 a 8;
g es 0 o 1 a (2f + 1);
x es de 0 a 3; y
h es de 3 a 7;

5 incluyendo las sales fisiológicamente activas derivadas de los mismos.

10 **[0072]** Los ejemplos de compuestos según la Fórmula (I) se describen en la Patente Europea nº EP0650960 y EP0650961. Todos los compuestos enumerados en EP0650960 y EP0650961, en particular, los que se enumeran en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, se pueden utilizar. Un compuesto de ejemplo incluido en el mismo es [(3-metoxi-piridina-2-carbonil)-amino]-ácido acético.

15 **[0073]** Adicionalmente, los compuestos ejemplares de acuerdo con la Fórmula (I) se describen en la Patente de E.E.U.U Nº 5.658.933. Todos los compuestos enumerados en la Patente de E.E.U.U Nº 5.658.933, en particular, los que figuran en las reivindicaciones de los compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, se pueden usar. Los compuestos ejemplares de la Fórmula (I) incluyen 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-((hexadeciloxi)-carbonil)-metil-clorhidrato de amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((1-octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-((hexiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-carboxílico ácido N-(((2-noniloxi)-carbonil)-metil)-racemato de amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((heptiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benciloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benciloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2-carboxílico ácido N-((benciloxicarbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2- ácido carboxílico N-(((1-butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, y 5-(((3-lauriloxi)-propil) amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2- ácido carboxílico N-((benciloxi)-carbonil)-metil)-amida.

25 **[0074]** Otros compuestos según la Fórmula (I) son la carboxamidas heterocíclicas sustituidas descritas en la Patente de E.E.U.U Nº 5.620.995; 3-hidroxipiridina-2-ésteres de carboxamida descritos en la Patente de E.E.U.U Nº 6.020.350; sulfonamidocarbonilpiridina-2-carboxamidas descritas en las Patentes de E.E.U.U Nº 5.607.954, y sulfonamidocarbonil-piridina-2-carboxamidas y sulfonamidocarbonil-piridina-2-carboxesteramidas descritas en Patente de E.E.U.U Nº 5.610.172 y 5.620.996. Todos los compuestos indicados en estas patentes, en particular, se pueden utilizar los compuestos enumerados en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo. Los compuestos ejemplares de la Fórmula (I) incluyen 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((hexadeciloxi)-carbonil)-metil)-clorhidrato de amida, 3-metoxipiridina- ácido 2-carboxílico N-(((1-octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((hexiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2- ácido carboxílico N-(((butiloxi) carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((2-noniloxi)-carbonil)-metil)-racemato de amida, 3-metoxipiridina-2-carboxílico ácido N-(((heptiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benciloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benciloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil) -metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-((benciloxicarbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((1-butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, y 5-(((3-lauriloxi)-propil)amino)-carbonil)-3-nietoxipiridina-2-ácido carboxílico N-((benciloxi)-carbonil)-metil)-amida.

45 **[0075]** Adicionalmente, los compuestos ejemplares de la Fórmula (I) incluyen el 3-hidroxipiridina-2- ácido carboxílico N-(((hexadeciloxi)-carbonil)-metil)-clorhidrato de amida, 3-hidroxipiridina-2- ácido carboxílico N-(((1-octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((hexiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((2-noniloxi)-carbonil)-metil)-racemato de amida, 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((heptiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benciloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benciloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-hidroxipiridina-2-carboxílico N-((benciloxicarbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil) 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico, N-(((1-butiloxi)-carbonil)-metil)-amida y 5-(((3-lauriloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-((benciloxi)-carbonil)-metil)-amida.

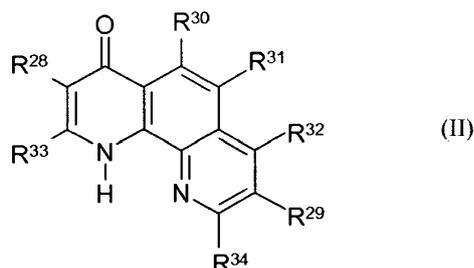
55 **[0076]** Los ejemplos de compuestos según la Fórmula (Ia) se describen en las Patentes de E.E.U.U Nº 5.719.164 y 5.726.305. Todos los compuestos enumerados en las anteriores patentes, en particular, los que se enumeran en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, se pueden utilizar. Los compuestos ejemplares de Fórmula (Ia) incluyen N-((6-(1-butiloxi)-3-hidroxiquinolin-2-il)-carbonil)-glicina, N-((6-cloro-3-hidroxiquinolin-2-il)-carbonil)-glicina, N-((3-hidroxi-6-(2-propiloxi)-quinolin-2-il)-carbonil)-glicina, N-((7-cloro-3-hidroxiquinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético, [(3-benciloxi-7-cloro-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético (Compuesto D), [(3-hidroxi-6-isopropoxi-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético (Compuesto E), [(3-hidroxi-6-fenoxi-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético (Compuesto F), y [(3-hidroxi-6-trifluorometoxi-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético (Compuesto G).

65 **[0077]** Ejemplos de compuestos según la Fórmula (Ib) se describen en la Patente de E.E.U.U Nº 6.093.730. Todos los compuestos enumerados en la Patente de E.E.U.U Nº 6.093.730, en particular, los que figuran en las reivindicaciones de los compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, se pueden usar. Los

compuestos ejemplares de fórmula (Ib) incluyen N-((1-cloro-4-hidroxi-7-(2-propiloxi) isoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, N-((7-bromo-4-hidroxi-isoquinolina-3-carbonil)-amino)- ácido acético, N-((1-cloro-4-hidroxi-6-(2-propiloxi)isoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, N-((1)-carbonil)-glicina-cloro-4-hidroxi-7-metoxiisoquinolin-3-ilo (Compuesto J), N-((1-cloro-4-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina , [(7-butoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino], ácido N-((7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil-acético)-glicina, N-((6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-ácido acético (Compuesto C), N-((8-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, [(4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-ácido acético (Compuesto H), [(7-butoxi-4-hidroxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-ácido acético (Compuesto I), y [(1-cloro-4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolin-3-carbonil)-amino]-ácido acético (Compuesto K).

[0078] Adicionalmente, los compuestos para uso en la invención son compuestos descritos por Majamaa et al. (1984, Eur J Biochem 138:239-245; Y 1985, J Biochem 229:127-133), Kivirikko y Myllyharju (1998, Matrix Biol. 16:357-368), Bickel et al. (1998, Hepatología 28:404-411), Friedman et al. (2000, Proc Natl Acad Sci EE.UU. 97:4736-4741), Y Franklin et al. (2001, Biochem J 353:333-338), Por lo que éstos están cubiertos por las reivindicaciones adjuntas. Además, la invención proporciona compuestos adicionales a modo de ejemplo en los que, por ejemplo, las posiciones A y B juntas pueden ser, por ejemplo, ácido hexanoico, cianometilo, 2-aminoetilo, ácido benzoico, y 1H-benzimidazol-2-ilmetil.

[0079] En otras realizaciones, los compuestos utilizados en la invención se seleccionan a partir de un compuesto de la fórmula (II)



donde

R²⁸ es hidrógeno, nitro, amino, ciano, halógeno, (C₁-C₄)-alquilo, carboxi o un derivado de éster metabólicamente lábil del mismo; (C₁-C₄)-amino, di-(C₁-C₄)-alquilamino, (C₁-C₆)-carbonilo, alquil(C₂-C₄)-alcanoilo, hidroxil-(C₁-C₄)-alquilo, carbamoilo, N-(C₁-C₄)-carbamoilo, (C₁-C₄)-Tio, alquil (C₁-C₄)-Sulfinilo, alquil (C₁-C₄)-Sulfonilo, feniltio, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, estando dichos grupos fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 de halógeno idénticos o diferentes, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alquilo, ciano, hidroxil, trifluorometilo, fluoro-(C₁-C₄)-alquilo, fluoro-(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, fluoro-(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alcoxi-(C₂-C₄)-alcoxycarbonilo, N, N-di-[(C₁-C₄)-alquil]carbamoil-(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, alquil(C₁-C₄)-alquilamino-(C₂-C₄)-alcoxycarbonilo, di-(C₁-C₄)-alquilamino-(C₂-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcoxi-(C₂-C₄)-alcoxi-(C₂-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₂-C₄)-alcanoiloxi-C₁-C₄-alquilo, o N-[amino-(C₂-C₈)-alquil]-carbamoil;

R²⁹ es hidrógeno, hidroxil, amino, ciano, halógeno, (C₁-C₄)-alquilo, carboxi o un derivado de éster metabólicamente lábil del mismo, (C₁-C₄)-alquilamino, di-(C₁-C₄)-alquilamino, (C₁-C₆)-alcoxycarbonilo, (C₂-C₄)-alcanoilo, (C₁-C₄)-alcoxi, carboxi-(C₁-C₄)-alcoxi, (C₁-C₄)-alcoxycarbonil-(C₁-C₄)-alcoxi, carbamoil, N-(C₁-C₈)-alquilcarbamoilo, N,N-di-(C₁-C₈)-alquilcarbamoilo, N-[amino-(C₂-C₈)-alquil]-carbamoil, N-[(C₁-C₄)-alquilamino-(C₁-C₈)-alquil]-carbamoil, N-[di-(C₁-C₄)-alquilamino-(C₁-C₈)-alquilo]-carbamoil, N-ciclohexilcarbamoil, N-[ciclopentil]-carbamoilo, N-(C₁-C₄)-alquilociclohexilcarbamoil, N-(C₁-C₄)-alquilociclopentilcarbamoil, N-fenilcarbamoil, N-(C₁-C₄)-alquil-N-fenilcarbamoil, N, N-difenilcarbamoil, N-[fenil-(C₁-C₄)-alquil]-carbamoil, N-(C₁-C₄)-alquil-N-[fenil-(C₁-C₄)-alquil]-carbamoil, o N,N-di-[[fenil-(C₁-C₄)-alquil]-carbamoil, estando dicho fenilo o grupos fenilo opcionalmente sustituidos con 1 a 4, idénticos o diferentes, halógeno, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alquilo, ciano, hidroxil, trifluorometilo, N-[(C₂-C₄)-alcanoil]-carbamoilo, N-[(C₁-C₄)-alcoxycarbonil]-carbamoilo, N-[fluoro-(C₂-C₆)-alquil]-carbamoil, N,N-[fluoro-(C₂-C₆)-alquil]-N-(C₁-C₄)-alquilcarbamoilo, N, N-[di-fluoro-(C₂-C₆)-alquil]carbamoilo, pirrolidin-1-ilcarbonil, piperidinocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonil, morfolinocarbonil, en el que el grupo heterocíclico, está opcionalmente sustituido con 1 a 4, (C₁-C₄)-alquilo, bencilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il-carbonil, N,N-[di-(C₁-C₄)-alquil]-tiocarbamoil, N-(C₂-C₄)-alcanoilamino, o N-[(C₁-C₄)-alcoxycarbonil]-amino;

R³⁰ es hidrógeno, (C₁-C₄)-alquilo, (C₂-C₄)-alcoxi, halo, nitro, hidroxil, fluoro-(C₁-C₄)-alquilo, o piridinilo; R³¹ es hidrógeno, (C₁-C₄)-alquilo, (C₂-C₄)-alcoxi, halo, nitro, hidroxil, fluoro-(C₁-C₄)-alquilo, piridinilo, o metoxi; R³² es hidrógeno, hidroxil, amino, (C₁-C₄)-alquilamino, di-(C₁-C₄)-alquilamino, halo, alquilo (C₁-C₄)-alcoxi-(C₂-C₄)-alcoxi, fluoro-(C₁-C₆)-alcoxi, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, o morfolino, en el que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 4, idénticos o diferentes, (C₁-C₄)-alquilo o bencilo; y R³³ y R³⁴ se seleccionan individualmente a partir de hidrógeno, alquilo (C₁-C₄)-alquilo, y (C₁-C₄)-alcoxi; incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de los mismos.

[0080] Los compuestos ejemplares de la Fórmula (II) se describen en las Patentes de E.E.U.U. Nº 5.916.898 y 6.200.974, y la Publicación Internacional No. WO 99/21860. Se pueden utilizar todos los compuestos enumerados en las anteriores patentes y la publicación, en particular, los que se enumeran en las reivindicaciones de compuestos y

los productos finales de los ejemplos de trabajo. Los ejemplos de compuestos incluidos en el mismo son 3-carboxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,10-fenantrolina (véase, por ejemplo, Seki et al. (1974) Chem. Abstracts 81:424, N ° 21), 3-carboxi-5-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,10-fenantrolina, 3-carboxi-5-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,10-fenantrolina (Compuesto A), y 3-carboxi-8-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,10-fenantrolina.

[0081] Por lo tanto, la invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento, prevención, o tratamiento previo de las condiciones asociadas a la eritropoyetina, que son condiciones anémicas. Además, la invención proporciona compuestos para el tratamiento de un paciente que tiene anemia asociada con determinados cursos de tratamiento tales como, por ejemplo, quimioterapia o diálisis. Además, se describen en este documento métodos para la producción de eritropoyetina endógena utilizando tecnologías *in vitro* de cultivo de células.

Uso de los compuestos de la invención

[0082] La presente invención proporciona compuestos que son capaces de aumentar la eritropoyetina endógena, aumentando de este modo la eritropoyesis. Tales condiciones y trastornos incluyen los que se describen anteriormente en este documento.

[0083] Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, solos o en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, se puede administrar a un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar anemia. La anemia puede deberse a una condición o trastorno incluyendo, enfermedad aguda o crónica del riñón, diabetes, cáncer, úlceras, infección con un virus, bacterias, o parásitos; inflamación, o puede estar asociada con un procedimiento o tratamiento médico, incluyendo, por ejemplo, la radioterapia, quimioterapia, diálisis renal y cirugía.

[0084] Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, se puede administrar para la prevención, el tratamiento previo o el tratamiento de la anemia en un paciente infectado por el VIH que está siendo tratado con zidovudina u otros inhibidores de la transcriptasa inversa. En otro ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, se puede administrar a un paciente con cáncer y anemia que recibe quimioterapia que contiene cisplatino cíclico o no. En otro ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sola o en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, se puede administrar a un paciente anémico o no anémico que ha de someterse a cirugía para reducir la necesidad de transfusiones de sangre alogénicas.

[0085] Las vías preferidas de administración incluyen mecanismos de administración oral y transdérmica. Tales mecanismos proporcionan beneficios más allá de las terapias actuales de sustitución de EPO por lo que permite, por ejemplo, la facilidad de administración, la auto-administración por parte del paciente, un coste reducido, un menor número de visitas al médico, y menor riesgo debido a la infección y a las complicaciones inmunogénicas, reduciendo al mínimo las reacciones adversas que algunos pacientes desarrollan en respuesta a la dosificación con EPO recombinante.

[0086] En un aspecto, un compuesto de la invención inhibe una o más enzimas 2-oxoglutarato dioxigenasa. En una forma de realización, el compuesto inhibe al menos dos miembros de la familia 2-oxoglutarato dioxigenasa, por ejemplo, prolil hidroxilasa de HIF y asparagina hidroxilasa de HIF (FIH-1), ya sea con la misma especificidad o con especificidad diferencial. En otra forma de realización, el compuesto es específico para una 2-oxoglutarato dioxigenasa, por ejemplo, prolil hidroxilasa de HIF, y muestra poca o ninguna especificidad para otros miembros de la familia.

[0087] Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros enfoques terapéuticos. En una forma de realización, el compuesto se administra con otro inhibidor de la 2-oxoglutarato dioxigenasa, en la que los dos compuestos tienen especificidad diferencial para miembros de la familia 2-oxoglutarato dioxigenasa individuales. Los dos compuestos se pueden administrar al mismo tiempo a una proporción de uno con respecto al otro. La determinación de una relación apropiada para un determinado curso de tratamiento o un tema en particular está dentro del nivel de habilidad en la técnica. Alternativamente, los dos compuestos se pueden administrar consecutivamente durante un curso de tiempo de tratamiento, por ejemplo, después de un infarto de miocardio. En una realización particular, un compuesto inhibe específicamente la actividad de la enzima prolil hidroxilasa de HIF, y un segundo compuesto inhibe específicamente la actividad de la enzima procolágeno 4-prolil hidroxilasa. En otra forma de realización específica, un compuesto inhibe específicamente la actividad de la enzima prolil hidroxilasa de HIF, y un segundo compuesto inhibe específicamente la actividad de la enzima asparaginil-hidroxilasa de HIF. Adicionalmente, el compuesto puede administrarse junto con otro agente tal como un suplemento de hierro, por ejemplo, sulfato ferroso, vitamina B₁₂, y/o ácido fólico, etc. El compuesto también se puede administrar en combinación con eritropoyetina exógena, por ejemplo, EPOGEN® o ARANESP® eritropoyetina humana recombinante (Amgen, Inc., Thousand Oaks CA), y/o el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), por ejemplo, el NEUPOGEN® o la NEULASTA® G-CSF recombinante (Amgen®).

Formulaciones farmacéuticas y Vías de Administración

- 5 [0088] Los compuestos de la presente invención pueden administrarse directamente o en composiciones farmacéuticas junto con vehículos o excipientes adecuados, como es bien conocido en la técnica. Los medicamentos actuales pueden ser para los métodos de tratamiento que incluyen la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que padece o esta en riesgo de padecer de anemia debido a, por ejemplo, insuficiencia renal crónica, diabetes, cáncer, SIDA, radioterapia, quimioterapia, diálisis de riñón, o cirugía. En una forma de realización preferida, el sujeto es un sujeto mamífero, y en una realización más preferida, el sujeto es un sujeto humano.
- 10 [0089] Una cantidad eficaz de tales agentes puede determinarse fácilmente por experimentación de rutina, al igual que la vía más eficaz y conveniente de administración y la formulación más apropiada. Diversas formulaciones y sistemas de administración de fármacos están disponibles en la técnica. (Véase, por ejemplo, Gennaro, AR, ed. (1995) *Pharmaceutical Sciences de Remington, supra.*)
- 15 [0090] Las vías adecuadas de administración pueden, por ejemplo, incluir la administración oral, rectal, transmucosa, nasal o intestinal y parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas e intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales, o intraoculares. El agente o composición del mismo se pueden administrar de manera local en lugar de sistémica. Por ejemplo, un agente adecuado puede administrarse a través de inyección o en un sistema de administración dirigida de fármacos, tal como una formulación de depósito o de liberación sostenida.
- 20 [0091] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica, tal como mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Como se señaló anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más vehículos fisiológicamente aceptables tales como excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de moléculas activas en preparaciones para uso farmacéutico.
- 25 [0092] La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Para la inyección, por ejemplo, la composición se puede formular en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosa o nasal, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que ha de ser permeada. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. En una forma de realización preferida de la presente invención, los presentes compuestos se preparan de una formulación destinada a la administración oral. Para la administración oral, los presentes compuestos pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, para la ingestión oral por parte de un sujeto. Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.
- 30 [0093] Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse como excipientes sólidos, moliendo opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluidas la lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la pirrolidona de polivinilo reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. También, los agentes humectantes, tales como dodecilsulfato de sodio pueden ser incluidos.
- 35 [0094] Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, las soluciones concentradas de azúcar se pueden usar, que pueden contener opcionalmente goma árabe, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.
- 40 [0095] Las preparaciones farmacéuticas para la administración oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste suave pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.
- 45
50
55
60
65

- 5 **[0096]** En una forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica, como a través de un parche para la piel, o por vía tópica. En un aspecto, las formulaciones transdérmicas o tópicas de la presente invención pueden incluir adicionalmente uno o varios potenciadores de penetración u otros efectores, incluyendo los agentes que mejoran la migración del compuesto administrado. La administración transdérmica o tópica podría ser preferible, por ejemplo, en situaciones en las que se desea la ubicación de administración específica.
- 10 **[0097]** Para la administración por inhalación, los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en forma de presentación de pulverización de aerosol a partir de envases presurizados o con un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dióxido de carbono, diclorotetrafluoroetano, o cualquier otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación apropiada se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Pueden formularse las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso
- 15 en un inhalador o insuflador. Estos por lo general contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- 20 **[0098]** Las composiciones formuladas para administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas u otras composiciones en forma soluble en agua.
- 25 **[0099]** Las suspensiones de los compuestos activos también se pueden preparar como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo y ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener
- 30 estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.
- 35 **[0100]** Como se mencionó anteriormente, las composiciones de la presente invención también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los presentes compuestos se pueden formular con materiales adecuados poliméricos o hidrófobos (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por
- 40 ejemplo, como una sal escasamente soluble.
- 45 **[0101]** Los portadores adecuados para las moléculas hidrófobas de la invención son bien conocidos en la técnica e incluyen sistemas codisolventes que incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. El sistema codisolvente puede ser el sistema co-disolvente VPD. VPD es una solución de 3% p/v de alcohol bencílico, 8% p/v del tensioactivo no polar polisorbato 80, y 65% p/v de polietilenglicol 300, llevado a volumen en etanol absoluto. El sistema co-disolvente VPD (VPD: 5W) consiste en VPD diluido 1:1 con una dextrosa al 5% en solución de agua. Este sistema co-disolvente es eficaz en la disolución de los compuestos hidrófobos y produce baja toxicidad tras la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema co-disolvente pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes co-disolventes puede variar. Por ejemplo, otros tensioactivos no polares de baja toxicidad pueden usarse en lugar de polisorbato 80, el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variar, otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinil pirrolidona, y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.
- 50 **[0102]** Alternativamente, otros sistemas de suministro para las moléculas hidrófobas se pueden emplear. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de administración para fármacos hidrófobos. Sistemas de administración de liposomas se analizan más arriba en el contexto de los sistemas de suministro de genes. Ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido también pueden emplearse, aunque normalmente a costa de una mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar usando sistemas de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen la cantidad eficaz de la composición para ser administrada. Diversos materiales de liberación sostenida se han establecido y están disponibles para los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear
- 55 estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.
- 60
- 65

5 [0103] Para cualquier composición presente, una dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente usando una variedad de técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en un ensayo de cultivo de células, una dosis puede formularse en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración circulante que incluye la IC_{50} tal como se determina en cultivo celular. Los intervalos de dosificación apropiados para sujetos humanos pueden determinarse, por ejemplo, a partir de datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo de células y otros estudios con animales.

10 [0104] Una dosis terapéuticamente eficaz de un agente que se refiere a la cantidad de agente que se traduce en mejoría de los síntomas o una prolongación de la supervivencia en un sujeto. La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales moléculas pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, mediante la determinación de la LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis de efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que puede expresarse como la relación LD_{50}/ED_{50} . Se prefieren los agentes que muestran elevados índices terapéuticos.

15 [0105] Las dosis están preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la ED_{50} con poca o ninguna toxicidad. Las dosis pueden variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación deben elegirse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, en vista de las características específicas de la condición de un sujeto.

20 [0106] La cantidad de dosificación y el intervalo se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma del resto activo que son suficientes para modular los niveles plasmáticos de eritropoyetina endógena como se desee, es decir, concentración mínima eficaz (CME). La CME variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de, por ejemplo, datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para lograr la CME dependerán de las características individuales y la vía de administración. Los agentes o composiciones de los mismos deben ser administrados utilizando un régimen que mantenga los niveles de plasma por encima del MEC durante aproximadamente un 10-90% de la duración del tratamiento, preferiblemente alrededor de un 30-90% de la duración del tratamiento, y más preferiblemente entre un 50-90%. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Alternativamente, la estimulación de la eritropoyetina endógena puede lograrse mediante 1) la administración de una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento, 2) la administración de una dosis de inducción para alcanzar rápidamente los niveles de eritropoyetina dentro de un rango meta, seguido de una dosis de mantenimiento más baja para mantener el hematocrito en un rango meta deseado, o 3) administración intermitente repetida.

35 [0107] La cantidad de agente o composición administrada, por supuesto, dependerá de varios factores, incluyendo el sexo, la edad, y el peso del sujeto a tratar, la gravedad de la afección, la manera de administración, y el juicio del médico que receta.

40 [0108] Las presentes composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. Tal un paquete o dispositivo puede, por ejemplo, una lámina metálica o de plástico, tal como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado por instrucciones para la administración. Las composiciones que incluyen un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Las condiciones adecuadas indicadas en la etiqueta pueden incluir el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades en las que la anemia es una indicación importante.

50 **Detección e Identificación del Compuesto**

55 [0109] En este documento se describen los procedimientos de cribado e identificación de compuestos adicionales que aumentan la eritropoyetina endógena. En una realización particular, se dan a conocer métodos para identificar compuestos que aumentan los niveles plasmáticos de EPO endógena. Diversos ensayos y técnicas de detección, incluyendo los descritos a continuación, se pueden utilizar para identificar pequeñas moléculas que aumentan el nivel de eritropoyetina endógena. Un ensayo que es particularmente útil implica el tratamiento de los animales con un compuesto de interés y la medición de los niveles de eritropoyetina en plasma. (Véase, por ejemplo, Ejemplo 2.) Los ensayos proporcionarán habitualmente señales detectables asociadas con el consumo de un sustrato de reacción o la producción de un producto de reacción. La detección puede implicar, por ejemplo, fluoróforos, isótopos radiactivos, conjugados de enzimas, y otros marcadores detectables bien conocidos en la técnica. Los resultados pueden ser cualitativos o cuantitativos. El aislamiento del producto de reacción puede ser facilitado por un marcado tal como biotina o histidina que permite la purificación de otros componentes de la reacción a través de precipitación o cromatografía de afinidad.

65 [0110] El aumento de la expresión de eritropoyetina endógena puede implicar la estabilización de HIFa dentro de las células, y los ensayos utilizados para identificar pequeñas moléculas que modulan (por ejemplo, aumentan o disminuyen) el nivel o la actividad de HIFa se contemplan en este documento. Los ensayos para la hidroxilación

HIFa pueden implicar la medición de los residuos de prolina o asparagina hidroxilados en HIFa o un fragmento del mismo, o medir la formación de succinato de 2-oxoglutarato en presencia de enzima y HIFa o un fragmento del mismo. (Véase, por ejemplo, Palmerini et al. (1985) J Chromatogr 339:285-292; Cunliffe et al. (1986) J Biochem 240:617-619.) Ejemplos de procedimientos que miden la hidroxilación HIFa se describen en, por ejemplo, Ivan y col. (supra) y en el Ejemplo 9. Un procedimiento ejemplar que mide la producción de succinato de 2-oxoglutarato se describe por Kaule y Gunzler. (1990, Anal Biochem 184:291-297.) Las moléculas de sustrato pueden incluir HIFa o un fragmento del mismo, por ejemplo, HIF (556-575), por ejemplo, un sustrato a modo de ejemplo para su uso en el ensayo descrito en el Ejemplo 7 es [metoxicumarina]-DLLEALAPYIPADDDFQL-amida (SEQ ID NO: 5). La enzima puede incluir, por ejemplo, prolil hidroxilasa HIFa (véase, por ejemplo, N ° de Acceso del GenBank AAG33965, etc), obtenido a partir de cualquier fuente. La enzima también puede estar presente en un lisado celular crudo o en una forma parcialmente purificada. La medición y comparación de la actividad de la enzima en ausencia y en presencia del compuesto identifica compuestos que inhiben la hidroxilación de HIFa.

[0111] Además, y en combinación con los métodos anteriores, los compuestos se pueden identificar mediante cualquiera de una variedad de técnicas de detección conocidas en la técnica. Tales procedimientos de selección pueden permitir polipéptidos diana o los compuestos que han de liberarse en solución, fijados a un soporte sólido, soportado sobre una superficie celular, que se encuentra dentro de una célula, etc. Por ejemplo, los compuestos de ensayo pueden estar dispuestas en una superficie y analizarse para la actividad de una manera análoga a los métodos matriz actualmente disponibles en la técnica. (Véase, por ejemplo, Shalon et al. (1995) Publicación Internacional. WO 95/35505; Baldeschweiler et al. (1995) Publicación Internacional. WO 95/251116; Brennan et al. (1995) Patente de E.E.U.U. 5.474.796; y Heller et al. (1997) Patente de E.E.U.U. 5.605.662.)

EJEMPLOS

[0112] La invención se entenderá adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden ser puramente ejemplares de la invención. La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones ejemplificadas, que pretenden solamente ser ilustraciones de aspectos individuales de la invención. Diversas modificaciones de la invención además de las descritas en este documento serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras que se acompañan. Tales modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1: Aumento de los Niveles de Eritropoyetina Endógena *in vitro*.

[0113] Las células humanas derivadas del tejido de hepatocarcinoma (Hep3B) (véase, por ejemplo, American Type Culture Collection, Manassas VA) se sembraron en placas de cultivo de 35 mm y se cultivaron a 37 °C, 20% de O₂, 5% de CO₂ en medio esencial mínimo (MEM), solución salina equilibrada de Earle (Mediatech Inc., Herndon VA), 2 mM de L-glutamina, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, piruvato sódico 1 mM, y 10% de FBS. Cuando las capas de células alcanzaron la confluencia, el medio se reemplazó por medio OPTI-MEM (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad CA) y las capas de células se incubaron durante aproximadamente 24 horas a 20% de O₂, 5% de CO₂ a 37 °C. Un compuesto de la invención (uno de los compuestos A a I) o 1% de DMSO (control negativo) a continuación, se añadió a los medios existentes y la incubación continuó durante toda la noche.

[0114] Después de la incubación, los medios acondicionados se recogieron a partir de cultivos celulares y se analizaron para la expresión de eritropoyetina utilizando un inmunoensayo QUANTIKINE (R&D Systems, Inc., Minneapolis MN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Como se ve en la Figura 1, las células derivadas del hígado (Hep3B) mostraron aumento significativo en la expresión de la eritropoyetina cuando se trataron con compuestos de la invención. Así, los compuestos de la invención aumentan la expresión de eritropoyetina *in vitro* en las células derivadas de tejidos que normalmente producen eritropoyetina en los animales.

Ejemplo 2: Aumento de los Niveles de Eritropoyetina Endógena *in vivo*.

Experimento I

[0115] Doce ratones Swiss Webster machos (30-32 g) se obtuvieron de Simonsen, Inc. (Gilroy CA), y fueron tratados por sonda oral dos veces al día durante 2,5 días (5 dosis) con un volumen ml/kg de 4 de carboximetilcelulosa al 0,5% (CMC, Sigma-Aldrich, St. Louis MO) (0 mg/kg/día) o 2,5% de compuesto C (25 mg/ml en 0,5% de CMC) (200 mg / kg / día). Cuatro horas después de la dosis final, los animales fueron anestesiados con isoflurano y se recogieron dos muestras de sangre de la vena abdominal. Una muestra de sangre se recogió en un tubo separador de suero Microtainer (Becton-Dickinson, Franklin Lakes NJ), y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se centrifugó a 8000 rpm a 4 °C durante 10 minutos. A continuación, la fracción de suero se procesó y se analizó para la expresión de eritropoyetina (EPO) utilizando un inmunoensayo Quantikine (R & D Systems) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La segunda muestra de sangre se recogió en un tubo de EDTA-2K Microtainer (Becton-Dickinson) para el análisis de hematocrito. El hematocrito se midió mediante la extracción de sangre EDTA en un tubo capilar 75 mm x 1.1-1.2 mm LD. (Chase Scientific Glass, Inc., Rockwood TN) hasta % de longitud aproximadamente. Un extremo del tubo se selló con un sellador de CRITOSEAL (Sherwood Medical Company) y el tubo se centrifugó en una centrifugadora de microhematocrito J-503M (Jorgensen

Laboratories, Inc., Loveland CO) a 12.000 rpm durante 5 minutos. El hematocrito se contrasto con un lector de tarjetas. Después los ratones se sacrificaron y se aislaron aproximadamente 150 mg de hígado y cada riñón y se almacenaron en solución RNALATER (Ambion) a -20 ° C.

5 El aislamiento de ARN se llevó a cabo utilizando el siguiente protocolo. Rodajas de tejido se cortaron en trozos pequeños, 1,75 ml de tampón de lisis RLT (RNeasy kit, Qiagen Inc., Valencia, CA) se añadió, y las piezas se homogeneizaron durante aproximadamente 20 segundos usando un homogeneizador rotor-estator POLYTRON (Kinematica, Inc., Cincinnati OH). Un volumen de 350 ml de homogenado se micro-centrifugó durante 3 minutos a material de sedimento insoluble, el sobrenadante se transfirió a un tubo nuevo y el ARN se aisló utilizando un equipo RNeasy (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARN se eluyó en 80 ml de agua y se cuantificó con el reactivo RiboGreen (Molecular Probes, Eugene OR). El ADN genómico se retiró a continuación a partir del ARN utilizando un kit DNA-FREE (Ambion Inc, Austin, TX) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se midió la absorbancia a 260 y 280 nm para determinar la pureza y la concentración de ARN.

10 [0116] La síntesis de ADNc se realizó usando 1 mM de cebadores hexámeros aleatorios, 1 g de ARN total, y transcriptasa inversa OMNISCRIP (Qiagen), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADNc resultante se diluyó 5 veces con agua para dar 100 ml del volumen final. El análisis del nivel relativo de expresión de eritropoyetina génica se realizó mediante PCR cuantitativa usando un kit FASTSTART DNA MASTER SYBR GREEN I (Roche) y cebadores específicos del gen, usando un sistema LIGHTCYCLER (Roche), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se calentaron a 94 ° C durante 6 minutos y luego se ciclaron a 95 ° C durante 15 segundos, 60 ° C durante 5 segundos, y 72 ° C durante 10 segundos para un total de 42 ciclos. La cebadores específicos de eritropoyetina fueron los siguientes:

mEPO-R3	TTCTGGCCCCGAGGATGTCA	(SEQ ID NO: 1)
mEPO-F3	ACGAACTTGCTCCCCGTCACTG	(SEQ ID NO: 2)

25 [0117] El nivel relativo de expresión de los genes ARN 18S ribosomal se midió como un control. La PCR cuantitativa se realizó utilizando un kit QUANTITECT SYBR GREEN PCR (Qiagen) y cebadores específicos del gen, usando un sistema LIGHTCYCLER (Roche), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se calentaron a 95°C durante 15 minutos y luego se ciclaron a 94 ° C durante 15 segundos, 60 ° C durante 20 segundos, 72 ° C durante 10 segundos para un total de 42 ciclos. Los cebadores específicos de ARN ribosómico fueron los siguientes:

18S-rat-2B	TAGGCACGGCGACTACCATCGA	(SEQ ID NO: 3)
18S-rat-2A	CGGCGGCTTTGGTGA CTCTAGAT	(SEQ ID NO: 4)

35 [0118] Cada ciclo de PCR incluyó una curva estándar y agua destilada. Además, una curva de fusión se llevó a cabo después de la finalización de cada reacción de PCR para evaluar la especificidad de la amplificación. La expresión génica de eritropoyetina se normalizó con respecto al nivel de expresión de ARN 18S ribosomal para esa muestra.

40 [0119] Como se ve en la Figura 2A, la expresión de genes de eritropoyetina se indujo tanto en el riñón como en el hígado en los animales tratados respecto a los controles no tratados. El hígado mostró un aumento de aproximadamente 32 veces y el riñón mostró un aumento de aproximadamente 580 veces de acuerdo a los antecedentes en el nivel de transcripción de EPO en relación con el hígado y el riñón no tratado, respectivamente (unidades del eje y arbitrarias). Como se ve en la Figura 2B, los mismos animales mostraron un incremento significativo en nivel de plasma de eritropoyetina en el grupo tratado en relación con los controles no tratados. Además, como se ve en la Figura 2C, el aumento de la eritropoyetina endógena inducida por el compuesto de la invención aumentó significativamente el hematocrito en los animales tratados con respecto a los controles no tratados.

55 Experimento II

[0120] Los ratones Swiss Webster macho (29-34 g) se obtuvieron de Simonson, Inc., y fueron tratados por sonda oral una vez al día durante 2,5 días (5 dosis) con un volumen ml/kg de 4 de carboximetilcelulosa 0,5% (CMC; Sigma-Aldrich, St Louis MO) (0 mg/kg/día) o uno de los compuestos E o K a 100 mg/kg/día durante 3 días. Se recogieron muestras de sangre y los tejidos se procesaron como para el Experimento I (*supra*). Alternativamente, los ratones fueron tratados con 0,5% de CMC o uno de los compuestos F o J en 60 mg/ kg/día durante 5 días. Cuarenta y ocho horas después del tratamiento final, se recogieron muestras de sangre, los ratones se sacrificaron, y los tejidos se recogieron como se describe anteriormente.

60 [0121] Como se ve en la Figura 3A, los niveles de eritropoyetina en plasma se incrementaron sobre los controles después de 2 días de tratamiento con los compuestos de la invención. También, como se ve en la Figura 3B, el hematocrito medible era más alto después de 2 y 7 días en los animales tratados con el compuesto en relación con los controles no tratados.

Ejemplo 3: Respuesta a la Dosis *in vivo*.

[0122] Doce ratas macho Sprague Dawley (aprox. 260 g) se obtuvieron de Charles River Laboratories, Inc., y se trataron mediante alimentación forzada oral de la siguiente manera: (1) Cuatro ratas se dosificaron diariamente durante los días 1 a 7 con carboximetilcelulosa 0,5% (CMC; Sigma-Aldrich, St Louis MO) (0 mg / kg), no fueron tratados durante los días 8 a 14, y luego se dosificaron diariamente durante 15 a 19 días con 0,5% de CMC (0 mg / kg); (2) cuatro animales se trataron en los días 0 y 3 con un total de 7 ml/kg/día de 5,0% de compuesto C (50 mg/ml en 0,5% de CMC) (350 mg / kg), no fueron tratados los días 8 a 14, y a continuación, se dosificaron diariamente en los días 15 a 19 con 3% de compuesto C (30 mg/ml en 0,5% de CMC) (60 mg/kg/día), y (3) cuatro animales se trataron diariamente durante los días 1 a 7 con un volumen total de 4 ml/kg/día de 2,5% de compuesto C (25 mg / ml en 0,5% de CMC) (100 mg/kg), no fueron tratados durante los días 8 a 14, y luego se dosificaron diariamente durante los días 15 a 19 con 3 % de compuesto C (60 mg / kg / día). Por lo tanto, los grupos (2) y (3) recibieron un total de 700 mg de compuesto/kg de peso corporal durante los primeros 7 días, ningún tratamiento de los días 8 a 14, y después 60 mg/kg / día durante otros 5 días. Los animales fueron controlados por el cambio en el peso corporal y signos de toxicidad. Las muestras de sangre (2 x 0,5 ml) se recogieron en los días 1, 3, 7, 10, 17 y 21 de la siguiente manera. Los animales fueron anestesiados con isoflurano y 0,5 ml de sangre fue obtenida de la vena de la cola de cada animal en cada uno de dos tubos Microtainer EDTA-2K (Becton-Dickinson). Las muestras de sangre se procesaron para los niveles de eritropoyetina, hemoglobina, y hematocrito como se describe anteriormente.

[0123] Como puede verse en la Figura 4A, el compuesto aumentó significativamente el nivel de eritropoyetina en suero después de 1 día de tratamiento. Como se ve en la Figura 4B, el aumento en el suero de EPO dio lugar a un aumento posterior en las células sanguíneas inmaduras (reticulocitos), lo que demuestra que el compuesto estimula la formación de nuevos glóbulos rojos. Además, como se ve en las figuras 4C y 4D, el compuesto aumenta los niveles de hemoglobina y de hematocrito en sangre, respectivamente. Además, se mantuvo el incremento de la hemoglobina y el hematocrito durante un período prolongado de tiempo con dosis más bajas del compuesto. Estos resultados demuestran que un compuesto de la invención puede producir un aumento controlado de los glóbulos rojos y los animales siguen respondiendo al compuesto durante un período prolongado de tiempo.

Ejemplo 4: El tratamiento de la Anemia inducida por Cisplatino.

[0124] La capacidad de un compuesto de la invención para tratar la anemia asociada con insuficiencia renal aguda post-isquémica se ensayó usando un procedimiento descrito por Vaziri et al. (1994, Am J Physiol 266 (3 Pt 2): F360-6.) Quince ratas macho Sprague Dawley (280-300 g) se obtuvieron de Charles River Laboratories. En el día 0, las ratas se trataron mediante inyección intraperitoneal con una dosis única de solución salina (control, n = 3) a 8 ml/kg, o cisplatino (CP; Laboratorios Bedford, Bedford OH) a 7 mg/kg (7 ml / kg, n = 6) o 10 mg/kg (10 ml/kg, n = 6). Las muestras de sangre (0,2 ml) se recogieron en los días 5, 9, y 16 de la siguiente manera. Los animales fueron anestesiados con isoflurano y 0,2 ml de sangre se recogió de la vena de la cola en un tubo de EDTA-2K Microtainer (Becton-Dickinson). Las muestras de sangre se procesaron para el hematocrito como se describió anteriormente para determinar el grado de anemia producida en cada animal.

[0125] A partir del día 19, una mitad de cada grupo tratado con cisplatino (n = 3 x 2) y todos los del grupo de control fueron tratados por sonda oral una vez al día durante 5 días consecutivos, con un volumen ml/kg de 0,5% de CMC 2 (Sigma-Aldrich). La otra mitad de cada grupo tratado con cisplatino (n = 3 x 2), se trató por sonda oral una vez por día durante cinco días consecutivos con un volumen ml/kg de 2,5% de compuesto C (25 mg/ml en 0,5% de CMC) 2. Se recogieron muestras de sangre (0,5 ml) como se describe anteriormente inmediatamente antes del tratamiento y 4 días después de la iniciación del tratamiento. Las muestras de sangre se analizaron para el recuento de reticulocitos y CBC como se describió anteriormente. En el día 9 después de la iniciación del tratamiento oral, una muestra de sangre (0,1 ml) se recogió y se procesaron para hematocrito como se describió anteriormente.

[0126] La Figura 5A muestra que, antes del tratamiento con los métodos de la invención, la exposición a 7 y 10 mg/kg de hematocrito reducido CP en un 14 y 22%, respectivamente, respecto a los controles por día 19. El compuesto de la invención, sin embargo, aumentó el hematocrito en los animales tratados con CP 4 días después de iniciar el tratamiento con el compuesto, y hematocritos fueron significativamente más altos que sus homólogos no tratados por día 9 post-tratamiento. Como puede verse en la Figura 5A, los niveles de hematocrito en animales expuestos inicialmente a 7 mg/kg de CP y posteriormente tratados con el compuesto de la invención estaban en o por encima de los valores de control normales para el día 9. La Figura 5B muestra que el aumento en el hematocrito era debido a la formación de nuevos glóbulos rojos en la sangre, ya que el número de reticulocitos circulantes también se incrementó en los animales tratados con el compuesto.

Ejemplo 5: Tratamiento de la Anemia Hemolítica.

[0127] La anemia hemolítica puede ser causada por numerosos factores, incluyendo, pero sin limitarse a, la exposición a toxinas, hemodiálisis, etc. La capacidad de un compuesto de la invención para tratar la anemia hemolítica se ensayó usando un procedimiento descrito por Rencricca et al. (1970, Blood 36:764-71.) En resumen, los ratones son tratados por sonda oral 2 veces por día durante 5 días con un volumen ml / kg de CMC al 0,5%

(Sigma-Aldrich) (grupo A) o un compuesto de la invención 2. A partir del 3er día, los ratones son tratados con 3 dosis subcutáneas diarias consecutivas de 60 mg/kg de solución salina o fenilhidrazina (PHZ). En el día 8, la sangre se extrae de cada uno de los animales de experimentación mediante punción cardiaca y se mide el hematocrito. Los ratones que reciben FHZ solo deben exhibir los niveles de hematocrito más bajos (aproximadamente el 50% del control) 4 días después de la primera administración FHZ. Los niveles de hematocrito vuelven a la normalidad en unos 8 días. El tratamiento con el compuesto de la invención debe reducir al mínimo la caída de los niveles de hematocrito en ratones en comparación con los controles tratados con vehículo.

[0128] Alternativamente, las ratas se tratan con un procedimiento descrito por Criswell et al. (2000, J Appl Toxicol 20:25-34.) El procedimiento es esencialmente como se describió anteriormente para los ratones, excepto en que las ratas reciben 50 mg/kg por inyección intraperitoneal FHZ en lugar de por administración subcutánea. Se esperan los descensos máximos (68%) en el recuento de glóbulos rojos en el tercer día en los animales tratados con FHZ.

Ejemplo 6: El tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal

[0129] La capacidad de un compuesto de la invención para tratar la anemia asociada con insuficiencia renal aguda post-isquémica se ensayó usando un procedimiento descrito por Tan et al. (1996, Kidney Int. 50:1958-64.) Brevemente, las ratas se sometieron a fijación unilateral de la arteria renal izquierda durante una hora. La pinza arterial se retira y la herida de incisión se cierra. Las ratas se tratan mediante sonda oral dos veces al día con un volumen ml/kg de CMC al 0,5% (Sigma-Aldrich) (grupo A) o 5% de un compuesto de la invención 2. A las 2 horas, 24 horas y 1 semana después de la liberación de la pinza arterial, se le extrae sangre para la determinación del hematocrito. Se espera que los valores de hematocrito en las ratas tratadas con vehículo sean de aproximadamente 85%, 91%, y 93% de las ratas de control simulado en los puntos de tiempo respectivos.

[0130] Además, la capacidad de un compuesto de la invención para tratar la anemia asociada con insuficiencia renal aguda isquémica se ensayó usando un procedimiento descrito por Nemoto et al. (2001, Kidney Int. 59:246-51.) Brevemente, las ratas se trataron por sonda oral dos veces al día con un volumen ml/kg de CMC al 0,5% (Sigma-Aldrich) (grupo A) o 5% de un compuesto de la invención 2. Las ratas se someten a sujeción del riñón derecho con un clip vascular con nefrectomía simultánea del riñón izquierdo. Después de cada oclusión, el clip se libera ya sea a 30 (moderada) o 45 minutos (grave), y se observa la reperfusión.

Ejemplo 7: Expresión de Eritropoyetina *in vivo*.

[0131] Veinticinco ratones Webster suizos machos (35-38 g) se obtuvieron de Simonson, Inc., y se trataron por sonda oral una vez al día durante 2,5 días (5 dosis) con un volumen ml/kg de 4 de de carboximetilcelulosa 0,5% (CMC, Sigma-Aldrich, St Louis MO) (0 mg/kg/día), compuesto C a 30 o 100 mg/kg/día durante 4 días, o se recogía la sangre de los animales diariamente como se describió anteriormente para inducir la anemia. Se recogieron muestras de sangre y tejidos de riñón, hígado, cerebro, pulmón, corazón, y músculo esquelético se recogieron y se procesaron tal como para el Ejemplo 2, Experimento 1 (*supra*).

[0132] El aislamiento de ARN se llevó a cabo utilizando el siguiente protocolo. Una sección de 50 mg de cada órgano fue cortada en cubitos, 875 ml de tampón RLT (RNeasy kit; Qiagen Inc, Valencia, CA) se añadió, y las piezas se homogeneizaron durante alrededor de 20 segundos usando un homogeneizador rotor-estator POLYTRON (Kinematica, Inc., Cincinnati OH). El homogeneizado se micro-centrifugó durante 3 minutos a material de sedimento insoluble, el sobrenadante se transfirió a un tubo nuevo y el ARN se aisló utilizando un equipo RNeasy (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARN se eluyó en 80 ml de agua y se cuantificó con el reactivo RIBOGREEN (Molecular Probes, Eugene OR). El ADN genómico se retiró a continuación a partir del ARN utilizando un kit de DNA-FREE (Ambion Inc, Austin, TX) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se midió la absorbancia a 260 y 280 nm para determinar la pureza y la concentración de ARN.

[0133] El ARN se precipitó en 0,3 M de acetato de sodio (pH 5,2), 50 ng/ml de glucógeno, y 2,5 volúmenes de etanol durante una hora a -20 °C. Las muestras se centrifugaron y los sedimentos se lavaron con etanol frío al 80%, se secaron, y resuspendieron en agua. El ADNc bicatenario fue sintetizado utilizando un primer cebador de la cadena T7-(dT) 24 (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA) y el sistema SuperScript Choice (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADNc final se extrajo con un volumen igual de 25:24:1 fenol: cloroformo: alcohol isoamílico utilizando un inserto de bloqueo de fase GEL (Brinkman, Inc., Westbury NY). La fase acuosa se recogió y el ADNc se precipitó utilizando 0,5 volúmenes de 7,5M de acetato de amonio y 2,5 volúmenes de etanol. Alternativamente, el ADNc fue purificado utilizando el módulo de limpieza de la muestra GENECHIP (Affymetrix) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

[0134] El ARNc marcado con biotina se sintetizó a partir del ADNc en una traducción de reacción *in vitro* (IVT) usando un kit de marcado de ARN BIOARRAY HighYield (Enzo Diagnostics, Inc., Farmingdale NY) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El producto final marcado se purificó y fragmentó utilizando el módulo de limpieza de la muestra GENECHIP (Affymetrix) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

[0135] Se preparó un cóctel de hibridación poniendo 5 mg de la sonda a 100 ml de tampón de hibridación (100 mM ES M, 1 M [Na⁺], 20 mM de EDTA, 0,01% de Tween 20), 100 mg/ml de ADN de esperma de arenque, 500 g/ml de BSA acetilacetil, 0,03 nM control oligo B2 (Affymetrix), y 1x de control de hibridación eucariota GENECHIP (Affymetrix). El cóctel se incubó secuencialmente a 99 °C durante 5 minutos y 45 °C durante 5 minutos y, a continuación, se centrifugó durante 5 minutos. El genoma murino U74Av2 matriz (MG-U74Av2; Affymetrix) se llevó a temperatura ambiente y después se prehibridó con 1 x tampón de hibridación a 45 °C durante 10 minutos con rotación. Después, el tampón se sustituyó con 80 ml de cóctel de hibridación y la matriz se hibridó durante 16 horas a 45 °C a 60 rpm con contrapeso. Después de la hibridación, los arrays se lavaron una vez con 6x SSPE, 0,1% de Tween 20, y después se lavaron y se tiñeron con estreptavidina R-ficoeritrina-conjugado (Molecular Probes, Eugene OR), anticuerpo de cabra anti-estreptavidina (Vector Laboratories, Burlingame CA), y una instrumento estación 400 de fluidos GENECHIP (Affymetrix) según el protocolo micro_1v1 del fabricante (Affymetrix). Las matrices fueron analizadas utilizando un escáner GeneArray (Affymetrix) y el software Microarray Suite (Affymetrix).

[0136] El genoma murino U74Av2 array (Affymetrix) representa todas las secuencias (~ 6000) en la base de datos build 74 UniGene de ratón (National Center for Biotechnology Information, Bethesda MD) que se han caracterizado funcionalmente y aproximadamente 6.000 grupos no anotados de etiquetas de secuencias expresadas (EST).

[0137] Como puede verse en las figuras 6A, 6B, y 6C, un aumento dependiente de la dosis en la transcripción de eritropoyetina se observó tejidos de cerebro, riñón e hígado, respectivamente. El nivel de expresión era equivalente o sobrepasaba el nivel de la transcripción visto con anemia por hemorragia inducida en el mismo tejido. Por lo tanto, los compuestos usados en los métodos de la invención pueden penetrar e inducir la producción de eritropoyetina endógena en los órganos que normalmente producen eritropoyetina en los animales.

Ejemplo 8: La Producción de Eritropoyetina Después de la Nefrectomía Bilateral

[0138] La capacidad de un compuesto de la invención para inducir la producción de eritropoyetina endógena en ausencia de funcionamiento de los riñones se ensayó mediante un procedimiento descrito por Jacobson et al. (1957, *Naturaleza* 179:633-634.) Brevemente, las ratas fueron anestesiadas con isoflurano y una incisión abdominal en la línea media se realizó en condiciones estériles. Las cápsulas renales se despegaron, los pedículos se ligaron y se extirparon ambos riñones. El abdomen se cerró entonces y al animal se le permitió recuperarse.

[0139] Los animales fueron tratados por sonda oral a las 2 y 20 horas después de la cirugía, ya sea con carboximetilcelulosa 0,5% (CMC, Sigma-Aldrich, St Louis MO) o con el compuesto C a 100 o 150 mg/kg. Las muestras de sangre (0,6 ml) se recogieron a las 24 horas de la siguiente manera. Los animales fueron anestesiados con isoflurano y se recogió sangre de la vena de la cola en un tubo de EDTA-2K Microtainer (Becton-Dickinson). Las muestras de sangre se procesaron para los niveles de eritropoyetina y hematocrito como se describe en el Ejemplo 2. El análisis de Recuento de Sangre Completa (CBC), incluyendo el nivel de hemoglobina en sangre, el número de reticulocitos, y el hematocrito, se llevó a cabo por el servicio veterinario IDEXX (W. Sacramento, CA).

[0140] Como puede verse en la Figura 7, el compuesto incrementó significativamente los niveles de eritropoyetina en suero en los animales con operación simulada. Además, los niveles de eritropoyetina en suero se incrementaron notablemente en los animales bilateralmente nefrectomizados tratados con el compuesto relativo a los BN sin tratar y controles simulados (Figura 7).

Ejemplo 9: Ensayo de Selección

[0141] Los compuestos que aumentan los niveles endógenos de eritropoyetina se pueden identificar usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Los compuestos adicionales que inhiben la actividad de prolil hidroxilasa HIF específica y estabilizan HIFa, aumentando la eritropoyetina endógena, se pueden identificar y caracterizar utilizando el siguiente ensayo. Una alícuota de 50 ml de una mezcla de reacción que contiene 4 mg/ml de BSA, Tris HCl 0,1 M (pH 7,2), 2 mM de ascorbato, 80 mM de sulfato ferroso, 0,2 mM de 2-oxoglutarato, 600 unidades/ml de catalasa, con o sin 100 mM péptido HIFa, se mezcla con 50 ml de extracto de células HeLa o prolil hidroxilasa de HIF purificada y se incubaron 1,5 horas a 37 °C. Después de la incubación, 50 ml de perlas de estreptavidina se añadieron y la mezcla se incubó durante 1 hora con agitación a 4 °C. La mezcla se transfiere a tubos y se centrifuga a baja velocidad para sedimentar las perlas. Las perlas se lavan tres veces con HCl 0,5-1 ml de 20 mM de Tris (pH 7,2). El péptido se eluye a continuación de las perlas con 5 ml de biotina en 20 mM Tris HCl 20 mM (pH 7,2) durante 1 hora. Los tubos se centrifugaron para sedimentar la resina y 40-50 ml de sobrenadante se eliminan y se añade un volumen igual de acetonitrilo. Alternativamente, el péptido está unido a metoxicumarina, un fluoróforo insensible al pH. El fluoróforo puede proporcionar sensibilidad y especificidad para mejorar la detección en los ensayos que se ejecutan con lisado celular bruto. Un péptido HIF ejemplar para su uso en el ensayo de selección puede comprender [metoxicumarina]-DLLEALAPYIPADDDFQL-amida (SEQ ID NO: 5). Los péptidos no hidroxilados e hidroxilados se separan luego por HPLC en fase inversa en una columna C18 con detección UV a 214 nm.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> FIBROGEN, INC.
 Klaus, Stephen J.
 Lin, Ai Y.
 Neff, Thomas B.
 Wang, Qingjian
 Guenzler-Pukall, Volkmar
 10 Arend, Michael P.
 Flippin, Lee A.
 Melekhov, Alex
- 15 <120> METODOS PARA INCREMENTAR LA ERITROPOYETINA ENDÓGENA
 <130> FP0601 PCT
- 20 <150> US 60/349,659
 <151> 2002-01-16
- <150> US 60/386,488
 <151> 2002-06-05
- <150> US 60/337,082
 <151> 2001-12-06
- 25 <150> US 60/359,683
 <151> 2002-02-25
- <160> 5
- 30 <170> PatentIn version 3.1
- <210> 1
 <211> 22
 <212> DNA
 35 <213> Mus musculus
- <400> 1
 acgaacttgc tccccgtcac tg 22
- 40 <210> 2
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
- 45 <400> 2
 ttctggcccc gaggatgtca 20
- <210> 3
 <211> 23
 50 <212> DNA
 <213> Rattus norvegicus
- <400> 3
 cggcggcttt ggtgactcta gat 23
- 55 <210> 4
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Rattus norvegicus
- 60 <400> 4
 taggcacggc gactaccatc ga 22
- 65 <210> 5
 <211> 19
 <212> PRT

REIVINDICACIONES

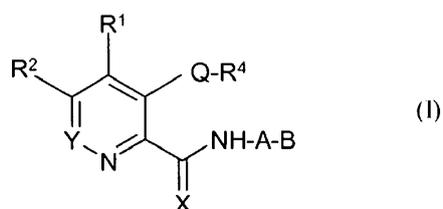
- 5 **1.** El uso de un compuesto de carboxamida heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinocarboxamidas, quinolinocarboxamidas, isoquinolinocarboxamidas, cinolinocarboxamidas, y beta-carbolinocarboxamidas que inhiben el factor inducible por hipoxia (HIF) de la actividad de la enzima prolil hidroxilasa en la fabricación de un medicamento para aumentar la eritropoyetina endógena en la prevención, el pre-tratamiento, o el tratamiento de la anemia
- 10 **2.** Un compuesto de carboxamida heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en piridinocarboxamidas, quinolinocarboxamidas, isoquinolinocarboxamidas, cinolinocarboxamidas, y beta-carbolinocarboxamidas que inhiben el factor inducible por hipoxia (HIF) que inhibe la actividad de la enzima prolil hidroxilasa de HIF para su uso en el aumento de eritropoyetina endógena en la prevención, el tratamiento previo, o el tratamiento de la anemia .
- 15 **3.** El uso de la reivindicación 1, o el compuesto de la reivindicación 2 para el uso de la reivindicación 2, en el que la anemia se asocia con un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes, cáncer, úlceras, enfermedad renal, enfermedad inmunosupresora, infección e inflamación.
- 20 **4.** El uso de la reivindicación 1, o el compuesto de la reivindicación 2 para el uso de la reivindicación 2, en el que la anemia se asocia con la enfermedad poliquística del riñón, insuficiencia renal crónica, diabetes, cáncer, úlceras, o SIDA.
- 5.** El uso de la reivindicación 1, o el compuesto de la reivindicación 2 para el uso de la reivindicación 2, en el que la anemia se asocia con anemia microcítica, anemia hipocrómica, o anemia aplásica.
- 25 **6.** El uso de la reivindicación 1, o el compuesto de la reivindicación 2 para el uso de la reivindicación 2, en el que la anemia se asocia con la radioterapia, quimioterapia, diálisis renal, o cirugía.
- 30 **7.** El uso de la reivindicación 1, o el compuesto de la reivindicación 2 para el uso de la reivindicación 2, en el que la anemia se asocia con anemia aplásica, anemia hemolítica autoinmune, trasplante de médula ósea, síndrome de Churg-Strauss, anemia Diamond Blackfan, anemia de Fanconi, síndrome de Felty, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante de células madre hematopoyéticas, síndrome urémico hemolítico, síndrome mielodisplásico, hemoglobinuria paroxística nocturna, osteomielifibrosis, pancitopenia, aplasia pura de glóbulos rojos, púrpura Schoenlein-Henoch, anemia sideroblástica, anemia refractaria con exceso de blastos, artritis reumatoide, síndrome de Shwachman, anemia de células falciformes, talasemia mayor, talasemia minor y púrpura trombocitopénica.
- 35 **8.** El uso de la reivindicación 1, o el compuesto de la reivindicación 2 para el uso de la reivindicación 2, en el que la anemia se asocia con la pérdida de sangre.
- 40 **9.** El uso de la reivindicación 1, o el compuesto de la reivindicación 2 para el uso de la reivindicación 2, en el que la anemia se asocia con la enfermedad renal crónica.
- 45 **10.** El uso de la reivindicación 1, o el compuesto de la reivindicación 2 para el uso de la reivindicación 2, en el que la anemia es de un paciente infectado con VIH que está siendo tratado con zidovudina u otros inhibidores de la transcriptasa inversa.
- 11.** El uso de la reivindicación 1, o el compuesto de la reivindicación 2 para el uso de la reivindicación 2, en el que la anemia es de un paciente con cáncer que recibe quimioterapia que contiene o no cisplatino cíclico.
- 50 **12.** El uso de la reivindicación 1, o el compuesto de la reivindicación 2 para el uso de la reivindicación 2, en el que la anemia es de un paciente que ha de someterse a cirugía electiva no cardíaca, no vascular.
- 55 **13.** El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-12, o el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-12 para el uso de dicha reivindicación, en el que el medicamento o compuesto es para la administración oral.
- 14.** El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-13, o el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-13 para el uso de dicha reivindicación, en el que el medicamento o compuesto es para administración transdérmica.
- 60 **15.** El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-14, o el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-14 para el uso de dicha reivindicación, en el que el medicamento o compuesto se va a administrar con un suplemento de hierro, vitamina B12, y/o ácido fólico.
- 65 **16.** El uso de la reivindicación 15, o el compuesto de la reivindicación 15 para el uso de la reivindicación 15, en el que el suplemento de hierro es sulfato ferroso.

17. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-14, o el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-14 para el uso de dicha reivindicación, en el que el medicamento o compuesto se va a administrar en combinación con la administración de eritropoyetina exógena.

5 18. El uso de la reivindicación 17, o el compuesto de la reivindicación 17 para el uso de la reivindicación 17, en el que la eritropoyetina exógena es eritropoyetina humana recombinante.

19. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-18, o el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-18 para el uso de dicha reivindicación, en el que el medicamento o compuesto se va a administrar a un sujeto humano.

20. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-19 o el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-19 para el uso de dicha reivindicación, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula (I):



donde

25 A es 1,2-arilideno, 1,3-arilideno, 1,4-arilideno; o (C₁-C₄)-alquileo, opcionalmente sustituidos por uno o dos halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-hidroxialquilo, (C₁-C₆)-alcoxi, -O-[CH₂]_x-C_tH_(2t+1-g)Hal_g, (C₁-C₆)-fluoroalcoxi, (C₁-C₈)-fluoroalquenilo, (C₁-C₈)-fluoroalquinilo, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl; (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-alquilsulfinil, (C₁-C₆)-alquilsulfonyl, (C₁-C₆)-alquilcarbonil, (C₁-C₆)-alcoxicarbonil, carbamoil, N-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, (C₁-C₆)-alquilcarbonilo, (C₃-C₈)-cicloalquil, fenil, benzil, fenoxi, benziloxi, anilino, N-metilanilino, fenilmercapto, fenilsulfonyl, fenilsulfinil, sulfamoil, N-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil; o por un radical sustituido (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₁)-aralquilo, (C₆-C₁₂)-aril, (C₇-C₁₁)-aralquil radical, que transporta en el resto arilo de uno a cinco sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alcoxi, -O-[CH₂]_x-C_tH_(2t+1-g)Hal_g, -OCF₂Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-alquilsulfinil, (C₁-C₆)-alquilsulfonyl, (C₁-C₆)-alquilcarbonil, (C₁-C₆)-alcoxicarbonil, carbamoil, N-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, (C₁-C₆)-alquilcarbonilo, (C₃-C₈)-cicloalquil, sulfamoil, N-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil, N,N-di-(C₁-C₄)-alquilsulfamoil; o en el que A es -CR⁵R⁶ y R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrogeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, arilo, o un sustituyente del átomo de α-carbono de un α-amino ácido, en el que el amino ácido es un L-amino ácido natural o su D-isómero;

30 B es -CO₂H, -NH₂, -NHSO₂CF₃, tetrazolil, imidazolil, 3-hidroxiisoxazolil, -CONHCOR^m, -CONHSOR^m, CONHSO₂R^m, en el que R^m es arilo, heteroarilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, o (C₁-C₄)-alquilo, opcionalmente monosustituido por (C₆-C₁₂)-arilo, heteroarilo, OH, SH, (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxi, (C₁-C₄)-tioalquilo, (C₁-C₄)-sulfinil, (C₁-C₄)-sulfonyl, CF₃, Cl, Br, F, I, NO₂, -COOH, (C₂-C₅)-alcoxicarbonil, NH₂, mono-(C₁-C₄-alquil)-amino, di-(C₁-C₄-alquil)-amino, o (C₁-C₄)-perfluoroalquilo; o en el que B es un radical CO₂-G carboxil, en el que G es un radical de un alcohol G-OH en el que G se selecciona entre el radical (C₁-C₂₀)-alquilo, radical (C₃-C₈) cicloalquilo, radical (C₂-C₂₀)-alqueno, radical (C₃-C₈)-cicloalqueno, radical retinilo, radical (C₂-C₂₀)-alquino, (C₄-C₂₀)-radical alqueno, en el que los radicales alqueno, cicloalqueno, alquino, y alqueno incluyen uno o más múltiples enlaces; radical (C₆-C₁₆)-carbocíclico arilo, radical (C₇-C₁₆)-carbocíclico aralquilo, radical heteroarilo, radical o heteroaralquilo, en el que un radical heteroarilo o resto heteroarilo de un radical heteroaralquilo contiene 5 o 6 átomos de anillo; y en el que los radicales definidos por G son sustituidos por uno o más hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₅-C₈)-cicloalqueno, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₂-C₁₂)-alqueno, (C₂-C₁₂)-alquino, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₁-C₈)-hidroxialquilo, -O-[CH₂]_x-C_tH_(2t+1-g)-F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, cinnamoil, (C₂-C₁₂)-alquenoilcarbonil, (C₂-C₁₂)-alquinoilcarbonil, (C₁-C₁₂-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquenoiloxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquinoiloxicarbonil, aciloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonilo, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonilo, (C₇-C₁₆)-aralquiloiloxicarbonilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonilo, (C₂-C₁₂)-alquenoiloxicarbonilo, (C₂-C₁₂)-alquinoiloxicarbonilo, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilo-carbamoil, N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiloxi, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi,

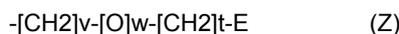
N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, amino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₂)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₂-C₁₂)-alquenilamino, (C₂-C₁₂)-alquinilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilamino, N-alquil-aralquilamino, N-alquil-arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquilo, amino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N.N-di-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alquilmercapto, (C₁-C₁₂)-alquilsulfinil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonil, (C₆-C₁₆)-arilmercapto, (C₆-C₁₆)-arilsulfinil, (C₆-C₁₂)-arilsulfonil, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfinil, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonil, sulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, N.N-di-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, (C₃-C₈)-cicloalquilsulfamoil, N-(C₆-C₁₂)-alquilsulfamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil, (C₁-C₁₀)-alquilsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-(C₁-C₁₀)-alquilsulfonamido, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonamido, o N-(C₁-C₁₀)-alquil-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfonamido; en el que los radicales arilo o que contienen un resto arilo, pueden ser sustituidos en el arilo por de uno a cinco, diferentes o distintos hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxi, (C₁-C₈)-hidroxialquilo, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquil-carbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alqueniloxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquilcarboniloxi, (C₆-C₁₂)-arilcarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilcarboniloxi, cinnamoiloxi, (C₂-C₁₂)-alquenilcarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquinilcarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxicarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilocarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alqueniloxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarboniloxi, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N.N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N.N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiloxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiloxi, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiloxi, N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoiloxi, amino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₃-C₁₂)-alquinilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilamino, N-alquilaralquilamino, N-alquil-arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino, (C₇-C₁₆)-alquilcarbonilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonilamino-(C₁-C₈)-alquil, amino-(C₁-C₁₀)-alquil, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, N.N-di-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, (C₃-C₈)-cicloalquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, (C₁-C₁₂)-alquilmercapto, (C₁-C₁₂)-alquilsulfinil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonil, (C₆-C₁₂)-arilmercapto, (C₆-C₁₂)-arilsulfinil, (C₆-C₁₂)-arilsulfonil, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfinil, o (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonil,

X es O o S;

Q es O, S, NR', o un enlace;

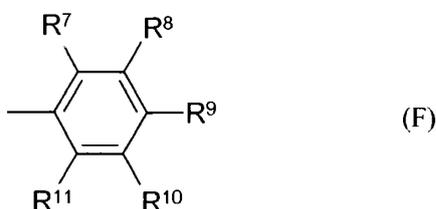
en el que, si Q es un enlace, R⁴ es halógeno, nitrilo, o trifluorometil;

o en el que, si Q es O, S o NR', R⁴ es hidrógeno, radical (C₁-C₁₀)-alquilo, radical (C₂-C₁₀)-alquenilo, radical (C₂-C₁₀)-alquinilo, en el que el radical alquenilo o alquinilo contiene uno o dos enlaces múltiples C-C; radical de la fórmula fluoroalquilo no sustituido -[CH₂]_x-CFH (2f + 1. g) F_g-, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-radical alquilo, (C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₄)-radical alquilo, radical arilo, radical heteroarilo, radical (C₇-C₁₁)-aralquilo, o un radical de la fórmula Z



en el que

E es un radical heteroarilo, un radical (C₃-C₈)-cicloalquilo, o un radical fenilo de la fórmula F



v es 0-6,

w es 0 o 1,

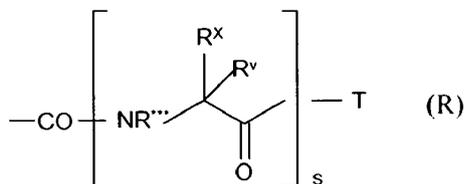
t es 0-3, y

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ son idénticos o diferentes y son hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometil, (C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₁-C₆)-alcoxi, -O-[CH₂]_x-C₈H_(2f+1-g)-F_g, -OCF₂-Cl, -O-CF₂-CHFCl, (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-hidroxialquilo, (C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₆)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₆)-alquilsulfinil, (C₁-C₆)-alquilsulfonyl, (C₁-C₆)-alquilcarbonil, (C₁-C₈)-alcoxycarbonil, carbamoil, N-(C₁-C₈)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₈)-alquilcarbamoil, o (C₇-C₁₁)-aralquilcarbamoil, opcionalmente sustituido por fluorina, clorina, bromina, trifluorometil, (C₁-C₆)-alcoxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilcarbamoil, (C₁-C₆)-alquilcarboniloxi, fenil, benzil, fenoxi, benziloxi, NR^YR^Z en el que R^Y y R^Z se seleccionan independientemente entre, (C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₁₀)-cicloalquilo, (C₃-C₁₂)-alquenoil, (C₃-C₁₂)-alquinilo, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₁)-aralquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₇-C₁₂)-aralcoxi, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil; o también en el que R^Y y R^Z juntos son -[CH₂]_h, en el que un grupo CH₂ se puede sustituir por O, S, N-(C₁-C₄)-alquilcarbonilimino, o N-(C₁-C₄)-alcoxycarbonilimino; fenilmercapto, fenilsulfonyl, fenilsulfinil, sulfamoil, N-(C₁-C₈)-alquilsulfamoil, o N, N-di-(C₁-C₈)-alquilsulfamoil; o alternativamente R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹, R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R¹¹, juntos son una cadena seleccionada entre -[CH₂]_n- o -CH=CH-CH=CH-, donde un grupo CH₂ de la cadena es opcionalmente sustituido por O, S, SO, SO₂, o NR¹; y n es 3, 4, o 5; y si E es un radical heteroarilo, dicho radical puede transportar 1-3 sustituyentes seleccionados de entre los definidos para R⁷-R¹¹, o si E es un radical cicloalquilo, el radical puede transportar un sustituyente seleccionado de entre los definidos para R⁷-R¹¹;

o en el que, si Q es NR⁴, R⁴ es alternativamente Rⁿ, en el que R¹ y Rⁿ son idénticos o diferentes y son hidrógeno, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₁)-aralquilo, (C₂-C₈)-alquilo, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₁₀)-alquilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil opcionalmente sustituido, o (C₆-C₁₂)-arilcarbonil opcionalmente sustituido; o R¹ y Rⁿ juntos son -[CH₂]_h, en el que un grupo CH₂ puede ser sustituido, S, N-acilimino, o N-(C₁-C₁₀)-alcoxycarbonilimino, y h es de 3 a 7.

Y es N o CR³;

R¹, R² y R³ son idénticos o diferentes y son hidrógeno, hidróxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₁-C₂₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alquilo (C₃-C₈)-cicloalcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alquil-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₇-C₁₆)-aralquenoil, (C₇-C₁₆)-aralquinilo, (C₂-C₂₀)-alquenoil, (C₂-C₂₀)-alquinilo, (C₁-C₂₀)-alcoxi, (C₂-C₂₀)-alquenoiloxi, (C₂-C₂₀)-alquiniloxi, retiniloxi, (C₁-C₂₀)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₁₆)-hidroxialquilo, (C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralquiloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₂-C₂₀)-alquenoiloxi-(C₁-C₆)-alquenoil, (C₂-C₂₀)-alquiniloxi-(C₁-C₆)-alquilo, retiniloxi-(C₁-C₆)-alquilo, -O-[CH₂]_x-C₈H_(2f+1-g)-F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₂₀)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, cinnamoil, (C₂-C₂₀)-alquenoilcarbonil, (C₂-C₂₀)-alquinilcarbonil, (C₁-C₂₀)-alcoxycarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxycarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxycarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxycarbonil, (C₂-C₂₀)-alquenoiloxicarbonil, retiniloxicarbonil, (C₂-C₂₀)-alquiniloxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₂)-alcoxycarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxycarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₆)-alcoxycarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₆)-alcoxycarbonil, (C₁-C₁₂)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquilcarboniloxi, (C₆-C₁₂)-arilcarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilcarboniloxi, cinnamoiloxi, (C₂-C₁₂)-alquenoilcarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquinilcarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxycarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxycarboniloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxicarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxicarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalcoxycarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquenoiloxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquiniloxicarboniloxi, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N,N-diciclo-(C₃-C₈)-alquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoil, N-((C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₆)-alquil-N-((C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alquil)-carbamoil, N-(+)-dehidroabietilcarbamoil, N-(C₁-C₆)-alquil-N-(+)-dehidroabietilcarbamoil, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoil, N-((C₁-C₁₈)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₀)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoil; CON(CH₂)_h, en el que un grupo CH₂ puede sustituirse por O, S, N-(C₁-C₈)-alquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilimino, N-(C₆-C₁₂)-arilimino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilimino, N-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilimino, y h es de 3 a 7; un radical carbamoil de fórmula R



en el que

R^x y R^v se seleccionan independientemente entre hidrógeno, (C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₇)-cicloalquilo, arilo, o el sustituyente de un α-carbono de un α-amino ácido, al que pertenecen los L- y D-amino ácidos, s es 1-5,

- 5 T es OH, o NR^{*}R^{**}, y R^{*}, R^{**} and R^{***} son idénticos y diferentes y se seleccionan entre hidrógeno, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₁)-aralquilo, (C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (+)-dehidroabietil, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₁₀)-alcanoil, (C₇-C₁₆)-aralcanoil opcionalmente sustituido, (C₆-C₁₂)-aroil opcionalmente sustituido; o R^{*} y R^{**} juntos son -[CH₂]_h, en el que un grupo CH₂ puede ser
- 10 sustituido por O, S, SO, SO₂, N-acilamino, N-(C₁-C₁₀)-alcoxicarbonilimino, N-(C₁-C₈)-alquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilimino, N-(C₆-C₁₂)-arilimino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilimino, N-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilimino, y h es de 3 a 7;
- carbamoioloxi, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoioloxi, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoioloxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoioloxi, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoioloxi, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoioloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoioloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoioloxi, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoioloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoioloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoioloxi, N-((C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoioloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)-carbamoioloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₆)-alquil)-carbamoioloxamino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₂)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₃-C₁₂)-alquenilamino, (C₃-C₁₂)-alquinilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₇-C₁₁)-aralquilamino, N-alquil-aralquilamino, N-alquil-arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoilamino, (C₃-C₈)-cicloalcanoilamino, (C₆-C₁₂)-aroilamino, (C₇-C₁₆)-aralcanoilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-aroil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁₁)-aralcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoilamino-(C₁-C₈)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcanoilamino-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-aroilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₇-C₁₆)-aralcanoilamino-(C₁-C₈)-alquilo, amino-(C₁-C₁₀)-alquil, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N,N-di(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilamino(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₁-C₂₀)-alquilmercapto, (C₁-C₂₀)-alquilsulfonil, (C₁-C₂₀)-alquilsulfonil, (C₆-C₁₂)-arilmercapto, (C₆-C₁₂)-arilsulfonil, (C₆-C₁₂)-arilsulfonil, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonil, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonil, (C₁-C₁₂)-alquilmercapto-(C₁-C₆)-alquil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonil-(C₁-C₆)-alquilo, (C₁-C₂)-alquilsulfonil-(C₁-C₆)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilmercapto-(C₁-C₆)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilsulfonil-(C₁-C₆)-alquilo, (C₆-C₁₂)-arilsulfonil-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonil-(C₁-C₆)-alquil, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonil, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquilsulfamoil, N-(C₃-C₈)-cicloalquilsulfamoil, N-(C₆-C₁₂)-arilsulfamoil, N-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilsulfamoil, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfamoil, (C₁-C₁₀)-alquilsulfonamido, N-((C₁-C₁₀)-alquil)-(C₁-C₁₀)-alquilsulfonamido, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonamido, y N-((C₁-C₁₀)-alquil-(C₇-C₁₆)-aralquilsulfonamido; en el que un radical arilo puede ser sustituido por de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometil, nitro, carboxil, (C₂-C₁₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo-(C₁-C₈)-alquilo-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₃-C₈)-cicloalquilo(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalquiloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alcoxi, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₇-C₁₆)-aralquilo, (C₂-C₁₆)-alquenilo, (C₂-C₁₂)-alquinilo, (C₁-C₁₆)-alcoxi, (C₁-C₁₆)-alqueniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxi, (C₁-C₈)-hidroxialquilo, (C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralquiloxi-(C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, -O-[CH₂]_xC₁H_(2f+1-9)F_g, -OCF₂Cl, -OCF₂-CHFCl, (C₁-C₁₂)-alquilcarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquilcarbonil, (C₆-C₁₂)-arilcarbonil, (C₇-C₁₆)-aralquilcarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxiacarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarbonil, (C₂-C₁₂)-alqueniloxiacarbonil, (C₂-C₁₂)-alquiniloxiacarbonil, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₇-C₁₆)-aralcoxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₃-C₈)-cicloalcoxi-(C₁-C₆)-alcoxicarbonil, (C₁-C₁₂)-alquilcarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalquilcarboniloxi, (C₆-C₁₂)-arilcarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquilcarboniloxi, cinnamoiloxi, (C₂-C₁₂)-alquenilcarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquinilcarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₁-C₁₂)-alcoxi-(C₁-C₁₂)-alcoxicarboniloxi, (C₆-C₁₂)-ariloxiacarboniloxi, (C₇-C₁₆)-aralquiloxicarboniloxi, (C₃-C₈)-cicloalcoxicarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alqueniloxiacarboniloxi, (C₂-C₁₂)-alquiniloxiacarboniloxi, carbamoil, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiol, N,N-di(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoiol, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiol, N,N-diciclo-(C₃-C₈)-alquilcarbamoiol, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoiol, N-((C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alquil)carbamoiol, N-(C₁-C₆)-alquil-N-((C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₆)-alquil)carbamoiol, N-(+)-dehidroabietilcarbamoiol, N-(C₁-C₆)-alquil-N-(+)-dehidroabietilcarbamoiol, N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoiol, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiol, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoiol, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoiol, N-((C₁-C₁₆)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoiol, N-((C₆-C₁₆)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoiol, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoiol, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoiol, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoiol, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoiol, CON(CH₂)_h, en el que un grupo CH₂ puede ser sustituido por, O, S, N-(C₁-C₈)-alquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquilimino, N-(C₃-C₈)-cicloalquil-(C₁-C₄)-alquilimino, N-(C₆-C₁₂)-arilimino, N-(C₇-C₁₆)-aralquilimino, N-(C₁-C₄)-alcoxi-(C₁-C₆)-alquilimino, y h es de 3 a 7; carbamoiloxi, N-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoioloxi, N,N-di-(C₁-C₁₂)-alquilcarbamoioloxi, N-(C₃-C₈)-cicloalquilcarbamoioloxi, N-(C₆-C₁₆)-arilcarbamoioloxi, N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoioloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₆-C₁₂)-arilcarbamoioloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-(C₇-C₁₆)-aralquilcarbamoioloxi, N-((C₁-C₁₀)-alquil)carbamoioloxi, N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoioloxi, N-((C₇-C₁₆)-aralquiloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoioloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₁-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoioloxi, N-(C₁-C₁₀)-alquil-N-((C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₁₀)-alquil)carbamoioloxi, amino, (C₁-C₁₂)-alquilamino, di-(C₁-C₁₂)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalquilamino, (C₃-C₁₂)-alquenilamino, (C₃-C₁₂)-alquinilamino, N-(C₆-C₁₂)-arilamino, N-(C₇-C₁₁)-aralquilamino, N-alquil-aralquilamino, N-alquil-
- 65

5 arilamino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-amino, (C₁-C₁₂)-alcoxi-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoilamino, (C₃-C₈)-cicloalcanoilamino, (C₆-C₁₂)-aroilamino, (C₇-C₁₆)-aralcanoilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₃-C₈)-cicloalcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₆-C₁₂)-aroil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₇-C₁₁)-aralcanoil-N-(C₁-C₁₀)-alquilamino, (C₁-C₁₂)-alcanoilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₃-C₈)-cicloalcanoilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₆-C₁₂)-aroilamino-(C₁-C₈)-alquil, (C₇-C₁₆)-aralcanoilamino-(C₁-C₈)-alquil, amino-(C₁-C₁₀)-alquilo, N-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, N,N-di-(C₁-C₁₀)-alquilamino-(C₁-C₁₀)-alquil, (C₃-C₈)-cicloalquilamino-(C₁-C₁₀)-alquilo, (C₁-C₁₂)-alquilmercapto, (C₁-C₁₂)-alquilsulfinil, (C₁-C₁₂)-alquilsulfonyl, (C₆-C₁₆)-arilmercapto, (C₆-C₁₆)-arilsulfinil, (C₆-C₁₆)-arilsulfonyl, (C₇-C₁₆)-aralquilmercapto, (C₇-C₁₆)-aralquilsulfinil, o (C₇-C₁₆)-aralquilsulfonyl;

10 o en el que R¹ y R², o R² y R³ forman una cadena [CH₂]_o, que está saturada o insaturada por un enlace doble C=C, en el que 1 o 2 grupos CH₂ están opcionalmente sustituidos por O, S, SO, SO₂, o NR', y R' es hidrógeno, (C₆-C₁₂)-arilo, (C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₈)-alcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₇-C₁₂)-aralcoxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₆-C₁₂)-ariloxi-(C₁-C₈)-alquilo, (C₁-C₁₀)-alcanoil, (C₇-C₁₆)-aralcanoil opcionalmente sustituido, o (C₆-C₁₂)-aroil opcionalmente sustituido; y o es 3, 4 o 5;

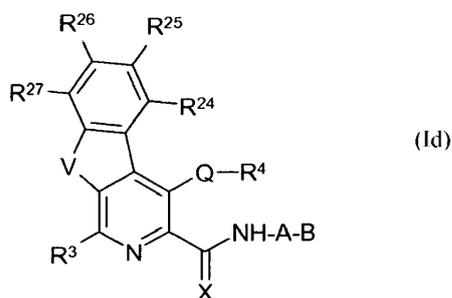
15 o en el que los radicales R¹ y R², o R² y R³, junto con la piridina o piridazina que los transporta, forman un anillo de 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolina, un anillo de 5,6,7,8-tetrahydroquinolina, o un anillo de 5,6,7,8-tetrahydrocinolina;

o en el que R¹ y R², o R² y R³ forman un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros;

o en la que R¹ y R², o R² y R³, junto con la piridina o piridazina que los transporta, forman un sistema de anillos heterocíclicos opcionalmente sustituidos seleccionados entre tienopiridinas, furanopiridinas, piridopiridinas, pirimidinopiridinas, imidazopiridinas, tiazolopiridinas, oxazolopiridinas, quinolina, isoquinolina, y cinolina

20 y los sustituyentes R¹² a R²³ en cada caso independientemente de cada uno tienen el significado de R¹, R² y R³;

o en donde los radicales R¹ y R², junto con la piridina que los transporta, forman un compuesto de Fórmula Id:



35 donde V es S, O, o NR^k, Y R^k se selecciona de hidrógeno, (C₁-C₆)-Alquilo, arilo, o bencilo; donde un radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes como se definió anteriormente; y R²⁴, R²⁵, R²⁶, y R²⁷ en cada caso, independientemente entre sí tienen el significado de R¹, R² y R³; f es de 1 a 8;

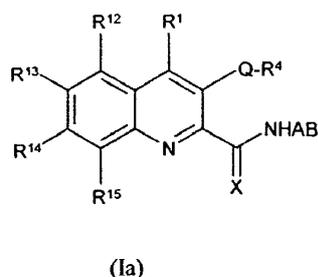
g es 0 o 1 a (2f + 1);

40 x es de 0 a 3; y

h es de 3 a 7;

incluyendo las sales fisiológicamente activas derivadas de los mismos.

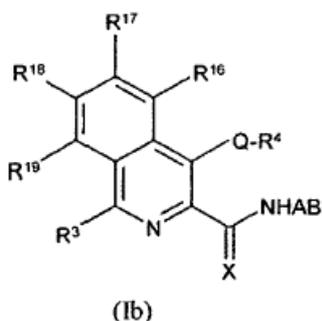
45 **21.** El uso según la reivindicación 20 o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 para el uso de la reivindicación 20, en el que R² y R³, junto con la piridina que los transporta, forman una quinolina opcionalmente sustituida de fórmula (Ia):



60 y los sustituyentes R¹² y R¹⁵ en cada caso independientemente uno de otro tienen el significado de R¹, R² y R³

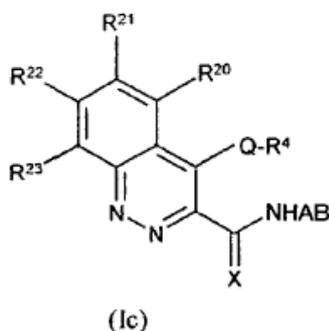
22. El uso según la reivindicación 20 o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 para el uso de la reivindicación 20, en el que R¹ y R², junto con la piridina que los transporta, forman una isoquinolina opcionalmente sustituida de fórmula (Ib):

65



15 y los sustituyentes R^{16} a R^{19} , en cada caso independientemente uno de otro tienen el significado de R^1 , R^2 y R^3 .

23. El uso según la reivindicación 20 o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 para el uso de la reivindicación 20, en el que R^1 y R^2 , junto con la piridazina que los transporta, forman una cinolina opcionalmente sustituida de fórmula (Ic):



35 y los sustituyentes R^{20} a R^{23} en cada caso independientemente uno de otro tienen el significado de R^1 , R^2 y R^3 .

24. El uso según la reivindicación 20 o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 para el uso de la reivindicación 20, donde el compuesto es:

40 [(3-metoxi-piridina-2-carbonil)-amino]-ácido acético;
 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((hexadeciloxi)-carbonil)-metil)-clorhidrato de amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((1-octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((hexiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-metoxipiridina-2-carboxílico ácido N-(((2-noniloxi)-carbonil)-metil)-racemato de amida, 3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((heptiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benciloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benciloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2-carboxílico ácido N-((benciloxicarbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((1-butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, y 5-(((3-lauriloxi)-propil) amino)-carbonil)-3-metoxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((benciloxi)-carbonil)-metil)-amida; o
 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((hexadeciloxi)-carbonil)-metil)- hidrocloreto de amida, 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((1-octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((hexiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((2-noniloxi)-carbonil)-metil)-racemato de amida, 3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((heptiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benziloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((octiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 3-benziloxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-((benziloxicarbonil)-metil)-amida, 5-(((3-(1-butiloxi)-propil)-amino)-carbonil)-3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((1-butiloxi)-carbonil)-metil)-amida, and 5-(((3-lauriloxi)-propil)amino)-carbonil)-3-hidroxipiridina-2-ácido carboxílico N-(((benziloxi)-carbonil)-metil)-amida.

60 25. El uso de la reivindicación 21 o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 para el uso de la reivindicación 21, en el que el compuesto es N-((6-(1-butiloxi)-3-hidroxiquinolin-2-il)-carbonil)-glicina, N-((6-cloro-3-hidroxiquinolin-2-il)-carbonil)-glicina, N-((3-hidroxi-6-(2-propiloxi)-quinolin-2-il)-carbonil)-glicina, N-((7-cloro-3-hidroxi-quinolina-2-carbonil)-amino)-ácido acético, [(3-benziloxi-7-cloro-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético, [(3-hidroxi-6-isopropoxi-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético, [(3-hidroxi-6-fenoxi-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético, y [(3-hidroxi-6-trifluorometoxi-quinolina-2-carbonil)-amino]-ácido acético.

65

26. El uso de la reivindicación 22 o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 para el uso de la reivindicación 22, en el que el compuesto es N-((1-cloro-4-hidroxi-7-(2-propiloxi) isoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, N-((7-bromo-4-hidroxi-isoquinolina-3-carbonil)-amino)-ácido acético, N-((1-cloro-4-hidroxi-6-(2-propiloxi) isoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, N-((1-cloro-4-hidroxi-7-metoxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, N-((1-cloro-4-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, [(7-butoxi-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolina-3-carbonil)-amino]-ácido acético, N-((7-benziloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, N-((6-benziloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin -3-il)-carbonil)-glicina, [(1-cloro-4-hidroxi-isoquinolina-3-carbonil)-amino]-ácido acético, N-((8-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)-glicina, [(4-hidroxi-7-isopropoxi-isoquinolina-3-carbonil)-amino]-ácido acético o [(7-butoxi-4-hidroxi-isoquinolina-3-carbonil)-amino]-ácido acético.

5

10

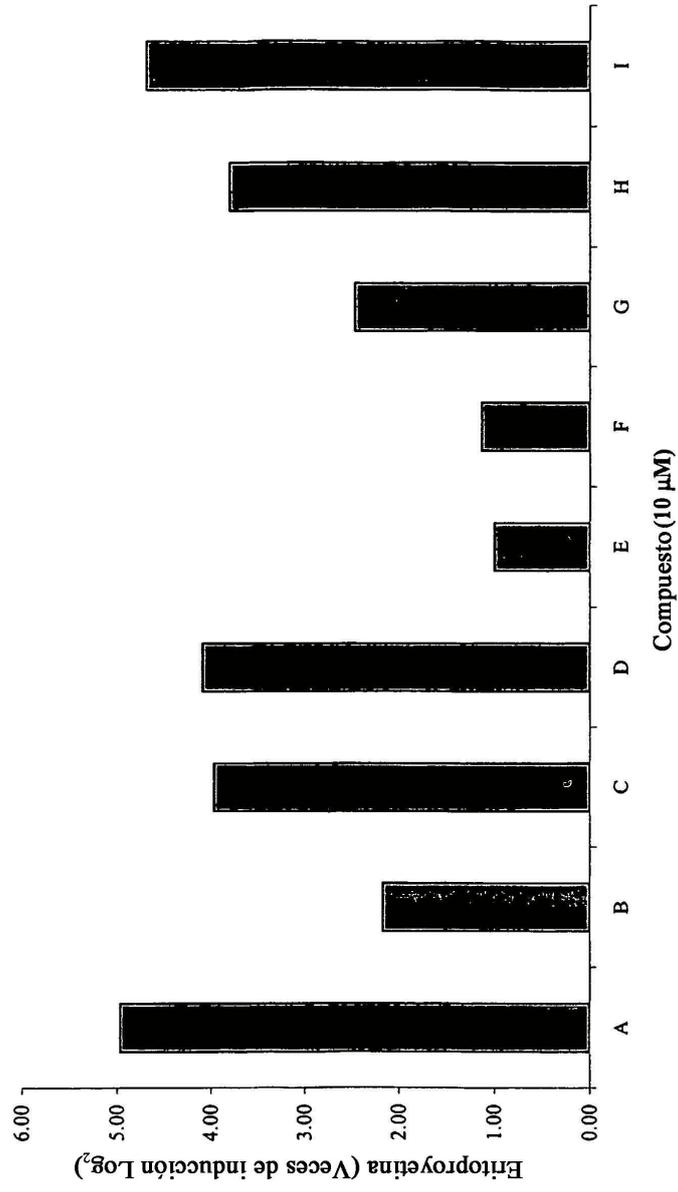


FIGURA 1

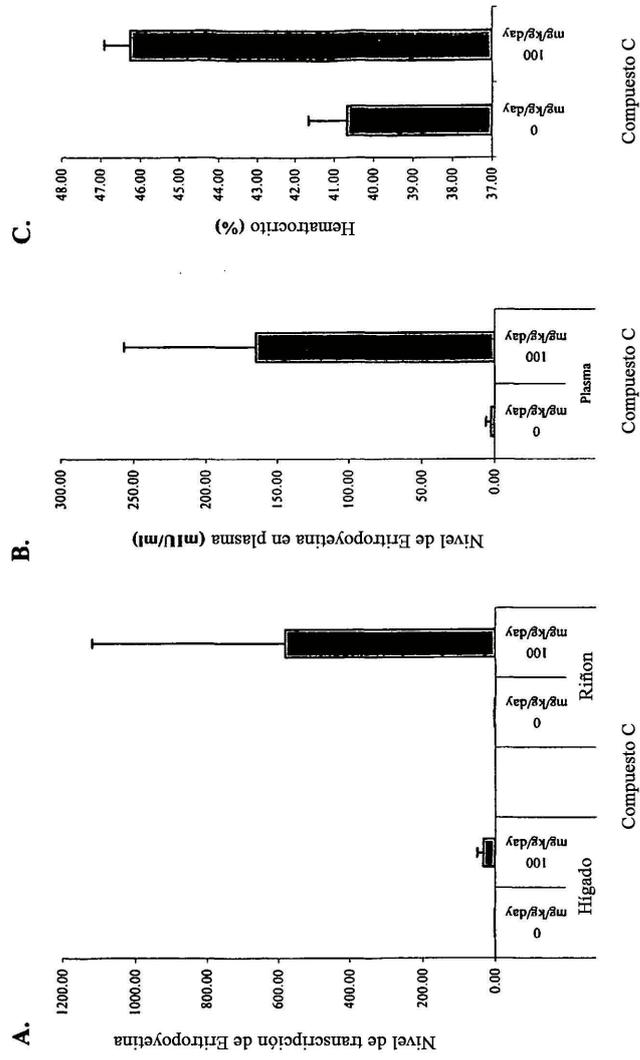


Figura 2

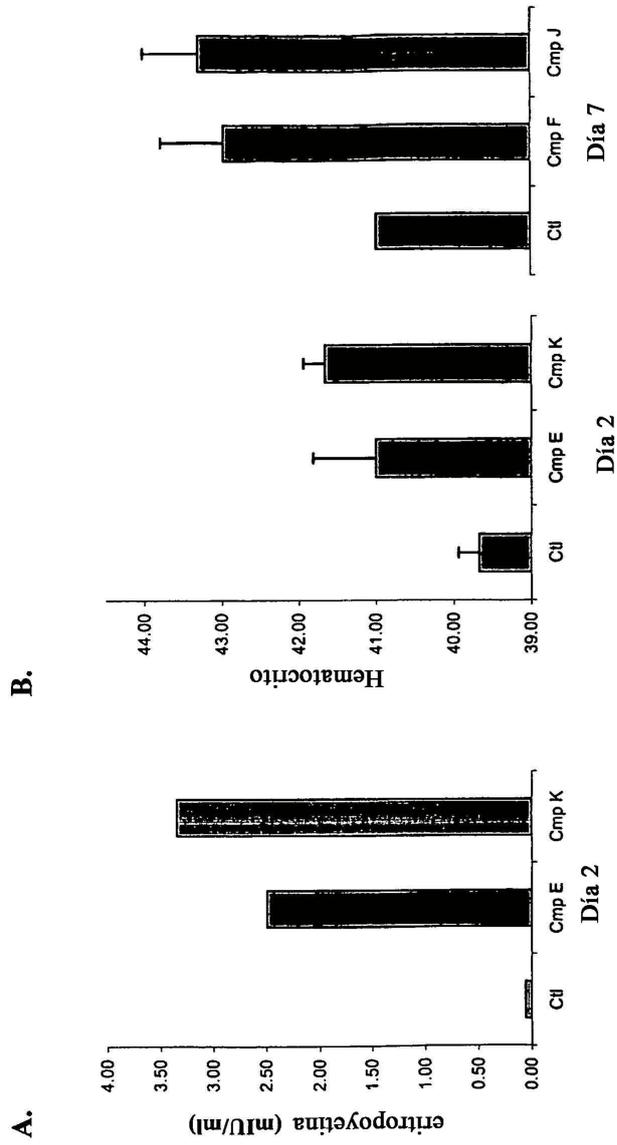


Figure 3

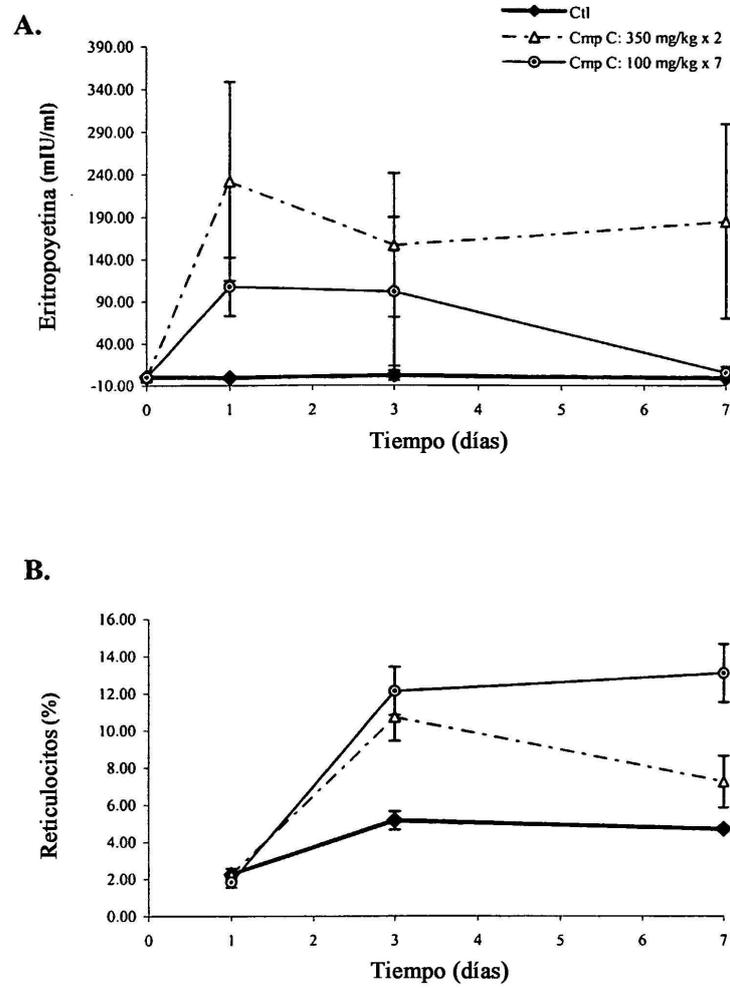


Figura 4

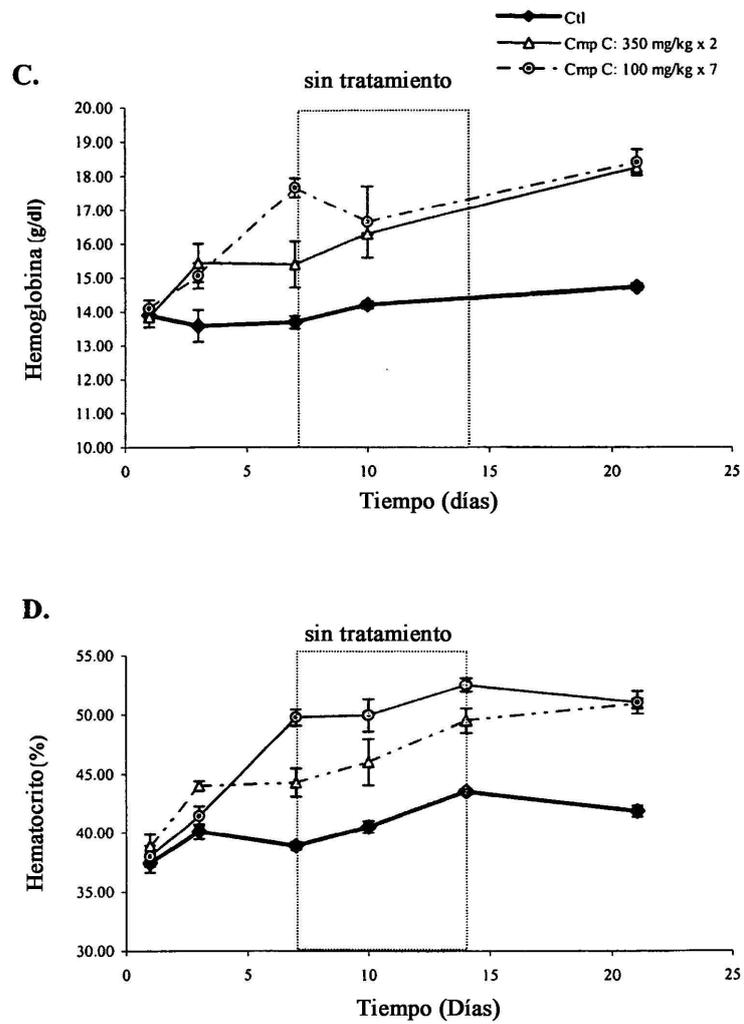


Figura 4
(Continuación)

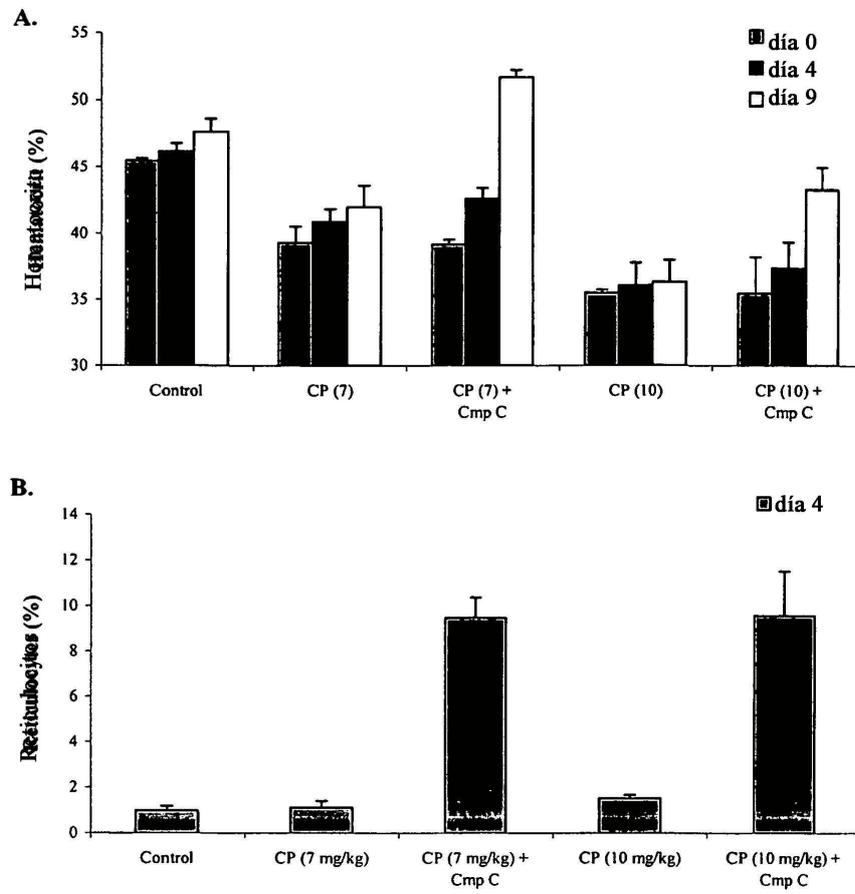


Figura 5

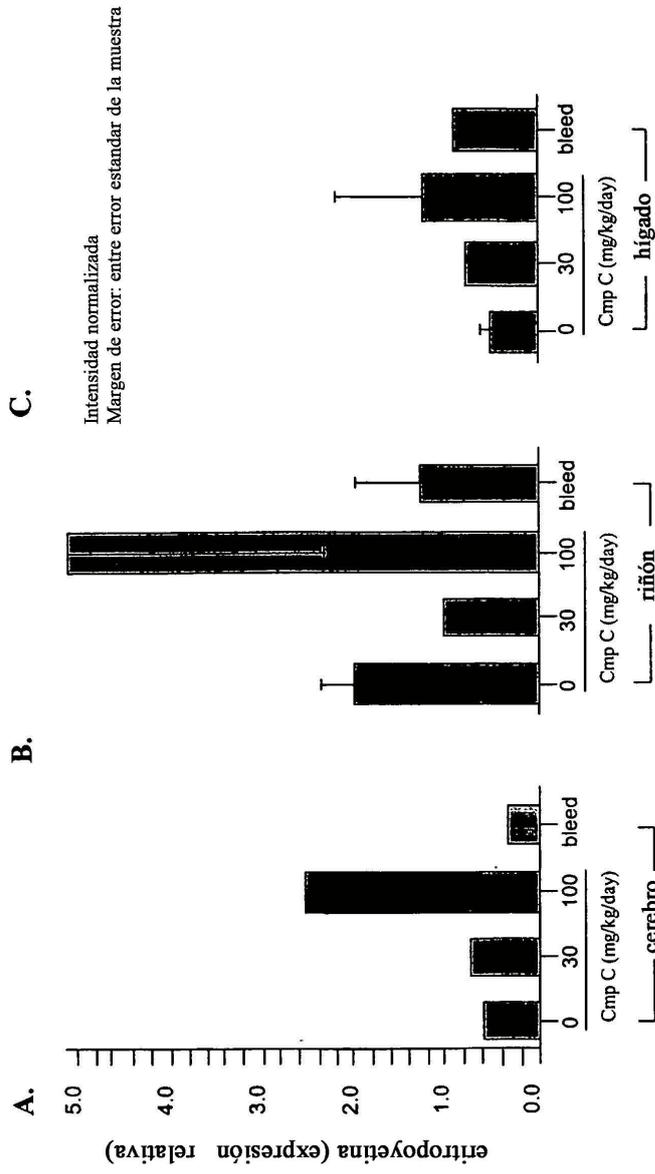


Figura 6

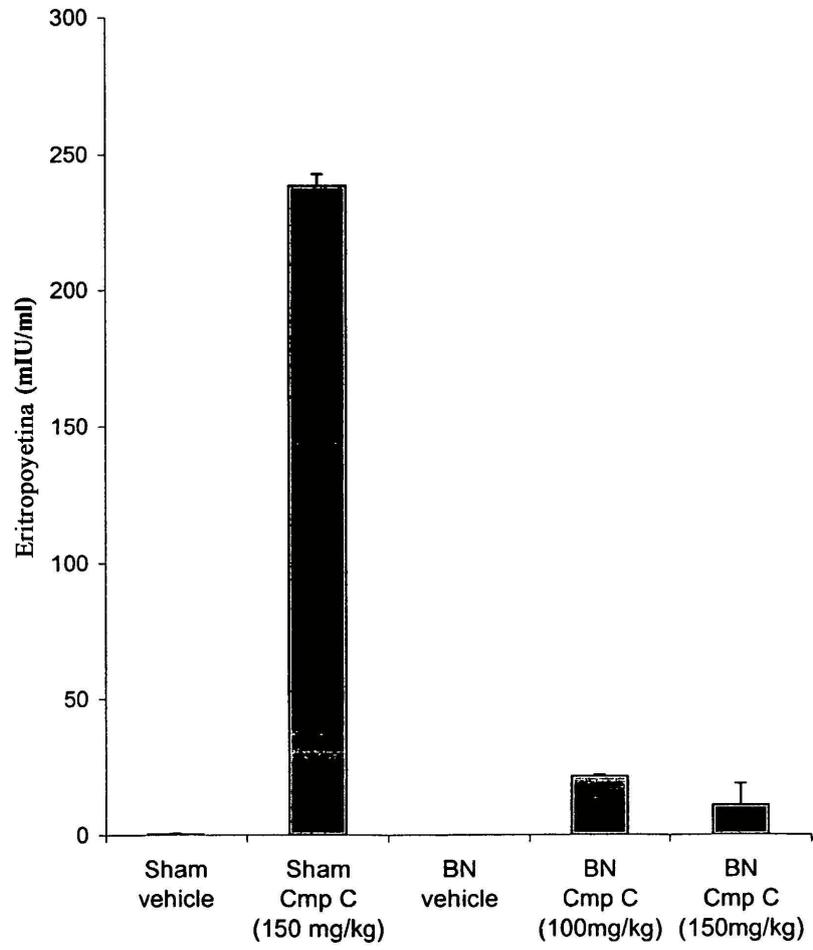


Figura 7