

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 122**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2010 E 10829176 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2496236**

54 Título: **Inhibidores de la prolilhidroxilasa**

30 Prioridad:

06.11.2009 US 258914 P
06.11.2009 US 258918 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2013

73 Titular/es:

AERPIO THERAPEUTICS INC. (100.0%)
9987 Carver Road Suite 420
Cincinnati, OH 45242, US

72 Inventor/es:

GARDNER, JOSEPH H. y
SHALWITZ, ROBERT

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 424 122 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

Inhibidores de la prolilhidroxilasa

5 **Prioridad**

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional número de serie 61/258.914 y la solicitud provisional número de serie 61/258.918 que se presentaron ambas el 6 de noviembre de 2009.

10 **Campo de la invención**

[0002] En la presente memoria se describen inhibidores de la prolilhidroxilasa que puede estabilizar factor-1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α), además de factor-2 alfa inducible por hipoxia (HIF-2 α). En la presente memoria también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos descritos. 15 Todavía se describen adicionalmente métodos de estimulación de la respuesta inmunitaria celular en un mamífero tal como fagocitosis creciente, por ejemplo, prolongando la vida de fagocitos, entre otros, queratinocitos, neutrófilos. Como tal, los compuestos descritos proporcionan métodos de tratamiento de enfermedades que se refieren a la respuesta inmunitaria del cuerpo.

20 **Descripción resumida**

[0003] Los compuestos descritos estabilizan HIF-1 α y HIF-2 α , además de otros factores que están presentes en un sistema inmunitario comprometido o que están agotados o sobrecargados por la presencia de un estado de enfermedad y las manifestaciones del estado de enfermedad, entre otras, septicemia. Los compuestos descritos 25 pueden usarse para tratar cáncer y pueden co-administrarse con otros fármacos para terapia contra el cáncer. Además, los compuestos descritos pueden usarse para reforzar la respuesta inmunitaria por un mamífero cuando se co-administran con una vacuna, por ejemplo, vacunas de la gripe, vacunas antipalúdicas, vacunas contra la fiebre amarilla, vacunas contra el cáncer, y similares.

30 **Breve descripción de las figuras****[0004]**

La **Figura 1** representa la ruta metabólica normal de HIF-1 α durante normoxia.

La **Figura 2** representa la potenciación de la destrucción de neutrófilos de *S. aureus* (cepa Newman) con 50 35 μM y 200 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a control (DMSO) a 60 y 90 minutos.

La **Figura 3** representa la potenciación de la línea celular de monocitos humanos (U937) contra *S. aureus* (cepa Newman) por 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a muestras sin tratar.

La **Figura 4** representa el porcentaje promedio de bacterias supervivientes en células U937 tratadas frente a 40 sin tratar después de la infección con *S. aureus* (cepa Newman) después del pretratamiento de 1 hora (negra) o pretratamiento de 2 horas (rayada) con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

La **Figura 5** representa el porcentaje promedio de bacterias supervivientes en células U937 tratadas frente a sin tratar después de la infección con dos cepas de *S. aureus*, Newman (negra) o *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) (rayada), después pretratamiento de 1 hora con 10 μM de un compuesto descrito en la 45 Tabla VIII.

La **Figura 6** representa el porcentaje promedio de bacterias supervivientes en células U937 tratadas frente a sin tratar después de la infección con dos cepas de *S. aureus*, Newman (negra) o MRSA (rayada) y 50 tratamiento con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

La **Figura 7** representa el porcentaje promedio de bacterias supervivientes en células U937 tratadas frente a sin tratar después de la infección con dos cepas de *S. aureus*, Newman (barras rayadas) o MRSA (barras 55 negras), tras el tratamiento con mimosina 100 mM (A), 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII (B) o 2 mg/ml de vancomicina (C) 2 horas después de la infección.

La **Figura 8** representa el porcentaje promedio de bacterias supervivientes en células U937 tratadas frente a sin tratar después de la infección con *S. aureus* (Newman) tras sin pretratamiento, pretratamiento de 1 hora o 60 pretratamiento de 2 horas con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

La **Figura 9** representa el porcentaje promedio de bacterias supervivientes en células HaCaT tratadas frente a sin tratar infectadas con dos cepas de *S. aureus*, Newman (barras rayadas) o MRSA (barras negras) y 65 pretratadas durante 1 hora con tanto DMSO (control), mimosina 800 μM , 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII o 1 $\mu\text{g/ml}$ de vancomicina. Los datos mostrados son el pretratamiento de 2 horas.

La **Figura 10** representa el porcentaje promedio de bacterias supervivientes en células HaCaT tratadas frente a sin tratar infectadas con dos cepas de *S. aureus*, Newman (barras rayadas) o MRSA (barras negras), tras 70 pretratamiento con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

La **Figura 11** representa la regulación por incremento de la expresión de fosfoglicerato cinasa (PGK) en fibroblastos embrionarios murinos no mutantes como resultado del tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 μM (E), 10 μM (F) y 50 μM (G) frente a control no mutante (H) y la falta de 75 regulación por incremento de la expresión de PGK en células de HIF-1 inactivado como resultado del

tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 μM (A), 10 μM (B) y 50 μM (C) y control de HIF-1 inactivado (D). Ambos tipos de células se trataron durante 7 horas.

La **Figura 12** representa la regulación por incremento de la expresión de fosfoglicerato cinasa (PGK) en fibroblastos embrionarios murinos no mutantes como resultado del tratamiento con el compuesto 1-(3-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona a dosificaciones de 1 μM (E), 10 μM (F) frente a control no mutante (G) y la falta de regulación por incremento de la expresión de PGK en células de HIF-1 inactivado como resultado del tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 μM (A), 10 μM (B) y 50 μM (C) y control de HIF-1 inactivado (D).

La **Figura 13** representa la regulación por incremento de la expresión de fosfoglicerato cinasa (PGK) en fibroblastos embrionarios murinos no mutantes como resultado del tratamiento con compuesto, un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 μM (E), 10 μM (F) y 50 μM (G) frente a control no mutante (H), y la falta de regulación por incremento de la expresión de PGK en células de HIF-1 inactivado como resultado del tratamiento con compuesto, un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 μM (A), 10 μM (B), y 50 μM (C) y control de HIF-1 inactivado (D).

La **Figura 14** representa la regulación por incremento de la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en fibroblastos embrionarios murinos no mutantes como resultado del tratamiento con compuesto, un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 μM (E), 10 μM (F) y 50 μM (G) frente a control (H), y la falta de regulación por incremento de la expresión de VEGF en células de HIF-1 inactivado tratadas con un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 μM (A), 10 μM (B) y 50 μM (C) y control de HIF-1 inactivado (D). Ambos tipos de células se trataron durante 7 horas.

La **Figura 15** representa los resultados del Ejemplo 11 en el cual 3 grupos de animales se tratan con cepa Newman sensible a antibiótico de *Staphylococcus aureus*. Los datos muestran la significativa reducción en el tamaño de la lesión de la piel (heridas) para animales en el Grupo 1 (círculos rellenos (●)) tratados con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a animal administrado con un bolo de DMSO (cuadrados rellenos (■)). La Figura 15 representa ratones infectados con cepa Newman de *S. aureus*, seguido de tratamiento con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII o DMSO (control) 2 horas después de la infección. Los datos muestran la reducción estadísticamente significativa en el tamaño de la lesión de la piel (heridas) para animales tratados con compuesto, un compuesto descrito en la Tabla VIII (círculos rellenos (●)) o DMSO (cuadrados rellenos (■)).

La **Figura 16** también representa los resultados del Ejemplo 11 que muestran la reducción en el tamaño de la lesión de la piel (heridas) para animales en el Grupo 1 (círculos rellenos (●)) tratados con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a animales que están sin tratar (triángulos rellenos (▲)). La Figura 16 representa ratones infectados con cepa Newman de *S. aureus*, seguido de tratamiento con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII o sin tratamiento 2 horas después de la infección. Los datos muestran la reducción en el tamaño de la lesión de la piel (heridas) para animales tratados con compuesto, un compuesto descrito en la Tabla VIII (círculos rellenos (●)) o sin tratar (triángulos rellenos (▲)).

La **Figura 17** es un histograma gráfico que representa los resultados del Ejemplo 12 en el cual 3 grupos de animales se tratan con cepa Newman sensible a antibiótico de *Staphylococcus aureus* [ATCC n° 25904]. Los datos muestran los resultados para el grupo sin tratar representado en (A), los resultados para el grupo tratado con DMSO representado en (B) y resultados para el grupo tratado con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII representado en (C).

La **Figura 18** también representa los resultados del Ejemplo 12 en el cual el número de unidades formadoras de colonias en el riñón está representado para los diversos grupos: el grupo sin tratar está representado en (A), el grupo tratado con DMSO está representado en (B) y el grupo tratado con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII está representado en (C).

La **Figura 19** representa los resultados del Ejemplo 13 en el cual 2 grupos de animales se tratan con NZ131 de *Streptococcus pyogenes* [cepa M49]. Los datos muestran la reducción en el tamaño de la lesión de la piel (heridas) para animales en el Grupo 1 (triángulos rellenos (▲)) tratados con 0,5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a animal tratado con control de vehículo (ciclodextrano) (círculos rellenos (●)).

La **Figura 20** es un histograma gráfico que también representa los resultados del Ejemplo 12 en el cual el número de unidades formadoras de colonias para las lesiones de la piel observadas en animales tratados con control de vehículo (ciclodextrano) está representado en (A) y los resultados para el grupo tratado con 0,5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII está representado en (B).

55 Explicación detallada de la invención

[0005] En esta memoria y en las reivindicaciones que siguen se hará referencia a varios términos que deben definirse que tienen los siguientes significados:

[0006] En toda esta memoria, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra “comprender” o variaciones tales como “comprende” o “que comprende” se entenderá que implica la inclusión de un número entero establecido o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

[0007] Debe observarse que, como se usa en la memoria y las reivindicaciones adjuntas, las formas en

singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Así, por ejemplo, referencia a “un vehículo” incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

5 **[0008]** “Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia posteriormente descrito puede o puede no producirse, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia se produce y casos en los que no.

10 **[0009]** Por “farmacéuticamente aceptable” se indica un material que no es biológicamente o de otro modo no deseable, es decir, el material puede administrarse a un individuo junto con el compuesto activo relevante sin causar efectos biológicos clínicamente inaceptables o interaccionar de un modo perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en la cual está contenido. Los intervalos pueden expresarse en la presente memoria como de “aproximadamente” un valor particular y/o a “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo tal, otro aspecto incluye del valor particular y/o al otro valor particular. Similarmente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, por uso del antecedente “aproximadamente” se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá adicionalmente que los extremos de cada uno de los intervalos son ambos significativos en relación con el otro extremo, e independientemente del otro extremo.

20 **[0010]** Un porcentaje en peso de un componente, a menos que se establezca específicamente al contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la cual el componente se incluye.

25 **[0011]** “Cantidad eficaz” como se usa en la presente memoria significa “una cantidad de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa descritos, eficaces a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado o terapéutico”. Una cantidad eficaz puede variar según factores conocidos en la técnica, tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del ser humano o animal que está tratándose. Aunque pueden describirse pautas de dosificación particulares en los ejemplos en la presente memoria, un experto en la materia apreciaría que la pauta de dosificación puede alterarse para proporcionar respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, varias dosis divididas pueden administrarse diariamente, o la dosis puede reducirse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de esta divulgación pueden administrarse tan frecuentemente como sea necesario para lograr una cantidad terapéutica.

30 **[0012]** “Mezcla” o “combinación” se usa generalmente en la presente memoria y significa una combinación física de dos o más componentes diferentes.

35 **[0013]** “Excipiente” se usa en la presente memoria para incluir cualquier otro compuesto que pueda estar contenido en o combinado con uno o más de los inhibidores descritos que no es un compuesto terapéuticamente o biológicamente activo. Como tal, un excipiente debe ser farmacéuticamente o biológicamente aceptable o relevante (por ejemplo, un excipiente debe ser generalmente no tóxico para el sujeto). “Excipiente” incluye un único compuesto tal y también está previsto que incluya una pluralidad de excipientes.

40 **[0014]** Como se usa en la presente memoria, por un “sujeto” se indica un individuo. Así, el “sujeto” puede incluir animales domesticados (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, etc.) y aves. “Sujeto” también puede incluir un mamífero, tal como un primate o un ser humano.

45 **[0015]** Por “prevenir” u otras formas de la palabra tales como “previniendo” o “prevención” se indica detener un evento o característica particular, estabilizar o retrasar el desarrollo o progresión de un evento o característica particular, o minimizar las posibilidades de que se produzca un evento o característica particular. Prevenir no requiere la comparación con un control, ya que normalmente es más absoluto que, por ejemplo, reducir. Como se usa en la presente memoria, algo podría reducirse, pero no prevenirse, pero algo que se reduce también podría prevenirse. Asimismo, algo podría prevenirse pero no reducirse, pero algo que es prevenido también podría reducirse. Se entiende que si se usan reducir o prevenir, a menos que se indique específicamente de otro modo, el uso de la otra palabra también se desvela expresamente.

50 **[0016]** Por “reducir” u otras formas de la palabra tales como “reduciendo” o “reducción” se indica disminuir un evento o característica (por ejemplo, pérdida vascular). Se entiende que esto es normalmente en relación con algún valor estándar o esperado, en otras palabras es relativo, pero eso no es siempre necesario para el valor estándar o relativo al que se refiere.

60 **[0017]** El término “tratar” u otras formas de la palabra tales como “tratado” o “tratamiento” se usa en la presente memoria para significar que la administración de un compuesto de la presente invención mitiga una enfermedad o un trastorno en un huésped y/o reduce, inhibe o elimina una característica o evento particular asociado a un trastorno (por ejemplo, infección producida por un microorganismo). Así, el término “tratamiento” incluye prevenir que se produzca un trastorno en un huésped, particularmente cuando el huésped tiene predisposición a adquirir la enfermedad, pero todavía no ha sido diagnosticado con la enfermedad; inhibir el trastorno; y/o aliviar o invertir el trastorno. En tanto que los métodos de la presente invención estén dirigidos a prevenir trastornos, se entiende que el

término “prevenir” no requiere que el estado de enfermedad sea completamente frustrado. Más bien, como se usa en la presente memoria, el término prevenir se refiere a la capacidad del experto para identificar una población que es susceptible a trastornos, de forma que la administración de los compuestos de la presente invención pueda producirse antes de la aparición de una enfermedad. El término no implica que el estado de enfermedad sea completamente evitado.

[0018] Los intervalos pueden expresarse en la presente memoria como de “aproximadamente” un valor particular y/o a “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo tal, otro aspecto incluye del valor particular y/o al otro valor particular. Similarmente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, por el uso del antecedente “aproximadamente” se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá adicionalmente que los extremos de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro extremo como independientemente del otro extremo. También se entiende que hay varios valores descritos en la presente memoria, y que cada valor también se desvela en la presente memoria como “aproximadamente” ese valor particular, además del propio valor. Por ejemplo, si se desvela el valor “10”, entonces también se desvela “aproximadamente 10”. También se entiende que cuando un valor se desvela, entonces también se desvela “inferior a o igual a” el valor, “superior o igual al valor”, e intervalos posibles entre valores, como se entiende apropiadamente por el experto. Por ejemplo, si se desvela el valor “10”, entonces también se desvela “inferior a o igual a 10”, además de “superior a o igual a 10”. También se entiende que en toda la solicitud los datos se proporcionan en varios formatos diferentes y que estos datos representan extremos e intervalos para cualquier combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se desvela un punto de datos particular “10” y un punto de datos particular “15”, se entiende que superior a, superior a o igual a, inferior a, inferior a o igual a, e igual a 10 y 15 se consideran descritos, además de entre 10 y 15. También se entiende que también se describen cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, entonces 11, 12, 13 y 14 también se describen. Por “antimicrobiano” se indica la capacidad para tratar o controlar (por ejemplo, reducir, prevenir, inhibir, romper o eliminar) el crecimiento o supervivencia de microorganismos a cualquier concentración. Similarmente, los términos “antibacteriano”, “antiviral” y “antifúngico” significan respectivamente que la capacidad para tratar o controlar (por ejemplo, reducir, prevenir, inhibir, romper o eliminar) crecimiento o supervivencia bacteriana, viral y fúngica a cualquier concentración.

[0019] El término “anión” es un tipo de ión y se incluye dentro del significado del término “ión”. Un “anión” es cualquier molécula, porción de una molécula (por ejemplo, ión bipolar), agrupación de moléculas, complejo molecular, resto o átomo que contiene una carga negativa neta o que puede hacerse que contenga una carga negativa neta. El término “precursor de anión” se usa en la presente memoria para referirse específicamente a una molécula que puede convertirse en un anión mediante una reacción química (por ejemplo, desprotonación).

[0020] El término “catión” es un tipo de ión y se incluye dentro del significado del término “ión”. Un “catión” es cualquier molécula, porción de una molécula (por ejemplo, ión bipolar), agrupación de moléculas, complejo molecular, resto o átomo que contiene una carga positiva neta o que puede hacerse que contenga una carga positiva neta. El término “precursor de catión” se usa en la presente memoria para referirse específicamente a una molécula que puede convertirse en un catión mediante una reacción química (por ejemplo, protonación o alquilación).

[0021] “Agente quimioterapéutico” se usa en la presente memoria para incluir cualquier otro compuesto farmacéuticamente activo que pueda usarse conjuntamente con los inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa descritos, por ejemplo, fármacos citotóxicos tales como 6-hidroximetilacilfulveno, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, doxorubicina y metrotrexato. Otros agentes quimioterapéuticos también incluyen fármacos antiinflamatorios, es decir, compuestos antiinflamatorios no esteroideo tales como aspirina.

[0022] A menos que se establezca al contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados solo como líneas continuas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada posible isómero, por ejemplo, cada enantiómero, diaestereómero y mesocompuesto, y una mezcla de isómeros, tales como una mezcla racémica o no racémica.

[0023] El factor de transcripción factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) es uno de los reguladores clave de la homeostasis del oxígeno. Regula las respuestas fisiológicas a bajos niveles de oxígeno (hipoxia) y la patofisiología del infarto de miocardio, cáncer, accidente cerebrovascular y enfermedad pulmonar crónica. HIF-1 es una proteína heterodimérica que consiste en dos subunidades, HIF-1 α y HIF-1 β . Mientras que HIF-1 β se expresa constitutivamente, la expresión de HIF-1 α es inducida por concentraciones de oxígeno inferiores al 6%. Los heterodímeros de HIF-1 se une al elemento de respuesta a hipoxia (HRE), una secuencia consenso 5-RCGTG-3. Hasta la fecha se han identificado varias docenas de genes regulados por HIF-1, que incluyen genes que codifican proteínas que participan en angiogénesis, metabolismo de la energía, eritropoyesis, proliferación celular y viabilidad, remodelado vascular y respuestas vasomotoras. Por tanto, la modulación de la activación de HIF en células es crítica para prevenir, controlar, curar o afectar de otro modo una amplia variedad de enfermedades, estados de enfermedad y afecciones.

[0024] El factor de transcripción 1-alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α) desempeña una función importante en la

adaptación celular para reducir la disponibilidad de oxígeno. Bajo estrés hipóxico, el HIF-1 α activado lucha por la homeostasis del oxígeno no solo manteniendo la producción de energía intracelular mediante la inducción de angiogénesis y glicólisis, sino también limitando el consumo de energía en virtud de la inhibición de la proliferación celular y reparación de ADN. En general, el HIF-1 α activa sus genes diana, entre otros, *EPO*, *VEGF* y *PGK1* mediante la unión al elemento sensible a hipoxia en el gen promotor (Wang, G.L. y col., J Biol Chem (1993); 268: 21513-21518).

[0025] El HIF-1 α , bajo condiciones de salud normal en las cuales las células tienen un aporte suficiente de oxígeno, es fácilmente convertido en una forma degradada por una de varias enzimas 4-prolilhidroxilasa, entre otras, EGLN1 (denominada en la presente memoria HIFPH2). Como se ha establecido anteriormente, cuando las células experimentan hipoxia, esta transformación enzimática es lenta o se detiene totalmente y el HIF-1 α empieza a formarse en la célula. Si se produce esta formación de HIF-1 α , esta proteína se combina con HIF-1 β para formar el complejo del factor de transcripción activo HIF-1. Este factor de transcripción activa entonces varias rutas biológicas que están presentes como respuesta a un medio para aliviar el estado de hipoxia del cuerpo. Estas respuestas incluyen, entre otras, angiogénicas, eritropoyéticas (EPO), metabolismo de la glucosa (PGK), alteración de la matriz y capacidad potenciada de los fagocitos para responder a patógenos.

[0026] La **Figura 1** resume el metabolismo de HIF-1 α durante condiciones de salud normales. Las subunidades de HIF- α son inestables bajo condiciones normóxicas; las células se sintetizan continuamente y degradan estas proteínas. La corta semivida de HIF-1 α es el subproducto de una familia de prolilhidroxilasas dependientes de O₂ y de hierro (pH1-3) cuya acción dirige a las subunidades de HIF α para la degradación por la ruta ubiquitina-proteasoma en un proceso dependiente de la interacción con proteína supresora de tumores de von Hippel-Lindau (vHL). En la **Figura 1**, PDH representa las prolilhidroxilasas que actúan en presencia de una asparaginilhidroxilasa para hidroxilar las prolinas 402 y 564, además de las asparaginas 804. Desde este punto, debido a que también se previene la asociación del HIF-1 α hidroxilado con p300-CPB debido a otros factores, la ubiquitina ligasa empieza a metabolizar el HIF-1 α hidroxilado por la ruta de vHL.

[0027] En pacientes en los que existe la necesidad de estimular esta respuesta, por ejemplo, en pacientes en necesidad de aumentar el oxígeno en tejido debido a enfermedad vascular periférica (EVP), la inhibición de las enzimas HIF1, por ejemplo, homólogo 1 de nueve Egl (HIFPH2), estimulará la respuesta angiogénica del propio cuerpo sin las consecuencias de la deficiencia de oxígeno. Además, en enfermedades de isquemia, entre otras, CAD y anemia, la estimulación de la adaptación angiogénica, eritropoyética y del metabolismo puede proporcionar beneficios terapéuticos. La regulación por incremento de HIF-1 α también proporciona un método de potenciamiento de la inmunidad, por ejemplo, aumentando la capacidad de los fagocitos.

[0028] Por tanto, hay una necesidad que se sentía desde hace tiempo de métodos de control de la actividad de HIF-1 α que puedan realizarse eficazmente por compuestos que inhiben las enzimas 4-prolilhidroxilasa que degradan HIF-1 α . Esta inhibición de enzimas 4-prolilhidroxilasas, entre otras, HIFPH2 (también se denomina en la presente memoria EGLN1 o PHD2) y HIFPH3 (también se denomina en la presente memoria EGLN3 de PHD-3), proporciona así un método de aumento de la concentración de HIF-1 α en células y proporciona así métodos de tratamiento de una variedad de enfermedades o estados de enfermedad.

[0029] En la presente memoria se describen métodos de tratamiento de una o más enfermedades, afecciones, síndromes y similares que están afectados por el nivel de factores de transcripción inducibles por hipoxia. La regulación de estos factores tanto durante hipoxia como normoxia puede proporcionar métodos de re-equilibrio o regulación de una o más rutas biológicas asociadas a afecciones anormales, entre otras, invasión del cuerpo por patógenos, entre otros, bacterias, hongos, virus y parásitos, regulación celular anormal, es decir, isquemia por cáncer, y los efectos secundarios producidos por la vacunación.

50 **Cojiendo como diana la estabilización de HIF1 en las células**

[0030] HIF-1 α es elegido como diana para la destrucción mediante prolilhidroxilación, una modificación dependiente de oxígeno que señala el reconocimiento por el complejo de E3 ubiquitina ligasa que contiene el supresor de tumores de von Hippel-Lindau (VHL). En mamíferos se han identificado tres prolilhidroxilasas antiguamente denominadas en la bibliografía EGLN1, EGLN2 y EGLN3 (también conocidas como), entre las cuales, EGLN1 (también conocida como HIFPH2 o PHD2) y EGLN3 (también conocida como HIFPH3 o PHD3), son inducibles por hipoxia a sus niveles de ARNm en un modo dependiente de HIF-1 α . Los niveles de HIF-1 α se controlan por estas prolil-4-hidroxilasas hidroxilando los residuos de prolina de HIF-1 α Pro-402 y Pro-564 en seres humanos (Ivan, M. y col., (2001) "HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing". Science 292, 464-468; Jaakkola, P. y col., (2001) "Targeting of HIF-1 α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation". Science 292, 468-472; y Masson, N. y col., (2001) "Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor- α chains activated by prolyl hydroxylation". EMBO J. 20, 5197-5206). Bajo condiciones de hipoxia, la actividad de EGLN1 y EGLN3 se suprime.

[0031] La producción de fosfoglicerato cinasa (PGK) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) está estimulada por una formación de la concentración celular de HIF-1. Se ha mostrado que la estimulación de VEGF induce formación de neo-vasos funcionales en córnea de ratón y circulación sanguínea potenciada en un modelo de perro de enfermedad de las arterias coronarias. Los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa de la presente descripción proporcionan un aumento en la expresión de múltiples genes inducibles por hipoxia que incluyen VEGF, GAPDH y eritropoyetina (EPO). Adicionalmente, los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa de la presente descripción proporcionan acumulación aumentada de HIF-1 α en el citoplasma y núcleo. Ratones transgénicos que expresan un HIF-1 α constitutivamente activo en la piel tienen elevada vascularidad dérmica y tuvieron un aumento de 13 veces en los niveles de VEGF

Heridas

[0032] Las heridas no cicatrizantes crónicas son una causa importante de morbilidad prolongada en la población humana anciana. Esto es especialmente el caso en pacientes postrados en cama o diabéticos que desarrollan úlceras de la piel no cicatrizantes graves. En muchos de estos casos, el retraso en la cicatrización es un resultado de riego sanguíneo inadecuado tanto como resultado de presión continua como de bloqueo vascular. La mala circulación capilar debida a aterosclerosis de arterias pequeñas o estasis venosa contribuye a la falta de reparación del tejido lesionado. Tales tejidos están frecuentemente infectados por microorganismos que proliferan sin inducir por los sistemas de defensa innatos del cuerpo que requieren tejido bien vascularizado para eliminar eficazmente organismos patógenos. Como resultado, la mayor parte de las intervenciones terapéuticas se centran en restaurar la circulación sanguínea a tejidos isquémicos, permitiendo así que nutrientes y factores inmunológicos accedan al sitio de la herida.

[0033] La presente divulgación se refiere a métodos de tratamiento de heridas y promoción de la cicatrización en un sujeto que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos.

[0034] La presente divulgación se refiere al uso de uno o más de los compuestos descritos para su uso en la preparación de un medicamento para tratar heridas y promover la cicatrización.

Antimicrobiano

[0035] El factor de transcripción sensible a hipoxia HIF-1 α es esencial para la regulación de inflamación *in vivo*. Como tal, se ha encontrado (Peyssonnaud C. y col., "HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes" J. Clinical Investigation 115(7), pág. 1808-1815 (2005)) que la infección bacteriana induce expresión de HIF-1 α en células mieloides incluso bajo condiciones normóxicas, y que HIF-1 α regula la generación de efectores moleculares críticos de defensa inmunitaria que incluyen proteasas granulares, péptidos antimicrobianos, óxido nítrico y TNF- α . La infección bacteriana induce un subconjunto de genes diana HIF-1 α específicamente relacionados con la destrucción microbiana, demostrando así que HIF-1 α tiene una función esencial en la inmunidad innata distinta de respuesta hipóxica. Por tanto, la función de HIF-1 α es crítica para la actividad bactericida de células mieloides y la capacidad del huésped para limitar la diseminación sistémica de infección de un foco de tejido inicial. El aumento de la actividad de la ruta de HIF-1 α por la delección de vHL soporta la producción de células mieloides de factores de defensa y mejora la capacidad bactericida. Los compuestos descritos inducen actividad de HIF-1 α y también pueden reforzar la destrucción bacteriana y la producción de NO en un modo específico para HIF-1 α . Estos descubrimientos proporcionan métodos de potenciamiento de respuestas inmunitarias innatas a infección microbiana, por ejemplo, bacteriana.

[0036] Sin desear quedar limitado por la teoría, los compuestos descritos pueden aumentar la estabilización de proteína HIF-1 actuando directamente o indirectamente sobre uno o más procesos celulares que actúan desestabilizando o metabolizando componentes celulares que estabilizan la presencia de proteína HIF-1, protegiéndola de la inhibición, o aumentando la actividad de la proteína. Alternativamente, los compuestos descritos pueden aumentar la actividad de la proteína HIF-1 inhibiendo o bloqueando de otro modo la actividad de compuestos que inhiben la actividad de la proteína HIF-1. Como tal, en la presente memoria se desvela un método de mejora del tratamiento de infecciones microbianas administrando una sustancia que aumenta la actividad o nivel de al menos una proteína HIF-1 en un sujeto que padece la infección microbiana o en riesgo elevado de infección microbiana.

[0037] En un aspecto, en la presente memoria se describen métodos de modulación de la actividad de al menos una proteína HIF-1. Como tales, los métodos descritos comprenden poner en contacto al menos una proteína HIF-1 o proteína que interacciona con HIF-1 con uno o más de los compuestos descritos que modulan la actividad de la proteína HIF-1, o provocar el contacto entre la proteína y la sustancia. En la realización, la puesta en contacto se lleva a cabo *in vitro*. En otra realización, la puesta en contacto se lleva a cabo *in vivo*. En otra realización, la puesta en contacto se lleva a cabo *ex vivo*.

[0038] En otro aspecto, en la presente memoria se desvela un método de tratamiento de un sujeto infectado o en riesgo de infección por un agente microbiano que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos. En una realización, el compuesto aumenta la cantidad o actividad de HIF-1. En otra realización, el agente microbiano es un patógeno. Iteraciones de esta realización relacionadas con patógenos incluyen, bacterias, hongos, protozoos, virus, levaduras y similares. Todavía otra iteración de este aspecto se refiere a un método de tratamiento de un sujeto infectado por o en riesgo de infección por un agente microbiano que comprende aumentar la actividad de destrucción de patógenos microbianos de las células inmunitarias del sujeto.

[0039] Un método de aumento de la estabilización de HIF-1 es inhibir la actividad de las enzimas 4-prolilhidroxilasa que empiezan la rotura celular de HIF-1 α , previniendo así que HIF-1 α se combine con HIF-1 β para formar HIF-1. Como tal, en la presente memoria se describen métodos de aumento de la respuesta celular a estados de enfermedad tales como infección, es decir, presencia de un patógeno tal como una bacteria, un virus, un parásito, una levadura, un hongo y similares, aumentando la fagocitosis. En la presente memoria también se describen métodos de tratamiento de cáncer aumentando la respuesta inmunitaria celular, por ejemplo, estabilizando HIF-1, aumentando así la capacidad del cuerpo para reducir el tamaño del tumor. Adicionalmente, en la presente memoria se describen métodos de tratamiento de enfermedades en las cuales una respuesta inmunitaria puede estimularse por vacunación.

[0040] La siguiente jerarquía química se usa en toda la memoria para describir y permitir el alcance de la presente divulgación y para mostrar particularmente y reivindicar claramente las unidades que comprenden los compuestos de la presente divulgación; sin embargo, a menos que se defina específicamente de otro modo, los términos usados en la presente memoria son los mismos que aquellos del experto habitual en la materia. El término "hidrocarbilo" representa cualquier unidad basada en átomos de carbono (molécula orgánica), conteniendo dichas unidades opcionalmente uno o más grupos funcionales orgánicos que incluyen sales que comprenden átomos inorgánicos, entre otras, sales de carboxilato, sales de amonio cuaternario. Dentro del amplio significado del término "hidrocarbilo" están las clases "hidrocarbilo acíclico" e "hidrocarbilo cíclico", términos que se usan para dividir unidades de hidrocarbilo en clases cíclicas y no cíclicas.

[0041] Como se refiere a las siguientes definiciones, unidades de "hidrocarbilo cíclico" pueden comprender solo átomos de carbono en el anillo (anillos carbocíclicos y de arilo) o pueden comprender uno o más heteroátomos en el anillo (heterocíclico y heteroarilo). Para anillos "carbocíclicos", el menor número de átomos de carbono en un anillo es 3 átomos de carbono; ciclopropilo. Para anillos de "arilo", el menor número de átomos de carbono en un anillo es 6 átomos de carbono; fenilo. Para anillos "heterocíclicos", el menor número de átomos de carbono en un anillo es 1 átomo de carbono; diazirinilo. El óxido de etileno comprende 2 átomos de carbono y es un heterociclo C₂. Para anillos de "heteroarilo", el menor número de átomos de carbono en un anillo es 1 átomo de carbono; 1,2,3,4-tetrazolilo. Lo siguiente es una descripción no limitante de los términos "hidrocarbilo acíclico" e "hidrocarbilo cíclico" como se usa en la presente memoria.

A. Hidrocarbilo acíclico sustituido y sin sustituir:

Para los fines de la presente divulgación, el término "hidrocarbilo acíclico sustituido y sin sustituir" engloba 3 categorías de unidades:

1) Alquilo lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄) y similares; alquilo lineal o ramificado sustituido, ejemplos no limitantes del cual incluyen hidroximetilo (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), 1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), 3-carboxipropilo (C₃) y similares.

2) Alqueno lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen etenilo (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄) y similares; alqueno lineal o ramificado sustituido, ejemplos no limitantes del cual incluyen 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C₂), 4-hidroxibuten-1-ilo (C₄), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉) y similares.

3) Alquino lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen etinilo (C₂), prop-2-inilo (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃) y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); alquino lineal o ramificado sustituido, ejemplos no limitantes del cual incluyen 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C₉) y similares.

B. Hidrocarbilo cíclico sustituido y sin sustituir:

Para los fines de la presente divulgación, el término "hidrocarbilo cíclico sustituido y sin sustituir" engloba 5 categorías de unidades:

1) El término "carbocíclico" se define en la presente memoria como "que engloba anillos que

comprenden de 3 a 20 átomos de carbono, en el cual los átomos que comprenden dichos anillos están limitados a átomos de carbono, y adicionalmente cada anillo puede estar independientemente sustituido con uno o más restos que pueden sustituir uno o más átomos de hidrógeno". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos carbocíclicos sustituidos y sin sustituir" que engloban las siguientes categorías de unidades:

- i) Anillos carbocíclicos que tienen un único anillo de hidrocarburo sustituido o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen ciclopropilo (C₃), 2-metil-ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclopentadienilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), cicloheptilo (C₇), ciclooctanilo (C₈), 2,5-dimetilciclopentilo (C₅), 3,5-diclorociclohexilo (C₆), 4-hidroxiciclohexilo (C₆) y 3,3,5-trimetilciclohex-1-ilo (C₆).
- ii) Anillos carbocíclicos que tienen dos o más anillos de hidrocarburo condensados sustituidos o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, octahidropentalenilo (C₈), octahidro-1H-indenilo (C₉), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-inden-4-ilo (C₉), decalinilo (C₁₀), decahidroazulenilo (C₁₀).
- iii) Anillos carbocíclicos que son anillos de hidrocarburo bicíclico sustituidos o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen, biciclo-[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, 1,3-dimetil[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.3.3]undecanilo.

2) El término "arilo" se define en la presente memoria como "unidades que engloban al menos un anillo de fenilo o naftilo y en el cual no hay anillos de heteroarilo o heterocíclicos condensados con el anillo de fenilo o naftilo y adicionalmente cada anillo puede estar independientemente sustituido con uno o más restos que pueden sustituir uno o más átomos de hidrógeno". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos de arilo sustituidos y sin sustituir" que engloban las siguientes categorías de unidades:

- i) Anillos de arilo C₆ o C₁₀ sustituidos o sin sustituir; anillos de fenilo y naftilo tanto si están sustituidos como sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen fenilo (C₆), naftilen-1-ilo (C₁₀), naftilen-2-ilo (C₁₀), 4-fluorofenilo (C₆), 2-hidroxifenilo (C₆), 3-metilfenilo (C₆), 2-amino-4-fluorofenilo (C₆), 2-(N,N-dietilamino)fenilo (C₆), 2-cianofenilo (C₆), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C₁₀) y 6-ciano-naftilen-1-ilo (C₁₀).
- ii) Anillos de arilo C₆ o C₁₀ condensados con 1 ó 2 anillos saturados, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo (C₈) e indanilo (C₉).

3) Los términos "heterocíclico" y/o "heterociclo" se definen en la presente memoria como "unidades que comprenden uno o más anillos que tienen de 3 a 20 átomos en las cuales al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), o mezclas de N, O y S, y en los cuales adicionalmente el anillo que comprende el heteroátomo tampoco es un anillo aromático". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos heterocíclicos sustituidos y sin sustituir" que engloban las siguientes categorías de unidades:

- i) Unidades heterocíclicas que tienen un único anillo que contiene uno o más heteroátomos, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen diazirinilo (C₁), aziridinilo (C₂), urazolilo (C₂), azetidino (C₃), pirazolidinilo (C₃), imidazolidinilo (C₃), oxazolidinilo (C₃), isoxazolinilo (C₃), tiazolidinilo (C₃), isotiazolinilo (C₃), oxatiazolidinonilo (C₃), oxazolidinonilo (C₃), hidantoinilo (C₃), tetrahidrofuranilo (C₄), pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), dihidropiranilo (C₅), tetrahidropiranilo (C₅), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅), 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepinilo (C₆), 2,3-dihidro-1H-indol (C₈) y 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (C₉).
- ii) Unidades heterocíclicas que tienen 2 o más anillos, uno de los cuales es un anillo heterocíclico, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen hexahidro-1H-pirrolizino (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzo[d]imidazolilo (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indolilo (C₈), 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo (C₉) y decahidro-1H-cicloocta[b]pirrolilo (C₁₀).

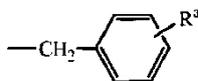
4) El término "heteroarilo" se define en la presente memoria como "que engloba uno o más anillos que comprenden de 5 a 20 átomos en los cuales al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), o mezclas de N, O y S, y en los cuales adicionalmente al menos uno de los anillos que comprende un heteroátomo es un anillo aromático". Los siguientes son ejemplos no limitantes de "anillos heterocíclicos sustituidos y sin sustituir" que engloban las siguientes categorías de unidades:

- i) Anillos de heteroarilo que contienen un único anillo, ejemplos no limitantes de los cuales

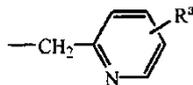
incluyen 1,2,3,4-tetrazolilo (C₁), [1,2,3]triazolilo (C₂), [1,2,4]triazolilo (C₂), triazinilo (C₃), tiazolilo (C₃), 1*H*-imidazolilo (C₃), oxazolilo (C₃), isoxazolilo (C₃), isotiazolilo (C₃), furanilo (C₄), tiofeneño (C₄), pirimidinilo (C₄), 2-fenilpirimidinilo (C₄), piridinilo (C₅), 3-metilpiridinilo (C₅) y 4-dimetilaminopiridinilo (C₅).

ii) Anillos de heteroarilo que contienen 2 o más anillos condensados, uno de los cuales es un anillo de heteroarilo, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen: 7*H*-purinilo (C₅), 9*H*-purinilo (C₅), 6-amino-9*H*-purinilo (C₅), 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidinilo (C₆), 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo (C₆), pirido[2,3-*d*]pirimidinilo (C₇), 2-fenilbenzo[*d*]tiazolilo (C₇), 1*H*-indolilo (C₈), 4,5,6,7-tetrahidro-1-*H*-indolilo (C₈), quinoxalinilo (C₈), 5-metilquinoxalinilo (C₈), quinazolinilo (C₈), quinolinilo (C₉), 8-hidroxiquinolinilo (C₉) e isoquinolinilo (C₉).

5) Unidades de hidrocarbilo cíclico unidas a C₁-C₆ (tanto si son como si no unidades carbocíclicas, unidades de arilo C₆ o C₁₀, unidades heterocíclicas o unidades de heteroarilo) que se conectan a otro resto, unidad o núcleo de la molécula mediante una unidad de alquilen C₁-C₆. Ejemplos no limitantes de unidades de hidrocarbilo cíclico unidas incluyen bencilo C₁-(C₆) que tiene la fórmula:



en la cual R^a es opcionalmente una o más sustituciones independientemente elegidas de hidrógeno. Otros ejemplos incluyen otras unidades de arilo, entre otras, (2-hidroxifenil)hexilo C₆-(C₆); naftalen-2-ilmetilo C₁-(C₁₀), 4-fluorobencilo C₁-(C₆), 2-(3-hidroxi-fenil)etilo C₂-(C₆), además de unidades alquilen C₃-C₁₀-carbocíclicas sustituidas y sin sustituir, por ejemplo, ciclopropilmetilo C₁-(C₃), ciclopentilmetilo C₂-(C₅), ciclohexilmetilo C₁-(C₆). Dentro de esta categoría están incluidas unidades de alquilen C₁-C₁₀-heteroarilo sustituidas y sin sustituir, por ejemplo, una unidad de 2-picolilo C₁-(C₆) que tiene la fórmula:

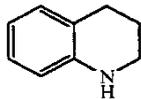


en la cual R^a es la misma que se ha definido anteriormente. Además, unidades de hidrocarbilo cíclico unidas a C₁-C₁₂ incluyen unidades alquilen C₁-C₁₀-heterocíclicas y unidades de alquilen-heteroarilo, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen aziridinilmetilo C₁-(C₂) y oxazol-2-ilmetilo C₁-(C₃).

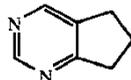
[0042] Para los fines de la presente divulgación, los anillos carbocíclicos son de C₃ a C₂₀; los anillos de arilo son C₆ o C₁₀; los anillos heterocíclicos son de C₁ a C₉; y los anillos de heteroarilo son de C₁ a C₉.

[0043] Para los fines de la presente divulgación, y para proporcionar coherencia en definir la presente divulgación, unidades de anillos condensados, además de anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y similares, que comprenden un único heteroátomo se caracterizarán y denominarán en la presente memoria como que están englobadas por la familia cíclica correspondiente al anillo que contiene heteroátomos, aunque el experto puede tener caracterizaciones alternativas. Por ejemplo, la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina que tiene la fórmula:

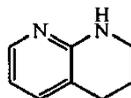
[0044]



se considera, para los fines de la presente divulgación, una unidad heterocíclica. La 6,7-dihidro-5*H*-ciclopentapirimidina que tiene la fórmula:



se considera, para los fines de la presente divulgación, una unidad de heteroarilo. Cuando una unidad de anillos condensados contiene heteroátomos en tanto un anillo saturado (anillo heterocíclico) como un anillo de arilo (anillo de heteroarilo), el anillo de arilo predominará y determinará el tipo de categoría al que se asigna el anillo en la presente memoria para los fines de describir la divulgación. Por ejemplo, la 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]nafiridina que tiene la fórmula:



se considera, para los fines de la presente divulgación, una unidad de heteroarilo.

[0045] El término “sustituido” se usa en toda la memoria. El término “sustituido” se aplica a las unidades descritas en la presente memoria como “unidad o resto sustituido es una unidad o resto de hidrocarbilo, tanto si es acíclico como cíclico, que tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con un sustituyente o varios sustituyentes como se definen en la presente memoria a continuación”. Las unidades, cuando se sustituyen con 5 átomos de hidrógeno, pueden sustituir un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno o tres átomos de hidrógeno de un resto hidrocarbilo de una vez. Además, estos sustituyentes pueden sustituir dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, nuevo resto o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere una sustitución de un único átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y similares. Una sustitución de dos átomo de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y similares. Una sustitución de dos átomo de hidrógeno de 10 átomos de carbono adyacentes incluye epoxi y similares. Una sustitución de tres hidrógenos incluye ciano y similares. El término sustituido se usa en toda la presente memoria para indicar que un resto hidrocarbilo, entre otros, anillo aromático, cadena de alquilo; puede tener uno o más de los átomos de hidrógeno sustituidos con un sustituyente. Si un resto se describe como “sustituido”, cualquier número de átomos de hidrógeno puede sustituirse. Por ejemplo, 4-hidroxifenilo es un “anillo carbocíclico aromático sustituido (anillo de arilo)”, (N,N-dimetil-5- 15 amino)octanilo es una “unidad de alquilo C₈ lineal sustituido”, 3-guanidinopropilo es una “unidad de alquilo C₃ lineal sustituido” y 2-carboxipiridinilo es una “unidad de heteroarilo sustituido”.

[0046] Los siguientes son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir átomos de hidrógeno sobre una unidad carbocíclica, de arilo, heterocíclica o de heteroarilo:

- 20
- i) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, metilo (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), etilo (C₂), hidroximetil-1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), 3-carboxipropilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 2-metil-ciclopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄), pentilo (C₅), ciclopentilo (C₅), hexilo (C₆) y ciclohexilo (C₆) y similares;
- 25 ii) alqueno C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etenilo (C₂), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄), 4-hidroxibuten-1-ilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentenilo (C₅), ciclopentadienilo (C₅), ciclohexenilo (C₆), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉) y similares;
- 30 iii) alquinilo C₂-C₁₂ lineal o C₃-C₁₂ ramificado sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etinilo (C₂), prop-2-inilo (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C₉) y similares;
- 35 iv) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 3,5-dinitrofenilo, 8-hidroxinaft-1-ilo, 6-sulfonilnaft-2-ilo y similares;
- v) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, como se define adicionalmente en la presente memoria;
- vi) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, como se define adicionalmente en la presente memoria;
- 40 vii) halógeno; por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo;
- viii) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{OR}^{10}$;
R¹⁰ se selecciona entre:
- 45 a) -H;
b) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;
c) arilo C₆ o C₁₀ o alquilenarilo sustituido o sin sustituir;
d) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;
e) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;
- 50 ix) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{N}(\text{R}^{11\text{a}})(\text{R}^{11\text{b}})$;
R^{11a} y R^{11b} se eligen cada uno independientemente de:
- 55 a) -H;
b) -OR¹²;
R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal;
c) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;
d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
e) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;
f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o
60 g) R^{11a} y R^{11b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- 65 x) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$;
R¹³ es:

a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;

b) -OR¹⁴;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o sin sustituir, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

c) -N(R^{15a})(R^{15b});

R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{15a} y R^{15b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

xi) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R¹⁶;
R¹⁶ es:

a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;

b) -N(R^{17a})(R^{17b});

R^{17a} y R^{17b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{17a} y R^{17b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

xii) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR¹⁸C(O)R¹⁹;
R¹⁸ es:

a) -H; o

b) alquilo C₁-C₄ lineal, C₃-C₄ ramificado o C₃-C₄ cíclico sustituido o sin sustituir;

R¹⁹ es:

a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;

b) -N(R^{20a})(R^{20b});

R^{20a} y R^{20b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{20a} y R^{20b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

xiii) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN;

xiv) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO₂;

xv) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR²¹;

R²¹ es alquilo C₁-C₁₀ lineal, C₃-C₁₀ ramificado o C₃-C₁₀ cíclico sustituido con de 1 a 21 átomos de halógeno seleccionados entre -F, -Cl, -Br o -I;

xvi) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO₂R²²;

R²² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado sustituido o sin sustituir; arilo C₆, C₁₀ o C₁₄ sustituido o sin sustituir; alquilen C₇-C₁₅-arilo; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

50 R^{23a} y R^{23b} son cada uno independientemente hidrógeno o C₁-C₄ alquilo; y el índice x es un número entero de 0 a 5.

[0047] Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen todas las formas de sal, por ejemplo, sales de ambos grupos básicos, entre otras, aminas, además de sales de grupos ácidos, entre otras, ácidos carboxílicos.

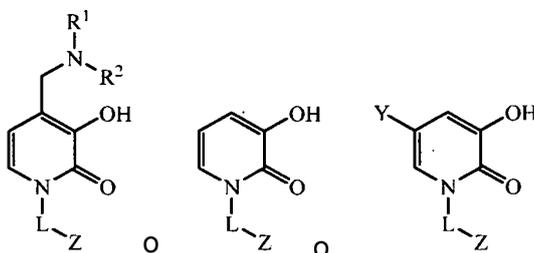
55 Los siguientes son ejemplos no limitantes de aniones que pueden formar sales con grupos básicos: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato y similares. Los siguientes son ejemplos no limitantes de cationes que pueden formar sales de grupos ácidos: sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto y similares.

60 **[0048]** Para los fines de la presente divulgación, los términos "compuesto", "análogo" y "composición de materia" significan igualmente entre sí e incluyen todas las formas enantioméricas, formas diaestereoméricas, sales y similares, y los términos "compuesto", "análogo" y "composición de materia".

65

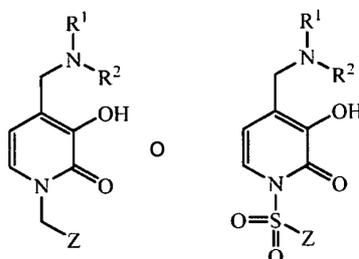
Inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa

[0049] Los compuestos descritos tienen las siguientes fórmulas:



5 en las cuales L se selecciona entre CH₂ o SO₂, proporcionándose así bencilo *N*-sustituido o sulfonilaril-3-hidroxipiridin-2-(1*H*)-onas *N*-sustituidas. Y, R¹ y R² se definen adicionalmente en la presente memoria más adelante.

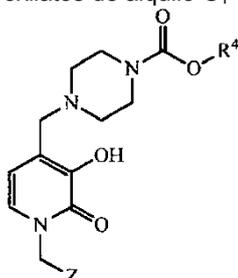
[0050] En la presente memoria se describen bencilo *N*-sustituido y sulfonilaril-4-aminometilen-3-hidroxipiridin-2-10 (1*H*)-onas *N*-sustituidas que son inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa que tienen la fórmula:



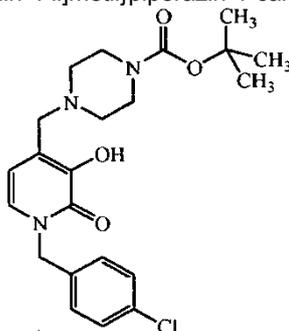
en las cuales R¹ y R² se definen adicionalmente en la presente memoria más adelante.

15 Piperizin-1-carboxilatos de alquilo

[0051] Una categoría de estos compuestos se refiere a 4-[[1-*N*-(cloro- o fluoro-sustituido)-bencil]-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilatos de alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado que tienen la fórmula:



20 en la cual Z es un grupo fenilo que está sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno que se seleccionan entre cloro y flúor, y R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo de piperazina que está sustituido con unidad de alquilcarboxi en la cual R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado, por ejemplo, 4[[1-(4clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:



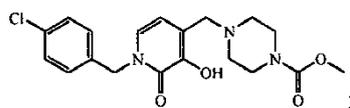
25 **[0052]** Un aspecto de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los cuales R⁴ es *terc*-butilo (C₄). Otro aspecto de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los cuales R⁴ es metilo (C₁). Otro aspecto de las unidades R⁴

se refiere a compuestos en los cuales R⁴ es etilo (C₂). Todavía otro aspecto de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los cuales R⁴ se selecciona entre n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄) e *iso*-butilo (C₄). R⁴ no es hidrógeno, por tanto, una unidad de carboxilato que tiene la fórmula: -CO₂H se excluye expresamente de esta categoría, pero puede incluirse en otras categorías como se describe en la presente memoria 5 más adelante.

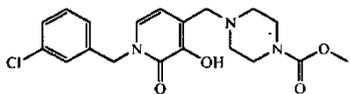
[0053] Z es fenilo sustituido con de 1 a 5 halógenos seleccionados entre flúor y cloro. Un aspecto de las unidades Z se refiere a compuestos en los cuales Z es 4-clorofenilo. Otro aspecto de las unidades Z se refiere a compuestos en los cuales Z se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo. Otro aspecto de las unidades Z se refiere a compuestos en los cuales Z se selecciona entre 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo y 2,6-diclorofenilo.

[0054] Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos según esta categoría:

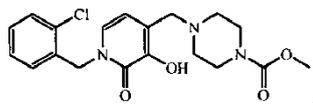
15 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



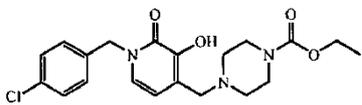
20 4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



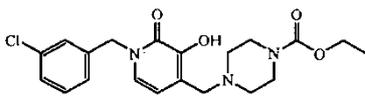
4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



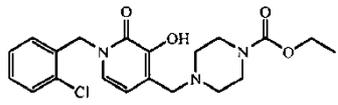
25 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



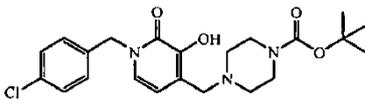
4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



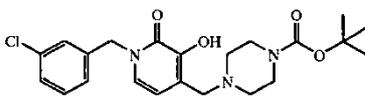
30 4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



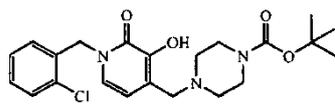
35 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:



4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

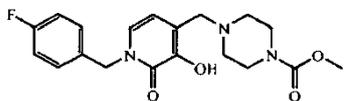


40 4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

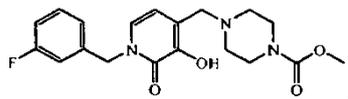


4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:

5

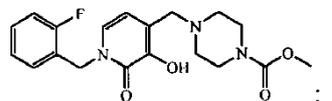


4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



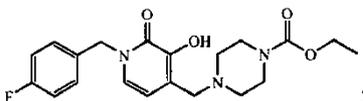
4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:

10

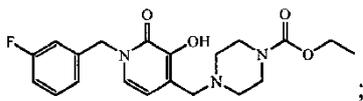


4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:

15

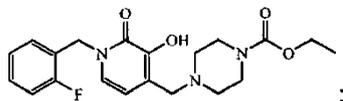


4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:

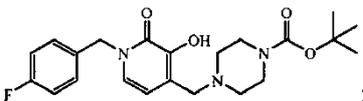


4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:

20

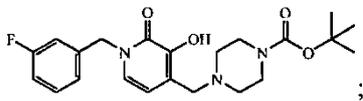


4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

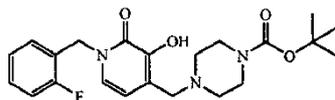


4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

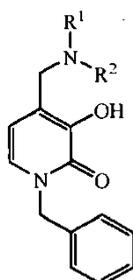
25



y
4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

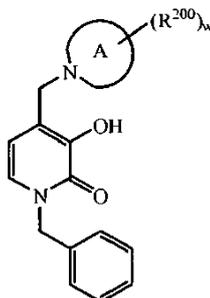


30 **[0055]** Otra categoría de compuestos se refiere a *N*-bencilo sin sustituir-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-(1*H*)-onas, en las cuales *Z* es un grupo fenilo sin sustituir, que tiene la fórmula:



en la cual R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o sin sustituir.

- 5 **[0056]** Un primer aspecto de esta categoría se refiere a compuestos que tienen la fórmula:
[0057]



- en la cual R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o sin sustituir representado por el anillo A que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos, y R^{200} representa de 0 a 40 sustituciones de hidrógeno. El índice w es un número entero de 0 a 40. Ejemplos no limitantes de anillos incluyen diazirinilo (C_1), 1,2,3,4-tetrazolilo (C_1), aziridinilo (C_2), urazolilo (C_2), [1,2,3]triazolilo (C_2), [1,2,4]triazolilo (C_2), azetidino (C_3), pirazolidinilo (C_3), imidazolidinilo (C_3), oxazolidinilo (C_3), isoxazolinilo (C_3), isoxazolilo (C_3), tiazolidinilo (C_3), isotiazolilo (C_3), isotiazolinilo (C_3), oxatiazolidinonilo (C_3), oxazolidinonilo (C_3), hidantoinilo (C_3), 1H-imidazolilo (C_3), pirrolidinilo (C_4), morfolinilo (C_4), piperazinilo (C_4), piperidinilo (C_4), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C_5), 7H-purinilo (C_5), 9H-purinilo (C_5), 6-amino-9H-purinilo (C_5), 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepinilo (C_6), 5H-pirrololo[3,2-d]pirimidinilo (C_6), 7H-pirrololo[2,3-d]pirimidinilo (C_6) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (C_9).

[0058] Cada unidad R^{200} se elige independientemente de:

- 20 i) alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, metilo (C_1), (1), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_1), aminometilo (C_1), etilo (C_2), hidroximetil-1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxi-1-etilo (C_2), 1,2-difluoroetilo (C_2), n-propilo (C_3), iso-propilo (C_3), 3-carboxipropilo (C_3), ciclopropilo (C_3), 2-metil-ciclopropilo (C_3), n-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), 2,3-dihidroxibutano (C_4), pentilo (C_5), ciclopentilo (C_5), hexilo (C_6) y ciclohexilo (C_6) y similares;
- 25 ii) alqueno C_2 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etenilo (C_2), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C_2), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C_3), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C_3), buten-4-ilo (C_4), 4-hidroxibuten-1-ilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentenilo (C_5), ciclopentadienilo (C_5), ciclohexenilo (C_6), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C_9) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C_9) y similares;
- 30 iii) alquino C_1 - C_{12} lineal o C_3 - C_{12} ramificado sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etinilo (C_2), prop-2-ino (también propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C_7); 5-hidroxi-5-metilhex-3-ino (C_7), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-ino (C_9) y similares;
- 35 iv) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo (C_6), naftilen-1-ilo (C_{10}), naftilen-2-ilo (C_{10}), 4-fluorofenilo (C_6), 2-hidroxifenilo (C_6), 3-metilfenilo (C_6), 2-amino-4-fluorofenilo (C_6), 2-(N,N-dietilamino)fenilo (C_6), 2-cianofenilo (C_6), 2,6-di-*tert*-butilfenilo (C_6), 3-metoxifenilo (C_6), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C_{10}), 6-ciano-naftilen-1-ilo (C_{10}) y similares;
- 40 v) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; por ejemplo, diazirinilo (C_1), aziridinilo (C_2), urazolilo (C_2), azetidino (C_3), pirazolidinilo (C_3), imidazolidinilo (C_3), oxazolidinilo (C_3), isoxazolinilo (C_3), isoxazolilo (C_3), tiazolidinilo (C_3), isotiazolilo (C_3), isotiazolinilo (C_3), oxatiazolidinonilo (C_3), oxazolidinonilo (C_3), hidantoinilo (C_3), tetrahidrofuranilo (C_4), pirrolidinilo (C_4), morfolinilo (C_4), piperazinilo (C_4), piperidinilo (C_4), dihidropirano (C_5), tetrahidropirano (C_5), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C_5) y similares;
- 45 vi) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazolilo (C_1), [1,2,3]triazolilo (C_4), [1,2,4]triazolilo (C_2), triazinilo (C_3), tiazolilo (C_3), 1H-imidazolilo (C_3), oxazolilo (C_3), furanilo (C_4), tiofeneilo (C_4), pirimidinilo (C_4), piridinilo (C_5) y similares;
- vii) halógeno; por ejemplo, -F, -Cl, -Br o -I;

viii) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{OR}^{24}$;
 R^{24} se selecciona entre:

- 5 a) -H;
 b) alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir;
 c) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir o alquilen C_7 o C_{10} -arilo; por ejemplo, fenilo o bencilo
 d) heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o sin sustituir;
 e) heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o sin sustituir;
 10 por ejemplo, -OH, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

ix) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{N}(\text{R}^{25\text{a}})(\text{R}^{25\text{b}})$;
 $\text{R}^{25\text{a}}$ y $\text{R}^{25\text{b}}$ se eligen cada uno independientemente de:

- 15 a) -H;
 b) $-\text{OR}^{26}$;
 R^{26} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal;
 c) alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir;
 d) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir;
 20 e) heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o sin sustituir;
 f) heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o sin sustituir; o
 g) $\text{R}^{25\text{a}}$ y $\text{R}^{25\text{b}}$ pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que
 tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno,
 nitrógeno y azufre;
 25 por ejemplo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NHOH , $-\text{NHOCCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ y similares;

x) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$;
 R^{27} es:

- 30 a) alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir;
 b) $-\text{OR}^{28}$;
 R^{28} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal sustituido o sin sustituir, arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin
 sustituir, heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o sin sustituir, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o sin sustituir;
 35 c) $\text{N}(\text{R}^{29\text{a}})(\text{R}^{29\text{b}})$;
 $\text{R}^{29\text{a}}$ y $\text{R}^{29\text{b}}$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o
 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir, heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$
 sustituido o sin sustituir, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o sin sustituir; o $\text{R}^{29\text{a}}$ y $\text{R}^{29\text{b}}$ pueden tomarse
 conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de
 40 carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
 por ejemplo, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y similares;

xi) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$;
 R^{30} es:

- 45 a) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 b) $-\text{N}(\text{R}^{31\text{a}})(\text{R}^{31\text{b}})$;
 $\text{R}^{31\text{a}}$ y $\text{R}^{31\text{b}}$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o
 50 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir, heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$
 sustituido o sin sustituir, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o sin sustituir; o $\text{R}^{31\text{a}}$ y $\text{R}^{31\text{b}}$ pueden tomarse
 conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de
 carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
 55 por ejemplo, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y similares;

xii) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})\text{R}^{33}$;
 R^{32} es:

- 60 a) -H; o
 b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_4$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_4$ cíclico sustituido o sin sustituir;

R^{33} es:

- 65 a) alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir;

b) $-N(R^{34a})(R^{34b})$;

R^{34a} y R^{34b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{34a} y R^{34b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$ y similares;

xiii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yCN$; por ejemplo, $-CN$, $-CH_2CN$ y $-CH_2CH_2CN$;

xiv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yNO_2$; por ejemplo, $-NO_2$, $-CH_2NO_2$ y $-CH_2CH_2NO_2$;

xv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yR^{35}$; por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$ o $-CBr_3$; R^{35} es alquilo C₁-C₁₀ lineal, C₃-C₁₀ ramificado o C₃-C₁₀ cíclico sustituido con de 1 a 21 átomos de halógeno seleccionados entre $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$;

xvi) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_ySO_2R^{36}$;

R^{36} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado sustituido o sin sustituir; arilo C₆, C₁₀ o C₁₄ sustituido o sin sustituir; alquilen C₇-C₁₅-arilo; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

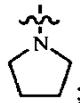
por ejemplo, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$ y $-CH_2SO_2C_6H_5$; y

xv) dos átomos de hidrógeno sobre un anillo átomo de carbono pueden estar sustituidos para formar una unidad de $=O$, $=S$ o $=NH$;

R^{37a} y R^{37b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y el índice y es un número entero de 0 a 5.

25 **[0059]** Una primera realización de este aspecto se refiere a compuestos en los cuales R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₁-C₄ sustituido o sin sustituir o de heteroarilo C₁-C₄ sustituido o sin sustituir de 5 miembros, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen un anillo seleccionado entre:

i)

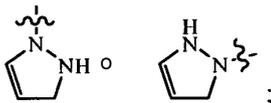


30

ii)

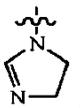


ii)

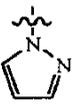


35

iii)

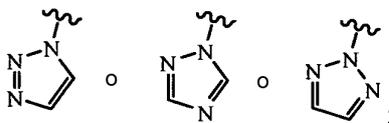


iv)



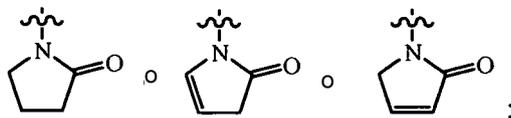
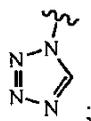
40

v)

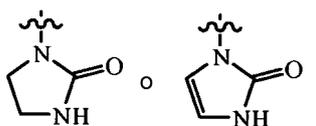


vi)

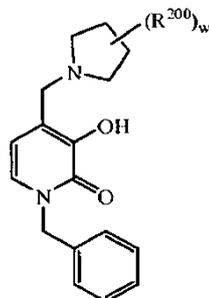
vii)



o
5 viii)



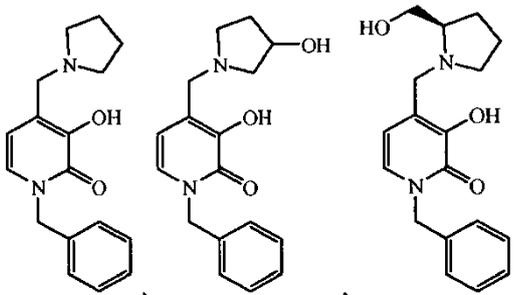
[0060] Una primera iteración de esta realización se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa que tienen la fórmula:

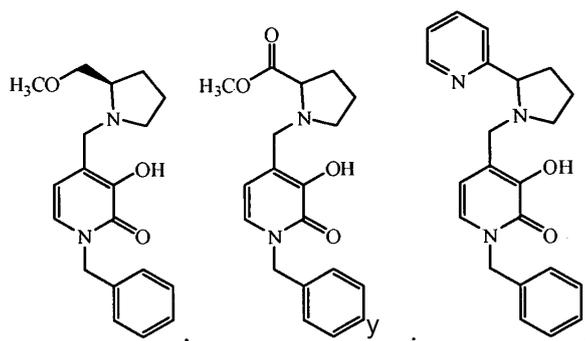


10 R²⁰⁰ representa de 0 a 2 sustituciones de un hidrógeno del anillo, en el cual las sustituciones de hidrógeno se eligen independientemente de:

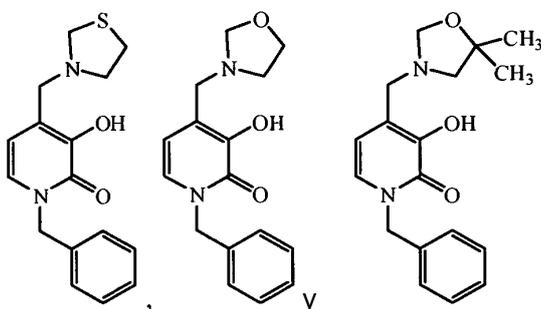
- 15
- i) Alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado;
 - ii) alcoxi C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado;
 - iii) hidroxilo;
 - iv) ciano;
 - v) nitro;
 - vi) amino, metilamino o dimetilamino;
 - vii) carboxi, metilcarboxi; o etilcarboxi;
 - 20 viii) formilo, acetilo o propionilo;
 - ix) amido, metilamido o dimetilamido;
 - x) halógeno;
 - xi) heterocíclico; o
 - 25 xii) heteroarilo.

[0061] Ejemplos no limitantes de esta iteración incluyen inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa que tienen la fórmula:





[0062] Otra iteración de esta realización se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa en los cuales R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 miembros que tiene más de un heteroátomo en el anillo. Ejemplos no limitantes incluyen:

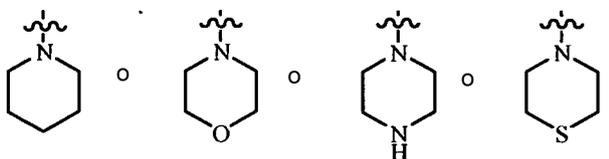


5

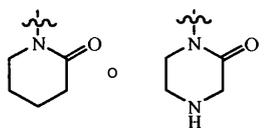
[0063] Otra realización de este aspecto se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa en los cuales R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₄-C₁₁ sustituido o sin sustituir o de heteroarilo C₄-C₁₁ sustituido o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales se seleccionan entre:

10

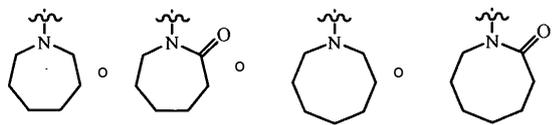
i)



ii)

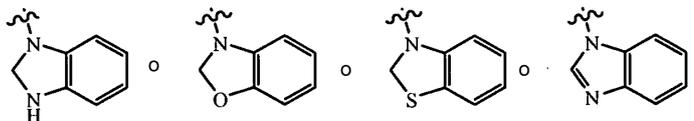


iii)

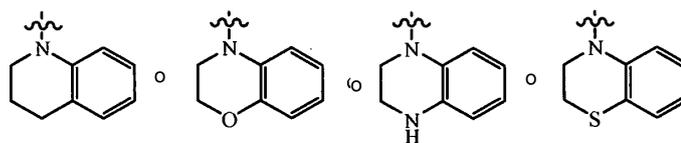


15

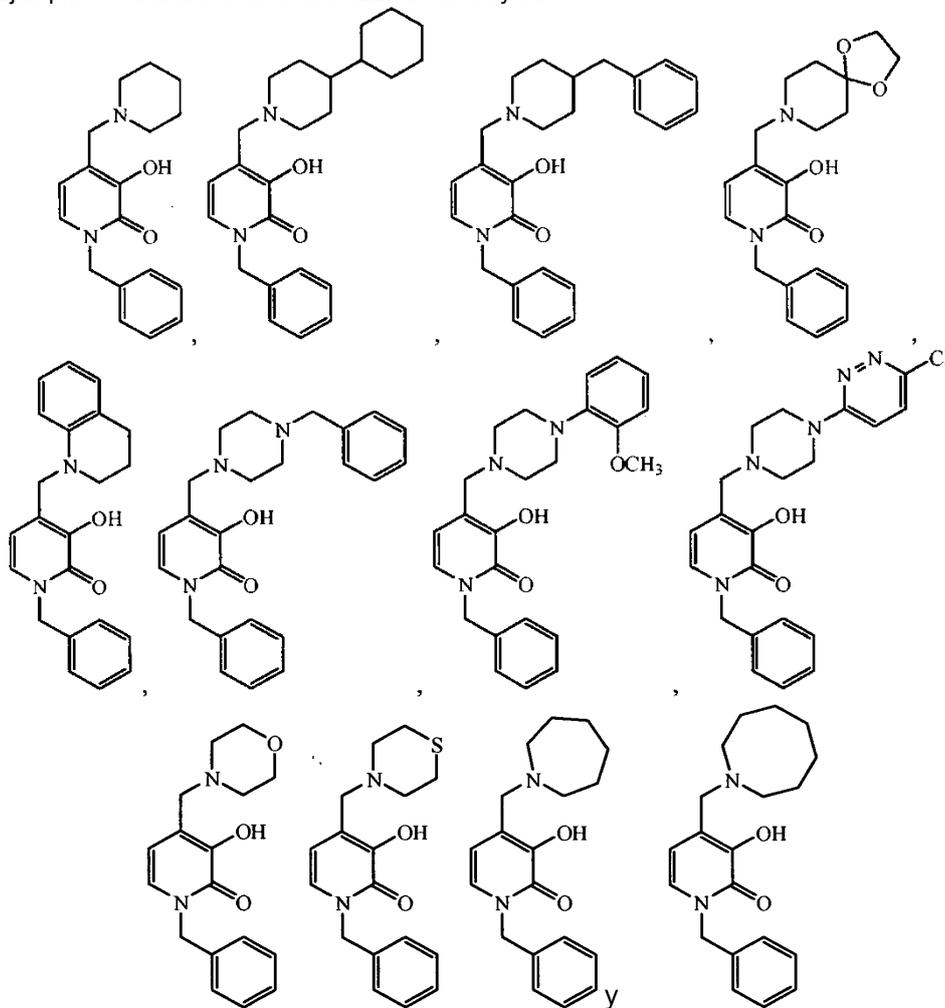
iv)



v)

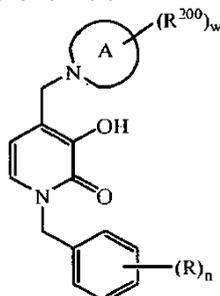


[0064] Ejemplos no limitantes de esta realización incluyen:



5

[0065] Otra categoría de compuestos tiene la fórmula:



10 en la cual R^{200} y el índice w son como se definen en la presente memoria anteriormente. R representa de 0 a 5 sustituciones de hidrógeno, en la cual cada R se elige independientemente de:

- 15 i) alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, metilo (C_1), (C_1), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_1), aminometilo (C_1), etilo (C_2), hidroximetil-1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxi-etilo (C_2), 1,2-difluoroetilo (C_2), *n*-propilo (C_3), *iso*-propilo (C_3), 3-carboxipropilo (C_3), ciclopropilo (C_3), 2-metil-ciclopropilo (C_3), *n*-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4), *iso*-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C_4),

pentilo (C₅), ciclopentilo (C₅), hexilo (C₆) y ciclohexilo (C₆) y similares;

ii) alqueno C₂-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etenilo (C₄), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄), 4-hidroxi-4-ilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentenilo (C₅), ciclopentadienilo (C₅), ciclohexenilo (C₆), 7-hidroxi-7-metil-4-en-2-ilo (C₉) y 7-hidroxi-7-metil-3,5-dien-2-ilo (C₉) y similares;

iii) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etinilo (C₂), prop-2-ino (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); 5-hidroxi-5-metilhex-3-ino (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-ino (C₉) y similares;

iv) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo (C₆), naftilen-1-ilo (C₁₀), naftilen-2-ilo (C₁₀), 4-fluorofenilo (C₆), 2-hidroxifenilo (C₆), 3-metilfenilo (C₆), 2-amino-4-fluorofenilo (C₆), 2-(N,N-dietilamino)fenilo (C₆), 2-cianofenilo (C₆), 2,6-di-*tert*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C₁₀), 6-ciano-naftilen-1-ilo (C₁₀) y similares;

v) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, diazirinilo (C₁), aziridinilo (C₄), urazolilo (C₂), azetidino (C₃), pirazolidino (C₃), imidazolidino (C₃), oxazolidino (C₃), isoxazolinilo (C₃), isoxazolilo (C₃), tiazolidino (C₃), isotiazolilo (C₃), isotiazolinilo (C₃), oxatiazolidinonilo (C₃), oxazolidinonilo (C₃), hidantoinilo (C₃), tetrahidrofuranilo (C₄), pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), dihidropirano (C₅), tetrahidropirano (C₅), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅) y similares;

vi) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazolilo (C₄), [1,2,3]triazolilo (C₂), [1,2,4]triazolilo (C₂), triazinilo (C₃), tiazolilo (C₃), 1*H*-imidazolilo (C₃), oxazolilo (C₃), furanilo (C₄), tiofeneilo (C₄), pirimidinilo (C₄), piridinilo (C₅) y similares;

vii) halógeno; por ejemplo, -F, -Cl, -Br o -I;

viii) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{OR}^{10}$;
R¹⁰ se selecciona entre:

a) -H;

b) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;

c) arilo C₆ o C₁₀ o alquilenarilo sustituido o sin sustituir;

d) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;

e) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

ix) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{N}(\text{R}^{11\text{a}})(\text{R}^{11\text{b}})$;

R^{11a} y R^{11b} se eligen cada uno independientemente de:

a) -H;

b) -OR¹²;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal;

c) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;

d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;

e) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;

f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o

g) R^{11a} y R^{11b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHOH, -NHCH₃, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃) y similares;

x) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$;

R¹³ es:

a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;

b) -OR¹⁴;

R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o sin sustituir, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

c) $-\text{N}(\text{R}^{15\text{a}})(\text{R}^{15\text{b}})$;

R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{15a} y R^{15b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₂CH₃ y similares;

xi) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]\text{XOC}(\text{O})\text{R}^{16}$;

R¹⁶ es:

- a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 b) -N(R^{17a})(R^{17b});
 R^{17a} y R^{17b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{17a} y R^{17b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

xii) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR¹⁸C(O)R¹⁹;
 R¹⁸ es:

- a) -H; o
 b) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;

R¹⁹ es:

- a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 b) -N(R^{20a})(R^{20b});
 R^{20a} y R^{20b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{20a} y R^{20b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo, -NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CH₃, -NHC(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHCH₃, -CH₂NHC(O)NHCH₃, -OC(O)N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)N(CH₃)₂ y similares;

xiii) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN; por ejemplo, -CN, -CH₂CN y -CH₂CH₂CN;

xiv) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO₂; por ejemplo, -NO₂, -CH₂NO₂ y -CH₂CH₂NO₂;

xv) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR²¹; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃ o -CBr₃;

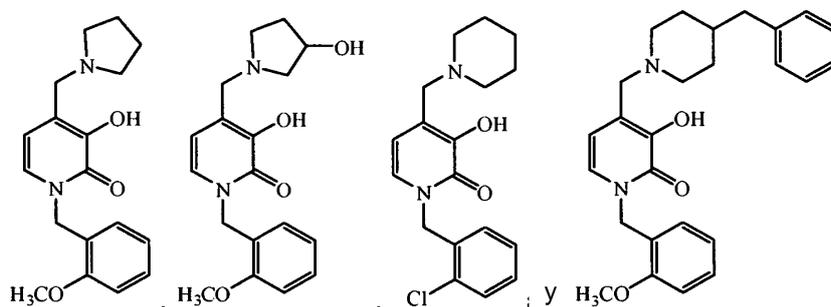
R²¹ es alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico sustituido con de 1 a 21 átomos de halógeno seleccionados entre -F, -Cl, -Br o -I;

xvi) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO₂R²²;

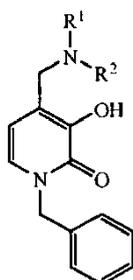
R²² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir; arilo C₆, C₁₀ o C₁₄ sustituido o sin sustituir; alquilen C₇-C₁₅-arilo; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅ y -CH₂SO₂C₆H₅;

R^{23a} y R^{23b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y el índice x es un número entero de 0 a 5.

[0066] Ejemplos no limitantes de esta categoría incluyen compuestos que tienen la fórmula:



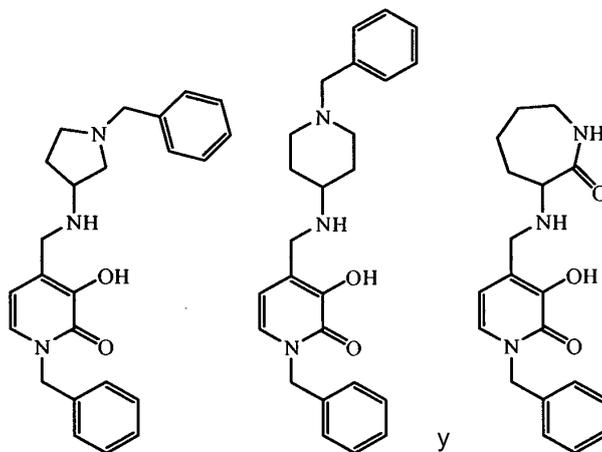
[0067] Otra categoría de compuestos se refiere a *N*-bencil-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-(1*H*)-onas sin sustituir que tienen la fórmula:



en la cual R¹ y R² se eligen cada uno independientemente de:

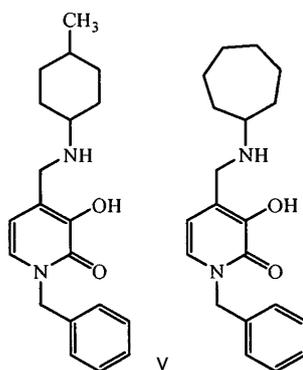
- 5 i) hidrógeno;
 ii) alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 iii) alqueno C₂-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 iv) alquino C₂-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir;
 v) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
 10 vi) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
 vii) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir.

[0068] El primer aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa en los cuales R² es hidrógeno y R¹ es heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir o heteroarilo C₁-C₉. En una primera realización, R¹ es un grupo heterocíclico sustituido, ejemplos no limitantes del cual incluyen aziridinilo (C₂), azetidinilo (C₃),
 15 pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅) y azepan-2-onilo (caprolactama) (C₆), en los cuales la unidad R¹ puede unirse al átomo de nitrógeno en cualquier posición en el anillo. Además, el anillo heterocíclico C₁-C₉ o de heteroarilo C₁-C₉ puede estar sustituido en cualquier posición tanto si es un carbono del anillo como un heteroátomo del anillo, por ejemplo, un nitrógeno del anillo. Ejemplos no limitantes de esta realización incluyen:



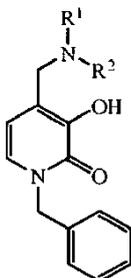
20

[0069] En otra realización, R² es hidrógeno y R¹ es cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido o sin sustituir en las cuales el anillo de cicloalquilo puede estar sustituido en cualquier posición del anillo. Ejemplos no limitantes de esta realización incluyen:



25

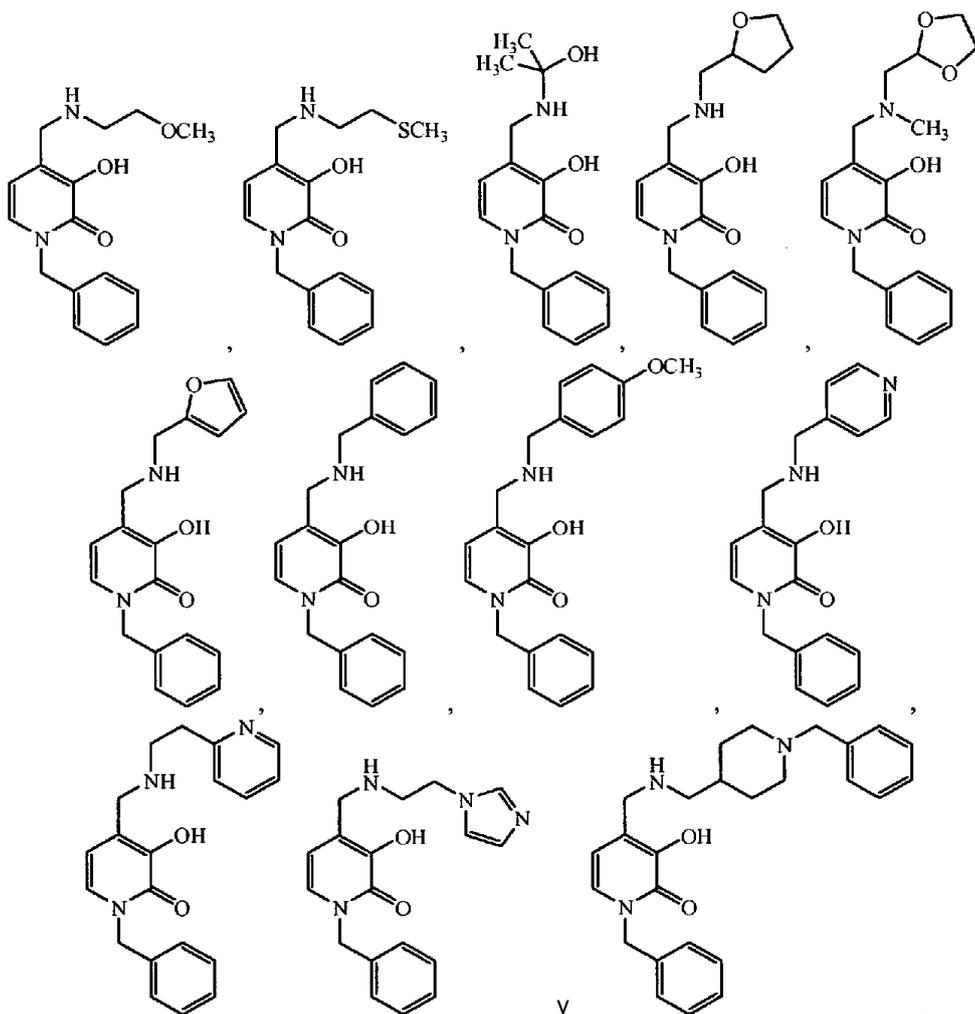
[0070] Todavía otra categoría de compuestos se refiere a *N*-bencil-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-(1*H*)-onas sin sustituir que tienen la fórmula:



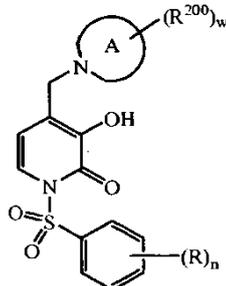
R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, en la cual la unidad de alquilo puede estar sustituida con uno o más unidades independientemente elegidas de:

- i) alcoxi C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico;
- ii) hidroxil;
- iii) halógeno;
- 10 iv) ciano;
- v) amino, mono-alquil C₁-C₈-amino, di-alquil C₁-C₈-amino;
- vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
- vii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
- 15 viii) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
- ix) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir.

[0071] Ejemplos no limitantes de esta categoría incluyen:



[0072] Todavía otra categoría de los compuestos descritos tiene la fórmula:



en la cual R^{200} y el índice w son como se definen en la presente memoria anteriormente. R representa de 0 a 5 sustituciones con hidrógeno, en la cual cada R se elige independientemente de:

i) alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, metilo (C_1), (C_1), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_2), aminometilo (C_1), etilo (C_2), hidroximetil-1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxi-etilo (C_2), 1,2-difluoroetilo (C_2), *n*-propilo (C_3), *iso*-propilo (C_3), 3-carboxipropilo (C_3), ciclopropilo (C_3), 2-metil-ciclopropilo (C_3), *n*-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4), *iso*-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C_4), pentilo (C_5), ciclopentilo (C_5), hexilo (C_6) y ciclohexilo (C_6) y similares;

ii) alqueno C_2 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etenilo (C_2), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C_2), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C_3), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C_3), buten-4-ilo (C_4), 4-hidroxibuten-1-ilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentenilo (C_5), ciclopentadienilo (C_5), ciclohexenilo (C_6), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C_9) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C_9) y similares;

iii) alquínico C_2 - C_{12} lineal o C_3 - C_{12} ramificado sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etinilo (C_2), prop-2-ínico (también propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C_7); 5-hidroxi-5-metilhex-3-ínico (C_7), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-ínico (C_9) y similares;

iv) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo (C_6), naftilen-1-ilo (C_{10}), naftilen-2-ilo (C_{10}), 4-fluorofenilo (C_6), 2-hidroxifenilo (C_6), 3-metilfenilo (C_6), 2-amino-4-fluorofenilo (C_6), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C_6), 2-cianofenilo (C_6), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C_6), 3-metoxifenilo (C_6), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C_{10}), 6-ciano-naftilen-1-ilo (C_{10}) y similares;

v) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; por ejemplo, diazirinilo (C_1), aziridinilo (C_2), urazolilo (C_2), azetidínico (C_3), pirazolidínico (C_3), imidazolidínico (C_3), oxazolidínico (C_3), isoxazolinilo (C_3), isoxazolilo (C_3), tiazolidínico (C_3), isotiazolilo (C_3), isotiazolinilo (C_3), oxatiazolidinonilo (C_3), oxazolidinonilo (C_3), hidantoinilo (C_3), tetrahidrofuranilo (C_4), pirrolidinilo (C_4), morfolinilo (C_4), piperazinilo (C_4), piperidinilo (C_4), dihidropirano (C_5), tetrahidropirano (C_5), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C_5) y similares;

vi) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazolilo (C_4), [1,2,3]triazolilo (C_2), [1,2,4]triazolilo (C_2), triazinilo (C_3), tiazolilo (C_3), 1*H*-imidazolilo (C_3), oxazolilo (C_3), furanilo (C_4), tiofeneílo (C_4), pirimidinilo (C_4), piridinilo (C_5) y similares;

vii) halógeno; por ejemplo, -F, -Cl, -Br o -I;

viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;
 R^{10} se selecciona entre:

a) -H;

b) alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico sustituido o sin sustituir;

c) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir o alquilen C_7 o C_{10} -arilo;

d) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir;

e) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir;

por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$;

R^{11a} y R^{11b} se eligen cada uno independientemente de:

a) -H;

b) -OR¹²;

R^{12} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal;

c) alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico sustituido o sin sustituir;

d) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir;

e) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir;

f) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; o

g) R^{11a} y R^{11b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NHOH , $-\text{NHOCH}_3$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ y similares;

x) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$,
 R^{13} es:

a) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir;

b) $-\text{OR}^{14}$;

R^{14} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal sustituido o sin sustituir, arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir, heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o sin sustituir, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o sin sustituir;

c) $-\text{N}(\text{R}^{15\text{a}})(\text{R}^{15\text{b}})$;

$\text{R}^{15\text{a}}$ y $\text{R}^{15\text{b}}$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir; heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o sin sustituir; heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o sin sustituir; o $\text{R}^{15\text{a}}$ y $\text{R}^{15\text{b}}$ pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y similares;

xi) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$,
 R^{16} es:

a) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir;

b) $-\text{N}(\text{R}^{17\text{a}})(\text{R}^{17\text{b}})$;

$\text{R}^{17\text{a}}$ y $\text{R}^{17\text{b}}$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir; heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o sin sustituir; heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o sin sustituir; o $\text{R}^{17\text{a}}$ y $\text{R}^{17\text{b}}$ pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

xii) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$,
 R^{18} es:

a) $-\text{H}$; o

b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_4$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_4$ cíclico sustituido o sin sustituir;

R^{19} es:

a) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir;

b) $-\text{N}(\text{R}^{20\text{a}})(\text{R}^{20\text{b}})$;

$\text{R}^{20\text{a}}$ y $\text{R}^{20\text{b}}$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir; heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o sin sustituir; heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o sin sustituir; o $\text{R}^{20\text{a}}$ y $\text{R}^{20\text{b}}$ pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y similares;

xiii) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{CN}$; por ejemplo, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$;

xiv) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{NO}_2$; por ejemplo, NO_2 , $-\text{CH}_2\text{NO}_2$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$;

xv) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{R}^{21}$; por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$ o $-\text{CBr}_3$;

R^{21} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ lineal, ramificado o cíclico sustituido con de 1 a 21 átomos de halógeno seleccionados entre $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ o $-\text{I}$;

xvi) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{SO}_2\text{R}^{22}$;

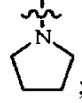
R^{22} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o $\text{C}_3\text{-C}_4$ ramificado sustituido o sin sustituir; arilo C_6 , C_{10} o C_{14} sustituido o sin sustituir; alquilen $\text{C}_7\text{-C}_{15}$ -arilo; heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o sin sustituir; o heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

$\text{R}^{23\text{a}}$ y $\text{R}^{23\text{b}}$ son cada uno independientemente hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo; y

el índice x es un número entero de 0 a 5.

[0073] Un realización del aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa en los cuales R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o sin sustituir o de heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o sin sustituir de 5 miembros, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen un anillo seleccionado entre:

i)

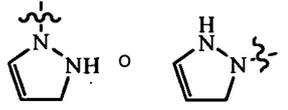


ii)

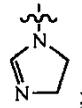


5

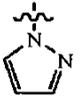
ii)



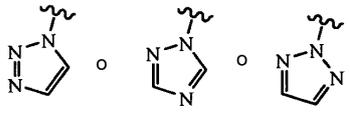
iii)



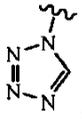
10 iv)



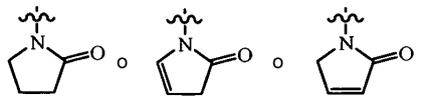
v)



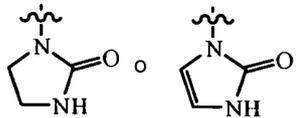
15 vi)



vii)

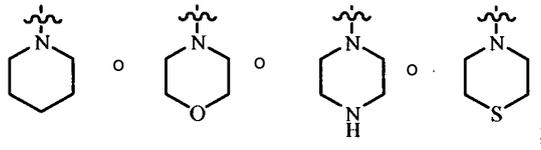


20 viii)

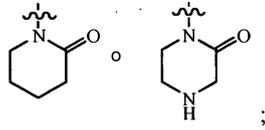


[0074] Otro aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa en los cuales R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₄-C₁₁ sustituido o sin sustituir o de heteroarilo C₄-C₁₁ sustituido o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales se seleccionan entre:

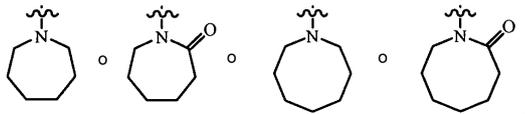
i)



ii)

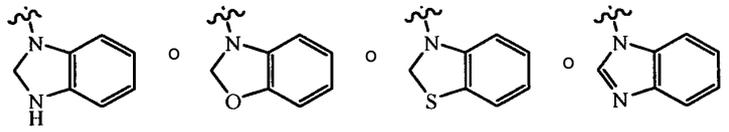


iii)

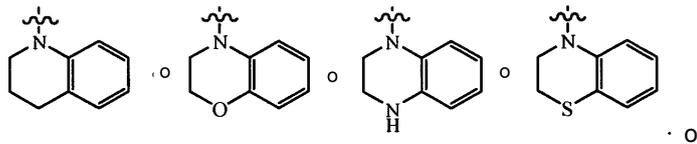


5

iv)

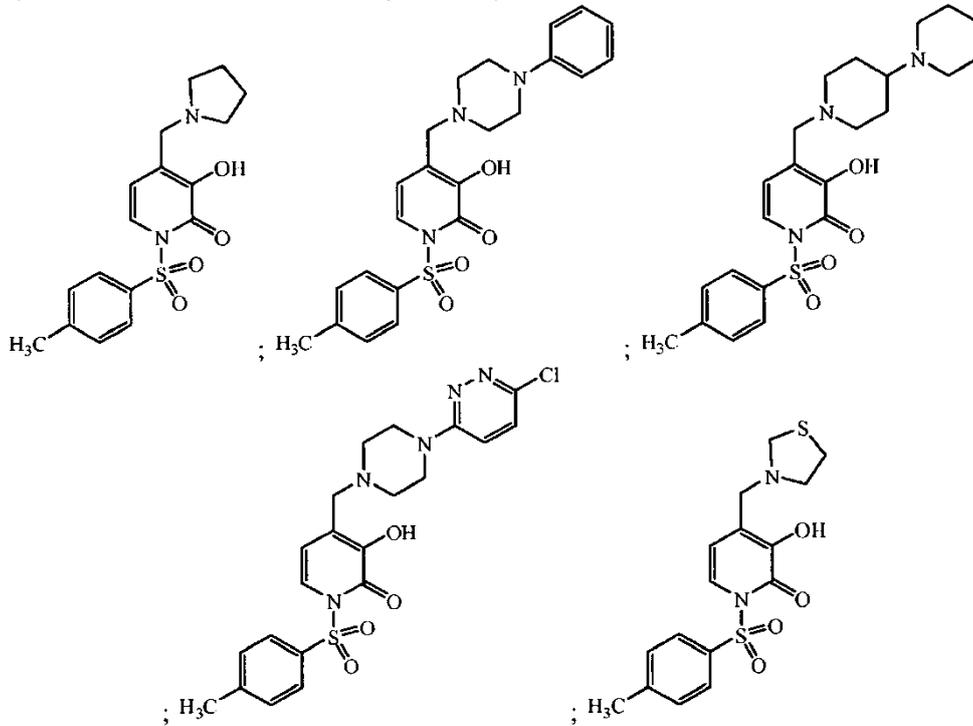


v)

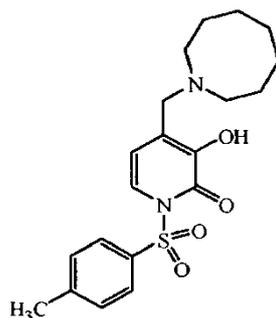


10

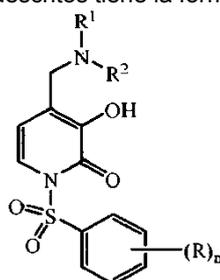
[0075] Ejemplos no limitantes de esta categoría incluyen compuestos que tienen la fórmula:



15 y



[0076] Otra categoría de los compuestos descritos tiene la fórmula:

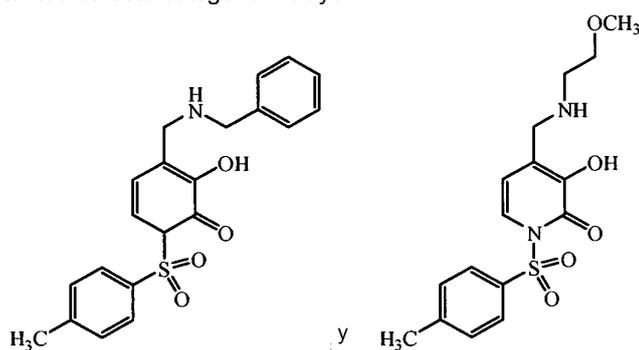


5

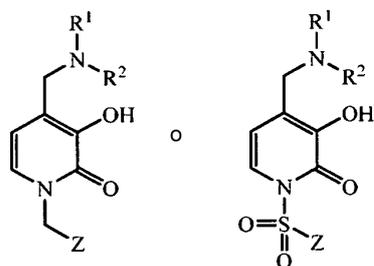
en la cual R representa de 1 a 5 sustituciones opcionales de un átomo de hidrógeno del anillo de fenilo, R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, en la cual la unidad de alquilo puede estar sustituida con uno o más unidades independientemente elegidas de:

- 10 i) alcoxi C₁-C₈ lineal, C₃-C₈ ramificado o C₃-C₈ cíclico;
 ii) hidroxilo;
 iii) halógeno;
 iv) ciano;
- 15 v) amino, mono-alquil C₁-C₈-amino, di-alquil C₁-C₈-amino;
 vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
 vii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
 viii) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
 ix) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir.

20 [0077] Ejemplos no limitantes de esta categoría incluyen:

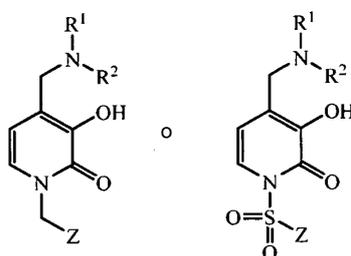


[0078] Todavía otra categoría adicional de los inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



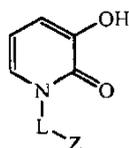
en las cuales R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo de piperazina sustituido o sin sustituir, las sustituciones en el anillo como se definen para R²⁰⁰ en la presente memoria anteriormente.

5 **[0079]** Todavía otra categoría adicional de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos tienen la fórmula:



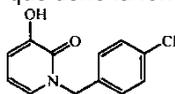
10 en las cuales R¹ y R² pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o sin sustituir que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos en el cual los anillos formados excluyen un anillo de piperazina.

[0080] En la presente memoria también se describen bencilo *N*-sustituido o sulfonilaril-3-hidroxipiridin-2-(1*H*)-onas *N*-sustituidas que tienen la fórmula:

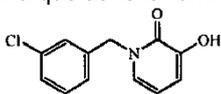


15 que pueden usarse para estimular la respuesta inmunitaria celular en un sujeto. Para estos compuestos, Z y L son los mismos que se han descrito en la presente memoria anteriormente. Ejemplos no limitantes de estos compuestos incluyen:

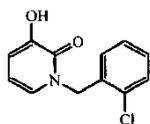
20 1-(4-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona que tiene la fórmula:



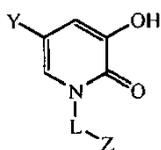
1-(3-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona que tiene la fórmula:



25 y 1-(2-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona que tiene la fórmula:



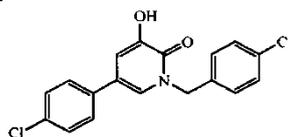
[0081] Adicionalmente, en la presente memoria se describen bencilo *N*-sustituido o sulfonilaril-5-sustituido-3-hidroxipiridin-2-(1*H*)-onas *N*-sustituidas que tienen la fórmula:



en la cual Y es fenilo sustituido o sin sustituir, Z y L son como se definen en la presente memoria anteriormente.

[0082] Un aspecto de Y se refiere a un grupo fenilo que está sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, por ejemplo, Y se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo. Otro aspecto de las unidades Y se refiere a compuestos en los cuales Y se selecciona entre 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo y 2,6-diclorofenilo.

[0083] Un ejemplo no limitante de compuestos según esta categoría incluye 1-(4-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula:

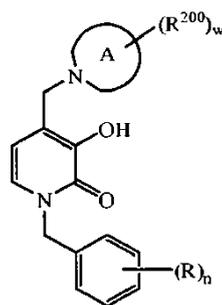


[0084] Otros ejemplos no limitantes incluyen:

15 1-(2-clorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 20 1-(3-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 25 1-(2-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 30 1-(4-fluorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona
 1-(4-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona
 1-(2-clorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 35 1-(3-clorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 40 1-(4-clorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona
 1-(2-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 45 1-(3-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona; y
 1-(4-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona.

50 **[0085]** Los compuestos descritos están organizados en varias categorías con el fin estrictamente no limitante de describir alternativas para estrategias sintéticas para la preparación de subgéneros de compuestos dentro del alcance de los compuestos descritos que no están expresamente ejemplificados en la presente memoria. Esta organización mental en categorías no implica nada con respecto al aumento o disminución de la eficacia biológica con respecto a cualquiera de los compuestos o composiciones de materia descritos en la presente memoria.

55 **[0086]** La Categoría I de los inhibidores de HIF-1 α proilhidroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en la cual A es un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o sin sustituir que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos, R^{200} representa de 0 a 40 sustituciones de hidrógeno, R representa de 1 a 5 sustituciones de hidrógeno como se define en la presente memoria anteriormente, y el índice n es de 1 a 5. La Tabla I proporciona ejemplos representativos de compuestos según esta categoría.

TABLA I

Nº	R	Anillo A
A1	3-metoxi	pirrolidin-1-ilo
A2	3-metoxi	3-hidroxipirrolidin-1-ilo
A3	3-metoxi	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo
A4	3-metoxi	2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo
A5	3-metoxi	2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo
A6	3-metoxi	tiazolidin-3-ilo
A7	3-metoxi	1H-imidazol-1-ilo
A8	3-metoxi	piperidin-1-ilo
A9	3-metoxi	4-bencilpiperidin-1-ilo
A10	3-metoxi	1,4'-bipiperidinil-1'-ilo
A11	3-metoxi	piperazin-1-ilo
A12	3-metoxi	4-bencilpiperazin-1-ilo
A13	3-metoxi	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetilo
A14	3-metoxi	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilo
A15	3-metoxi	1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo
A16	3-metoxi	morfolin-4-ilo
A17	3-metoxi	tiomorfolin-4-ilo
A18	3-metoxi	azepan-1-ilo
A19	3-metoxi	azocan-1-ilo
A20	3-metoxi	3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo
A21	4-cloro	pirrolidin-1-ilo
A22	4-cloro	3-hidroxipirrolidin-1-ilo
A23	4-cloro	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo
A24	4-cloro	2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo
A25	4-cloro	2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo
A26	4-cloro	tiazolidin-3-ilo
A27	4-cloro	1H-imidazol-1-ilo
A28	4-cloro	piperidin-1-ilo
A29	4-cloro	4-bencilpiperidin-1-ilo
A30	4-cloro	1,4'-bipiperidinil-1'-ilo
A31	4-cloro	piperazin-1-ilo
A32	4-cloro	4-bencilpiperazin-1-ilo
A33	4-cloro	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetilo
A34	4-cloro	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilo
A35	4-cloro	1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo
A36	4-cloro	morfolin-4-ilo
A37	4-cloro	tiomorfolin-4-ilo
A38	4-cloro	azepan-1-ilo
A39	4-cloro	azocan-1-ilo
A40	4-cloro	3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo
A41	4-cloro	4- <i>terc</i> -butoxicarbonilpiperazin-1-ilo

10 [0087] Los compuestos descritos de esta categoría pueden prepararse mediante el procedimiento explicado brevemente en la presente memoria a continuación en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1.

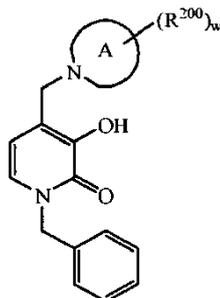
disolución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (20,5 g, 136 mmoles) en dimetilformamida (200 ml) se añade gota a gota a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, la reacción se dejó agitar durante la noche. La disolución resultante se vertió entonces en agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con metil-*terc*-butil éter (3 x 500 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (300 ml), salmuera (300 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto cristalizó en heptanos proporcionando 16,3 g (rendimiento del 53%) del producto deseado. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,98 (1H, m); 6,91 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 6,8 Hz); 6,81 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 7,2 Hz); 6,02 - 6,007 (1H, m); 0,90 (9H, s) y 0,17 (6H, s).

[0089] Preparación de 3-(*terc*-butildimetilsilanilo)-1-(3-clorobencil)-1*H*-piridin-2-ona (2): A 0 °C bajo una atmósfera inerte, una disolución de cloruro de 4-clorobencilo (4,44 mmoles) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 3-(*terc*-butildimetilsilanilo)-1*H*-piridin-2-ona, 1, (1 g, 4,44 mmoles) y CsCO₃ (2,17 g, 6,66 mmoles) en THF (10 ml). La disolución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante la noche. La disolución resultante se diluyó con agua (40 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó sobre sílice (EtOAc:heptano 4:1) proporcionando el producto deseado como un sólido blanco.

[0090] Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3): A una disolución de 3-(*terc*-butildimetilsilanilo)-1-(3-clorobencil)-1*H*-piridin-2-ona, 2, (2,36 g, 10 mmoles) en EtOAc (25 ml) se añadió HCl 5 M (25 ml) con agitación vigorosa a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó por CCF para la desaparición de material de partida y se completó en el plazo de 30 minutos. La fase orgánica se decantó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto recristalizó en diclorometano. El rendimiento fue casi cuantitativo. RMN ¹H (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,12 (2H, s); 6,13 (1 H, t, J = 7,04); 6,71 (1H, dd, J = 7,04, 1,59); 7,23-7,28 (2H, m); 7,36-7,43 (2H, m); 9,10 (1H, s a).

[0091] Preparación de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4): Se disolvieron piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (97,6 mmoles), formaldehído (8 ml de una disolución al 37%, 97,6 mmoles) y ácido acético (8 ml) en etanol (350 ml) y la disolución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una disolución de 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (48,8 mmoles) en etanol (350 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. Después de 3 días de agitación se añadió formaldehído (3 ml) y la reacción se calentó a 50 °C, después de lo cual la disolución de reacción se concentró a presión reducida dando aproximadamente 500 ml. El producto deseado se obtuvo por cristalización en etanol. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (s, 9H); 2,38-2,57 (m, 4H); 3,40-3,49 (m, 4H); 3,51 (s, 2H); 5,13 (s, 2H); 6,13 (d, J = 7,16 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 7,16 Hz, 1H); 7,20-7,41 (m, 4H); 8,33-8,85 (m, 1H). Los datos biológicos descritos se refieren a A41.

[0092] La Categoría II de los inhibidores de la prolilhidroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en la cual A es un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o sin sustituir que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos, y R²⁰⁰ representa de 0 a 40 sustituciones de hidrógeno. La Tabla II proporciona ejemplos representativos de compuestos según esta categoría.

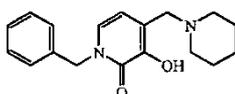
45

TABLA II

Nº	Anillo A
B1	pirrolidin-1-ilo
B2	3-hidroxipirrolidin-1-ilo
B3	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo
B4	2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo
B5	2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo
B6	tiazolidin-3-ilo
B7	1 <i>H</i> -imidazol-1-ilo
B8	piperidin-1-ilo

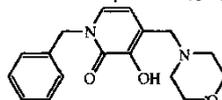
N°	Anillo A
B9	4-bencilpiperidin-1-ilo
B10	1,4'-bipiperidinil-1'-ilo
B11	piperazin-1-ilo
B12	4-bencilpiperazin-1-ilo
B13	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetilo
B14	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilo
B15	1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo
B16	morfolin-4-ilo
B17	tiomorfolin-4-ilo
B18	azepan-1-ilo
B19	azocan-1-ilo
B20	3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo

[0093] Los compuestos según la Categoría II pueden prepararse según el procedimiento explicado brevemente en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1. Los siguientes son otros ejemplos de inhibidores según la Categoría II.

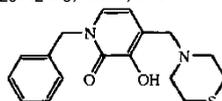


5

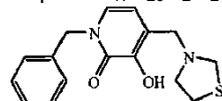
[0094] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,81 (m, 6H), 3,07 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, CD₃OD) δ 85,5; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,3, 22,7, 51,8, 52,5, 53,1, 106,4, 117,4, 127,7, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 147,4, 158,0; EM-ES (M+1) 299,12; EM-HR Calcd. para C₁₈H₂₂N₂O₂, 298,38. Hallado (M+1)299,17.



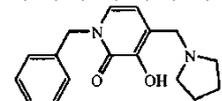
[0095] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,25 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ¹³C (300 MHz, DMSO) δ 51,6, 51,8, 53,4, 63,5, 107,9, 119,1, 127,8, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 147,5, 158,3; EM-ES (M+1) 301,12; EM-HR Calcd. para C₁₇H₂₀N₂O₃, 300,35.



[0096] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(tiomorfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,92 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 9,97 (s, 1H); RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO) δ 88,4; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 24,3, 51,9, 53,4, 53,7, 107,9, 110,9, 127,8, 128,0, 128,2, 128,8, 137,2, 147,6, 157,6; EM-ES (M+1) 317,14; EM-HR Calcd. para C₁₇H₂₀N₂O₂S, 316,42. Hallado: (M+1) 317,13.

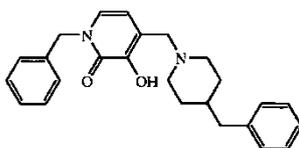


[0097] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(tiazolidin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,09 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 10,48 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO) δ 87,9; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 28,3, 48,3, 50,1, 56,3, 57,0, 107,4, 122,1, 127,8, 128,2, 128,8, 137,4, 146,3, 157,6; EM-ES (M+1) 303,08; Anal. Calcd para C₁₈H₁₉N₂O₄SF, C, 51,92; H, 4,60; N, 6,73; S, 7,70. Hallado: C, 51,67; H, 4,48; N, 6,69; S, 7,65.

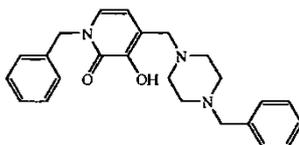


30

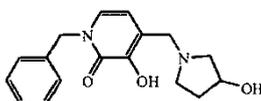
[0098] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,96 (s, 4H), 3,16 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,7; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 22,8, 50,9, 51,8, 53,7, 107,3, 118,0, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 146,7, 157,6; EM-ES (M+1) 285,13; Anal. Calcd. para C₁₉H₂₁F₃N₂O₄, C, 57,28; H, 5,31; N, 7,03. Hallado: C, 57,10; H, 5,11, N, 7,02.



[0099] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (DMSO) δ 1,43 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 11H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,8; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ; EM-ES (M+1) 389,21; EM-HR Calcd. para C₂₅H₂₈N₂O₂, 388,50. Hallado (M+1) 389,22.



[00100] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(4-bencilpiperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,11 (s ancho, 4H), 3,81 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,46 (m, 5H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,2; ¹³C (75 MHz, DMSO) δ; EM-ES (M+1) 390,21; EM-HR Calcd. para C₂₄H₂₇N₃O₂, 389,49. Hallado (M+1) 390,21.

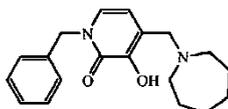


[00101] **1-Bencil-3-hidroxi-4-[(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,90 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,47 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 89,0; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 51,8, 52,6, 61,3, 68,6, 107,4, 117,9, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 146,7, 157,6; EM-ES (M+1) 301,13; EM-HR Calcd. para C₁₇H₂₀N₂O₃, 300,35. Hallado: (M+1) 301,15.

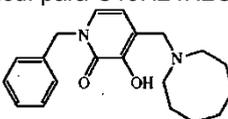


20

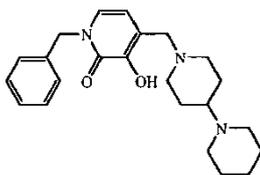
[0100] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,90 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,93 (s, 4H), 4,19 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 10,01 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,3; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 31,7, 50,7, 51,9, 52,5, 64,5, 101,1, 108,0, 116,5, 127,8, 128,0, 128,3, 128,9, 137,3, 147,5 157,6; EM-ES (M+1) 357,19; EM-HR Calcd. para C₂₀H₂₄N₄O₂, 356,42. Hallado (M+1) 357,18.



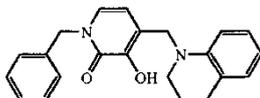
[0101] **1-Bencil-3-hidroxi-4-azepan-1-ilmetilpiridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,61 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,9; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 22,8, 26,4, 51,8, 53,4, 54,4, 107,6, 117,2, 127,9, 128,0, 18,2, 128,9, 137,3, 147,2, 157,6; EM-ES (M+1) 313,18; EM-HR Calcd. para C₁₉H₂₄N₂O₄, 312,41. Hallado (M+1) 313,19.



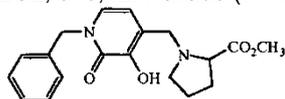
[0102] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(azocan-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (m, 10H), 3,18 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,9; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ; EM-ES (M+1) 327,2; EM-HR Calcd. para C₂₀H₂₆N₂O₂, 326,43. Hallado (M+1) 327,20.



5 **[0103] 1-Bencil-3-hidroxi-(1,4'-bipiperidinil-1'-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 1,43-1,98 (m, 10H), 2,21 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 3,43 (m, 3H), 4,12 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 9,85 (s ancho, 1H); RMN 19F (252 MHz, DMSO) δ 88,7; RMN 13C (75 MHz, DMSO) δ 21,6, 22,9, 23,8, 49,6, 50,5, 51,8, 53,0, 59,5, 108,0, 127,8, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 147,5, 157,6; EM-ES (M+1) 382,4; EM-HR Calcd. para C₂₃H₃₁N₃O₂, 383,51. Hallado (M+1) 382,25.

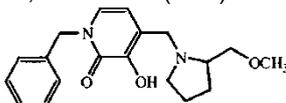


10 **[0104] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 3,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23-7,41 (m, 10H), 10,15 (s ancho, 1H); RMN 19F (252 MHz, DMSO) δ 88,9; RMN 13C (75 MHz, DMSO) δ 25,4; 49,3, 51,8, 52,7, 52,9, 107,6, 11,6, 116,8, 126,9, 127,0, 127,9, 128,0, 128,1, 128,2, 128,8, 128,9, 131,7, 137,3, 147,3, 157,6; EM-ES (M+1) 347,40; EM-HR Calcd. para C₂₂H₂₂N₂O₂, 346,42. Hallado (M+1) 347,17.

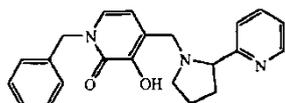


15

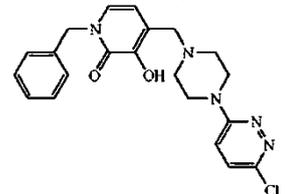
20 **[0105] 1-[(1-Bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil]pirrolidina-2-carboxilato de metilo:** RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 2,01 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,30 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,27 (d, 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), RMN 19F (252 MHz, DMSO) δ 88,3; RMN 13C (75 MHz, DMSO) δ ; EM-ES (M+1) 343,20; EM-HR Calcd. para C₁₉H₂₂N₂O₄, 342,39. Hallado (M+1)



25 **[0106] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 1,71 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); 9,60 (s ancho, 1H); RMN 19F (252 MHz, DMSO) δ 88,3; RMN 13C (75 MHz, DMSO) δ ; EM-ES (M+1) 329,2; EM-HR Calcd. para C₁₉H₂₄N₂O₃, 328,41. Hallado (M+1)

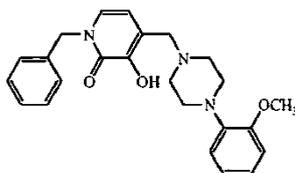


30 **[0107] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 2,12 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,15 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,44 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H); RMN 19F (252 MHz, DMSO) δ 88,0; EM-ES (M+1) 362,22; EM-HR Calcd. para C₂₂H₂₃N₃O₂, 361,44. Hallado (M+1).



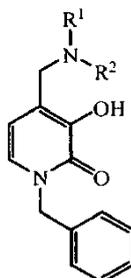
35

40 **[0108] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona:** RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 3,18 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,48 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 11,5 (s ancho, 1H); RMN 13C (75 MHz, DMSO) δ 42,1, 50,3, 51,9, 52,5, 108,2, 116,2; 118,0, 128,0, 128,2, 128,9, 129,8, 137,3, 147,4, 157,6, 158,8; EM-ES (M+1) 476,09. EM-HR Calcd. para C₂₁H₂₂CIN₅N₃O₂, 411,88. Hallado (M+1) 412,76.



[0109] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona: RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 2,95 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,34 (m, 6H); RMN 19F (252 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN 13C (75 MHz, DMSO) δ 47,2, 51,8, 53,0, 55,3, 108,1, 112,2, 114,8, 116,2, 118,6, 121,2, 123,8, 127,8, 128,0, 128,9, 137,3, 139,6, 147,5, 152,2, 157,6; EM-ES (M+1) 405,82; EM-HR Calcd. para C₂₄H₂₇N₃O₃, 405,49. Hallado (M+1) 406,21.

[0110] La Categoría III de los inhibidores de la prolilhidroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



[0111] R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, en la cual la unidad de alquilo puede estar sustituida con una o más unidades independientemente elegidas de:

- i) alcoxi C₁-C₈ lineal, C₃-C₈ ramificado o C₃-C₈ cíclico;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) ciano;
- v) amino, mono-alquil C₁-C₈-amino, di-alquil C₁-C₈-amino;
- vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado;
- vii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
- viii) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
- ix) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir.

[0112] La Tabla III en la presente memoria a continuación proporciona ejemplos no limitantes de compuestos englobados por esta categoría.

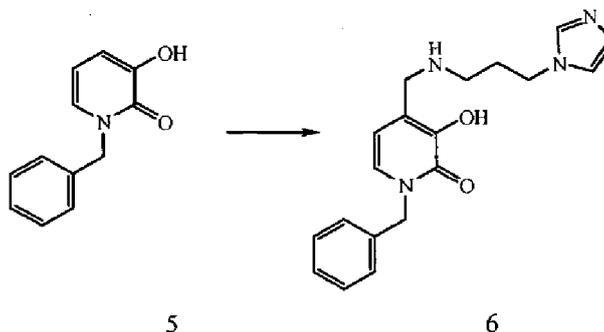
TABLA III

Nº	R ¹	R ²
C1	bencilo	hidrógeno
C2	4-metoxibencilo	hidrógeno
C3	4-fluorobencilo	hidrógeno
C4	4-clorobencilo	hidrógeno
C5	4-metilbencilo	hidrógeno
C6	2-(piridin-2-il)etilo	hidrógeno
C7	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	hidrógeno
C8	tetrahidrofurano-2-ilmetilo	hidrógeno
C9	2-metoxietilo	hidrógeno
C10	1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo	hidrógeno
C11	piridin-4-ilmetilo	hidrógeno
C12	furan-2-ilmetilo	hidrógeno
C13	2-(metiltio)etilo	hidrógeno
C14	1-feniletilo	hidrógeno
C15	3-imidazol-1-ilpropilo	hidrógeno
C16	cicloheptilo	hidrógeno
C17	4-metilciclohexilo	hidrógeno
C18	1-bencilpiperidin-4-ilo	hidrógeno

Nº	R ¹	R ²
C19	azepan-2-on-3-ilo	hidrógeno
C20	1-bencilpirrolidin-3-ilo	hidrógeno
C21	bencilo	metilo
C22	4-metoxibencilo	metilo
C23	4-fluorobencilo	metilo
C24	4-clorobencilo	metilo
C25	4-metilbencilo	metilo
C26	2-(piridin-2-il)etilo	metilo
C27	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	metilo
C28	tetrahidrofurano-2-ilmetilo	metilo
C29	2-metoxietilo	metilo
C30	1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo	metilo
C31	piridin-4-ilmetilo	metilo
C32	furan-2-ilmetilo	metilo
C33	2-(metiltio)etilo	metilo
C34	1-feniletilo	metilo
C35	3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propilo	metilo
C36	cicloheptilo	metilo
C37	4-metilciclohexilo	metilo
C38	1-bencilpiperidin-4-ilo	metilo
C39	azepan-2-on-3-ilo	metilo
C40	1-bencilpirrolidin-3-ilo	metilo

[0113] Los compuestos descritos de esta categoría pueden prepararse mediante el procedimiento explicado brevemente en la presente memoria a continuación en el Esquema II y descrito en el Ejemplo 2.

Esquema II



Reactivos y condiciones: (a) (i) HCHO, EtOH; 0,5 h; (ii) 3-(1*H*-imidazol-1-il)propan-1-amina; 2 h.

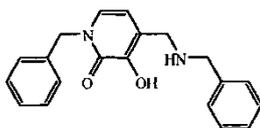
5

EJEMPLO 2**1-Bencil-3-hidroxi-4-([3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino]metil)piridin-2(1*H*)-ona (6)**

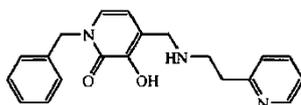
10 **[0114]** *N*-Bencil-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona (5) puede prepararse según el Ejemplo 1 sustituyendo el cloruro de (4-cloro)bencilo por bromuro de bencilo o cloruro de bencilo en la etapa (b).

15 **[0115]** 1-Bencil-3-hidroxi-4-([3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino]metil)piridin-2(1*H*)-ona (6): *N*-Bencil-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona (5) (250 mg, 1,23 mmoles) y formaldehído (200 mg, 273 eq.) se combinan en etanol acuoso (10 ml) y se agitan durante 30 minutos. Entonces se añade 3-(1*H*-imidazol-1-il)propan-1-amina (340 mg, 2,7 mmoles) y la reacción se agita durante 12 horas. El disolvente se elimina mediante evaporación y el residuo se disuelve en metanol (2 ml) y se purifica por HPLC prep eluyendo con agua/acetronitrilo proporcionando el producto deseado como la sal de trifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,19 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,30 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); 5,17 (s, 2H), 6,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 6H), 7,26 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,11 (s, 1H);
 20 RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 6,5, 44,0, 46,0, 51,8, 106,8, 118,7, 120,5, 122,2, 127,9, 128,2, 128,9, 135,8, 137,4, 146,0, 158,2; EM-ES (M+1) 339,05; EM-HR Calcd. para C₁₉H₂₂N₄O₂, 338,44. Hallado (M+1) 339,18.

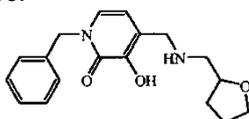
[0116] Los siguientes son otros ejemplos no limitantes de este aspecto de los inhibidores de HIF-1α
 25 prolilhidroxilasa descritos.



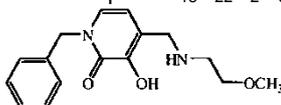
[0117] 1-Bencil-3-hidroxi-4-(bencilaminometil)piridin-2(1H)-ona: RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 4,01 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,36 (m, 11H), 9,16 (s ancho, 1H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,6; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; EM-ES (M+1) 321,16; Anal. Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, C, 60,83; H, 4,87; N, 6,45. Hallado: C, 60,75; H, 4,56; N, 6,34.



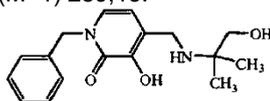
[0118] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(2-(piridin-2-il)etilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 3,26 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,17 (s, 2H); 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,86 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,84 (m, 2H), 9,32 (s ancho, 1H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,6; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 31,5, 44,1, 46,3, 51,8, 106,9, 114,8, 127,1, 128,1, 128,8, 137,4, 143,8, 146,1, 155,3, 157,5, 158,4; EM-ES (M+1) 336,18; EM-HR Calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 335,40. Hallado: 336,16.



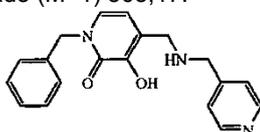
[0119] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino]metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 1,56 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,09 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); 8,91 (s ancho, 1H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; EM-ES (M+1) 315,16; EM-HR. Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 314,38. Hallado (M+1) 315,16.



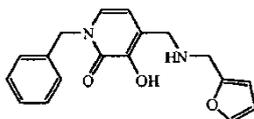
[0120] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(2-metoxietilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 3,13 (s ancho, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,59 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,91 (s ancho, 1H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,4; RMN ^{13}C (252 MHz, DMSO) δ ; EM-ES (M+1) 289,13; EM-HR Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 288,34. Hallado (M+1) 289,15.



[0121] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,47 (s ancho, 2H), 9,94 (s ancho, 1H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,7; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; EM-ES (M+1) 303,19; EM-HR Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 302,37. Hallado (M+1) 303,17.

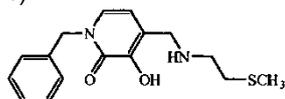


[0122] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(piridin-4-ilmetilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 4,07 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); 7,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,71 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,0; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; EM-ES (M+1) 322,17; EM-HR Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 321,37. Hallado (M+1) 322,15.

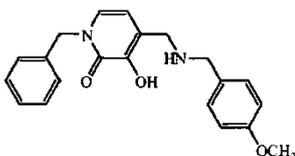


[0123] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(furan-2-ilmetil)amino]metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 4,00 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,80 (m, 1H), 9,27 (s ancho, 1H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,3; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; EM-ES (M+1) 323,15; EM-HR

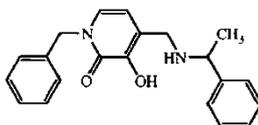
Calcd. para C₁₈H₁₈N₂O₃, 310,35. Hallado (M+1)



5 **[0124] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metiltio)etilamino]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,10 (s, 3H), 2,74 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 89,0; EM-ES (M+1) 305,14, EM-HR Calcd. para C₁₆H₂₀N₂O₂S, 304,41. Hallado (M+1)

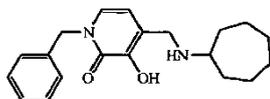


10 **[0125] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[4-metoxibencilamino]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,70 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H), 7,34 (m, 6H); 9,07 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 89,0; EM-ES (M+1) 351,10; EM-HR Calcd. para C₂₁H₂₂N₂O₃, 350,41. Hallado (M+1) 351,17.

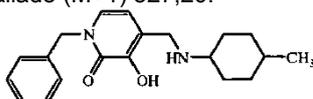


15

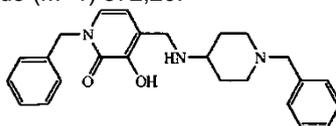
[0126] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[1-feniletilamino]metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,71-3,93 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 11H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,9; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 19,6, 42,5, 51,7, 58,0, 106,8, 119,3, 128,0, 128,1, 128,2, 128,9, 129,3, 129,4, 137,3, 145,9, 158,3; EM-ES (M+1) 335,13; EM-HR Calcd. para C₂₁H₂₂N₂O₂, 334,41. Hallado (M+1) 335,17.



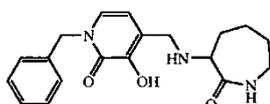
25 **[0127] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[cicloheptilaminometil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,55 (m, 10H), 2,03 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,99 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), 8,65 (s ancho, 2H), 9,98 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,6; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 23,0,27,2,30,4,41,6,51,7,58,9, 107,0, 111,7, 127,9, 128,0, 128,2, 128,8, 137,4, 146,0, 157,5; EM-ES (M+1) 327,13; EM-HR Calcd. para C₂₀H₂₆N₂O₂, 326,43. Hallado (M+1) 327,20.



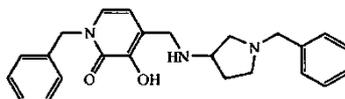
30 **[0128] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[4-metilciclohexilamino]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,05 (s ancho, 2H), 9,98 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,9; EM-ES (M+1) 327,14; EM-HR Calcd. para C₂₀H₂₆N₂O₂, 326,43; Hallado (M+1) 372,20.



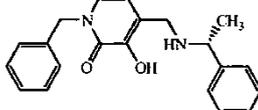
35 **[0129] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[1-bencilpiperidin-4-ilamino]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,77 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 3,46 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,49 (s, 5H), 9,12 (s ancho, 1H), 10,05 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,8; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 27,1, 43,4, 51,8, 52,1, 54,2, 54,7, 57,6, 106,9, 118,5, 128,0, 128,1, 128,8, 129,3, 129,8, 130,7, 131,3, 137,3, 146,2, 157,4; EM-ES (M+1) 404,56; EM-HR Calcd. para C₂₅H₂₈N₃O₂, 403,52. Hallado (M+1) 404,23.



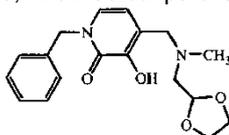
[0130] 3-[(1-Bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilamino]azepan-2-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,25 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,31 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 9,07 (s ancho, 2H), 9,90 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,4; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 27,0, 27,2, 28,4, 43,4, 51,7, 59,3, 107,1, 118,9, 127,8, 127,9, 128,1, 128,9, 137,4, 146,0, 157,5, 166,3; EM-ES (M+1) 342,01; EM-HR Calcd. para C₁₉H₂₃N₃O₃, 341,40. Hallado (M+1) 342,18.



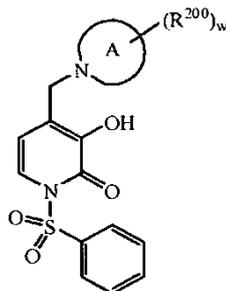
[0131] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-bencilpirrolidin-3-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,22 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30-7,52 (m, 11H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 27,1, 43,4, 51,8, 52,1, 54,2, 54,7, 57,5, 106,9, 118,5, 128,0, 128,8, 129,3, 129,8, 130,7, 131,3, 137,3, 146,2, 157,5; EM-ES (M+1) 390,14; EM-HR Calcd. para C₂₄H₂₇N₃O₂, 389,49. Hallado (M+1) 390,21.



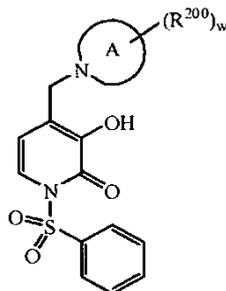
[0132] (R)-1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 3,74 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 89,4; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 19,6, 42,6, 51,7, 58,0, 106,9, 118,7, 128,0, 128,1, 128,8, 129,3, 129,4, 137,2, 137,4, 145,9, 157,5; EM-ES (M+1) 335,13; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₂N₂O₂, 334,41. Hallado (M+1) 335,31.



[0133] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[[1,3]dioxolan-2-ilmetilmetilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,81 (s, 3H), 3,35 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 5,17 (s, 2H); 5,27 (t, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ; EM-ES (M+1) 331,18; EM-HR Calcd. para C₁₈H₂₂N₂O₄, 330,38. Hallado (M+1) 331,16.



[0134] La Categoría IV de los inhibidores de la prolilhidroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



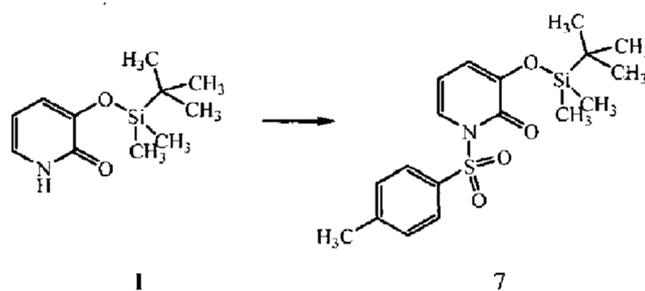
en la cual A representa un anillo opcionalmente sustituido con una o más unidades R²⁰⁰. La Tabla IV proporciona ejemplos no limitantes de esta categoría.

TABLA IV

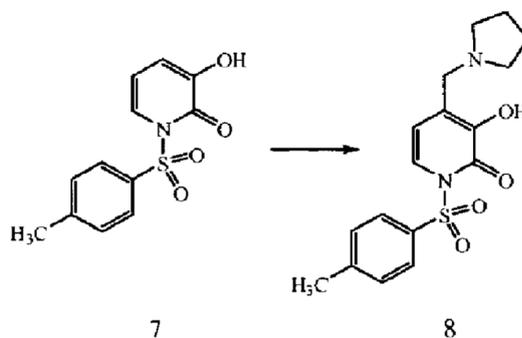
Nº	Anillo A
D1	pirrolidin-1-ilo
D2	3-hidroxipirrolidin-1-ilo
D3	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo
D4	2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo
D5	2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo
D6	tiazolidin-3-ilo
D7	1 <i>H</i> -imidazol-1-ilo
D8	piperidin-1-ilo
D9	4-bencilpiperidin-1-ilo
D10	1,4'-bipiperidinil-1'-ilo
D11	piperazin-1-ilo
D12	4-bencilpiperazin-1-ilo
D13	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetilo
D14	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilo
D15	1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo
D16	morfolin-4-ilo
D17	tiomorfolin-4-ilo
D18	azepan-1-ilo
D19	azocan-1-ilo
D20	3,4-dihidroquinolin-1(2 <i>H</i>)-ilo

[0135] Los compuestos descritos de esta categoría pueden prepararse mediante el procedimiento explicado brevemente en la presente memoria a continuación en el Esquema III y descrito en el Ejemplo 3.

Esquema III



Reactivos y condiciones: (a) (i) *n*-BuLi, TsCl, THF; -78 °C a ta, 1 h; (ii) HCl, MeOH; ta, 1 h.



Reactivos y condiciones: (b) pirrolidina, HCHO, H₂O/EtOH; ta, 12 h.

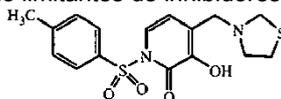
EJEMPLO 3

1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (8)

5 [0136] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (7): A una disolución con agitación de 3-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]piridin-2(1H)-ona (1) (4,66 g, 20,7 mmoles) en THF seco (150 ml), mantenida a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno seco se añade *n*-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano, 21,0 mmoles). Después de 20 minutos se añade cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (3,95 g, 20,7 mmoles) como una disolución de THF. La disolución se deja calentar hasta temperatura ambiente durante una hora, se añade agua (10 ml) y el contenido del
10 recipiente de reacción se extrae con EtOAc (3x), se lava con salmuera (1x), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se recoge en etanol (10 ml) y se trata con HCl conc. (2 ml). La mezcla se deja agitar durante 1 hora y el disolvente se elimina a presión reducida proporcionando el compuesto deseado como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 6,14 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,65 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 6,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

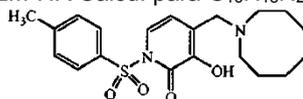
[0137] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (8): Se combinan 1-(4'-metilbencenosulfonil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (7) (250 mg, 0,94 mmoles) y formaldehído (200 mg, 2,07 mmoles) en etanol acuoso (10 ml) y se agita durante 30 minutos. Entonces se añade pirrolidina (149 mg, 2,07 mmoles) y la
20 reacción se agita durante 12 horas. El disolvente se elimina mediante evaporación y el residuo se disuelve en metanol (5 ml) y se purifica por HPLC prep eluyendo con agua/acetonitrilo proporcionando el producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,87 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,93 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,4; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 22,7, 50,5, 53,7, 108,7, 118,6, 119,4, 128,4,
25 129,7, 130,1, 133,1, 146,8, 147,7, 156,2; EM-ES (M+1) 349,25; EM-HR Calcd. para C₁₇H₂₀N₂O₄S, 348,42. Hallado (M+1) 349,42.

[0138] Los siguientes son otros ejemplos no limitantes de inhibidores de la prolilhidroxilasa según esta categoría.

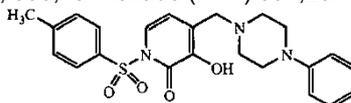


30

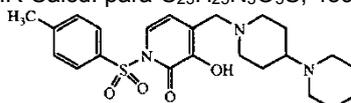
[0139] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-tiazolidin-3-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,6 MHz, 2H), 3,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 87,9; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 21,9, 24,6, 25,8, 50,3, 51,6, 108,7, 118,6, 120,8, 129,7, 130,1, 133,1, 146,9, 148,1,
35 156,1, 158,4, 158,8; EM-ES (M+1) 367,18; EM-HR Calcd. para C₁₆H₁₈N₂O₄S₂, 366,46. Hallado (M+1) 367,43.



[0140] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-azocan-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (m, 10H), 2,44 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,7; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 21,9, 23,7, 24,6, 25,8, 50,3, 51,6, 108,7, 118,9, 120,8, 129,8, 130,1, 133,1, 146,9, 148,2, 156,1; EM-ES (M+1) 391,18; EM-HR Calcd. para C₂₀H₂₆N₂O₄S, 390,18. Hallado (M+1) 391,23.



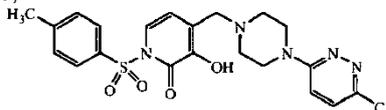
45 [0141] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 3,13 (m, 8H), 3,43 (s, 2H), 6,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 42,6, 45,6, 46,2, 50,8, 51,9, 109,6, 116,4, 116,8, 117,7, 120,6, 121,1, 129,5, 129,6, 129,8, 130,1, 133,2, 146,8, 149,5, 156,1; EM-ES (M+1) 440,15; EM-HR Calcd. para C₂₃H₂₅N₃O₅S, 439,53. Hallado (M+1) 440,16.



50

[0142] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,43 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,54 (m,

3H), 4,06 (s, 2H), 6,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,73 (d, 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,7; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 21,4, 22,9, 23,6, 48,4, 49,5, 59,4, 109,3, 114,8, 117,6, 120,5, 122,7, 129,7, 130,1, 133,1, 146,9, 148,6, 156,2; EM-ES (M+1) 446,19; EM-HR Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 445,58. Hallado (M+1) 446,21.



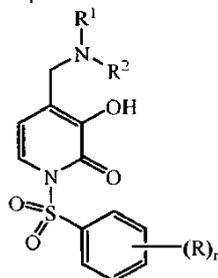
5

[0143] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona:

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 2,44 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,53 (m 2H), 7,68 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 11,3 (s ancho, 1H), EM-ES (M+1) 476,92. EM-HR Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$, 475,95. Hallado (M+1) 476,11.

10

[0144] La Categoría V de inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



15 **[0145]** R representa de 1 a 5 sustituciones opcionales de un átomo de hidrógeno del anillo de fenilo, R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, en la cual la unidad de alquilo puede estar sustituida con una o más unidades independientemente elegidas de:

- 20 i) alcoxi C_1 - C_8 lineal, C_3 - C_8 ramificado o C_3 - C_8 cíclico;
 ii) hidroxilo;
 iii) halógeno;
 iv) ciano;
 v) amino, mono-alquil C_1 - C_8 -amino, di-alquil C_1 - C_8 -amino;
 vi) $-\text{SR}^{40}$; R^{40} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal o C_3 - C_4 ramificado;
 25 vii) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir;
 viii) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; o
 ix) heteroarilo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir.

[0146] La Tabla V proporciona ejemplos no limitantes de esta categoría de inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa.

30

TABLA V

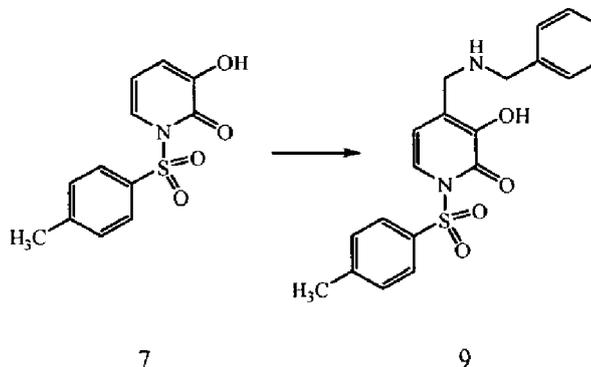
Nº	R	R^1	R^2
E1	4-metilo	bencilo	hidrógeno
E2	4-metilo	4-metoxibencilo	hidrógeno
E3	4-metilo	4-fluorobencilo	hidrógeno
E4	4-metilo	4-clorobencilo	hidrógeno
E5	4-metilo	4-metilbencilo	hidrógeno
E6	4-metilo	2-(piridin-2-il)etilo	hidrógeno
E7	4-metilo	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	hidrógeno
E8	4-metilo	tetrahidrofurano-2-ilmetilo	hidrógeno
E9	4-metilo	2-metoxietilo	hidrógeno
E10	4-metilo	1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo	hidrógeno
E11	4-metilo	piridin-4-ilmetilo	hidrógeno
E12	4-metilo	furan-2-ilmetilo	hidrógeno
E13	4-metilo	2-(metiltio)etilo	hidrógeno
E14	4-metilo	1-feniletilo	hidrógeno
E15	4-metilo	3-imidazol-1-ilpropilo	hidrógeno
E16	4-metilo	cicloheptilo	hidrógeno
E17	4-metilo	4-metilciclohexilo	hidrógeno
E18	4-metilo	1-bencilpiperidin-4-ilo	hidrógeno
E19	4-metilo	azepan-2-on-3-ilo	hidrógeno

Nº	R	R ¹	R ²
E20	4-metilo	1-bencilpirrolidin-3-ilo	hidrógeno
E21	4-metilo	bencilo	metilo
E22	4-metilo	4-metoxibencilo	metilo
E23	4-metilo	4-fluorobencilo	metilo
E24	4-metilo	4-clorobencilo	metilo
E25	4-metilo	4-metilbencilo	metilo
E26	4-metilo	2-(piridin-2-il)etilo	metilo
E27	4-metilo	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	metilo
E28	4-metilo	tetrahidrofurano-2-ilmetilo	metilo
E29	4-metilo	2-metoxietilo	metilo
E30	4-metilo	1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo	metilo
E31	4-metilo	piridin-2-ilmetilo	metilo
E32	4-metilo	furan-2-ilmetilo	metilo
E33	4-metilo	carboximetilo	metilo
E34	4-metilo	2-(metilitio)etilo	metilo
E35	4-metilo	1-feniletilo	metilo
E36	4-metilo	3-imidazol-1-ilpropilo	metilo
E37	4-metilo	cicloheptilo	metilo
E38	4-metilo	4-metilciclohexilo	metilo
E39	4-metilo	1-bencilpiperidin-4-ilo	metilo
E40	4-metilo	azepan-2-on-3-ilo	metilo
E41	4-metilo	1-bencilpirrolidin-3-ilo	metilo

[0147] Los compuestos descritos de esta categoría pueden prepararse mediante el procedimiento explicado brevemente en la presente memoria a continuación en el Esquema IV y descrito en el Ejemplo 4.

5

Esquema IV



Reactivos y condiciones: (a) bromuro de bencilo, HCHO, H₂O/EtOH; ta, 12 h

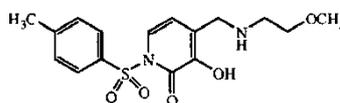
10

EJEMPLO 4**1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[(bencilamino)metil]-piridin-2(1H)-ona (9)**

15 **[0148]** **1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(bencilaminometil)piridin-2(1H)-ona (9)**: Se combinan 1-(4'-metilbencenosulfonil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (7) (250 mg, 0,94 mmoles) y formaldehído (200 mg, 2,07 mmoles) en etanol acuoso (10 ml) y se agita durante 30 minutos. Entonces se añade bencilamina (229 mg, 2,07 mmoles) y la reacción se agita durante 12 horas. El disolvente se elimina mediante evaporación y el residuo se disuelve en metanol (5 ml) y se purifica por HPLC prep eluyendo con agua/acetonitrilo proporcionando el producto deseado
 20 como la sal de trifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,44 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz), 7,40 (m, 7H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,71 (s ancho, 2H), 10,44 (s ancho, 1H); EM-ES (M+1) 396,67; EM-HR Calcd. para C₂₀H₂₀N₂O₄S, 384,45. Hallado (M+1) 385,12.

[0149] Lo siguiente es otro ejemplo no limitante de esta categoría de inhibidores de HIF-1α prolilhidroxilasa.

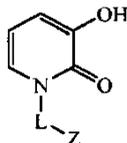
25



47

[0150] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[(2-metoxietilamino)metil]-piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,56 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 6,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,6; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 43,8, 46,2, 46,5, 58,5, 67,2, 106,7, 119,2, 120,2, 123,9, 128,4, 129,7, 130,1, 133,1, 146,8, 147,0, 156,0; EM-ES (M+1) 353,12. EM-HR Calcd. para C₁₆H₂₀N₂O₅S, 352,41. Hallado (M+1) 353,11.

[0151] La Categoría VI de inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



10

en la cual L se selecciona entre CH₂ o SO₂ y Z es fenilo sustituido o sin sustituir. Ejemplos no limitantes de inhibidores según esta categoría se describen en la Tabla VI más adelante.

TABLA VI

Nº	L	Z
F1	CH ₂	2-clorofenilo
F2	CH ₂	3-clorofenilo
F3	CH ₂	4-clorofenilo
F4	CH ₂	2-fluorofenilo
F5	CH ₂	3-fluorofenilo
F6	CH ₂	4-fluorofenilo
F7	CH ₂	2,3-diclorofenilo
F8	CH ₂	2,4-diclorofenilo
F9	CH ₂	2,5-diclorofenilo
F10	CH ₂	2,6-diclorofenilo
F11	CH ₂	3,4-diclorofenilo
F12	CH ₂	3,5-diclorofenilo
F13	CH ₂	2,3-difluorofenilo
F14	CH ₂	2,4-difluorofenilo
F15	CH ₂	2,5-difluorofenilo
F16	CH ₂	2,6-difluorofenilo
F17	CH ₂	3,4-difluorofenilo
F18	CH ₂	3,5-difluorofenilo
F19	CH ₂	2-cianofenilo
F20	CH ₂	3-cianofenilo
F21	CH ₂	4-cianofenilo
F22	SO ₂	2-clorofenilo
F23	SO ₂	3-clorofenilo
F24	SO ₂	4-clorofenilo
F25	SO ₂	2-fluorofenilo
F26	SO ₂	3-fluorofenilo
F27	SO ₂	4-fluorofenilo
F28	SO ₂	2,3-diclorofenilo
F29	SO ₂	2,4-diclorofenilo
F30	SO ₂	2,5-diclorofenilo
F31	SO ₂	2,6-diclorofenilo
F32	SO ₂	3,4-diclorofenilo
F33	SO ₂	3,5-diclorofenilo
F34	SO ₂	2,3-difluorofenilo
F35	SO ₂	2,4-difluorofenilo
F36	SO ₂	2,5-difluorofenilo
F37	SO ₂	2,6-difluorofenilo
F38	SO ₂	3,4-difluorofenilo
F39	SO ₂	3,5-difluorofenilo
F40	SO ₂	2-cianofenilo
F41	SO ₂	3-cianofenilo
F42	SO ₂	4-cianofenilo

15

[0152] Los compuestos englobados dentro de esta categoría pueden prepararse según el Esquema I para Z igual a CH₂ y según el Esquema III para Z igual a SO₂.

Sales farmacéuticamente aceptables

5

[0153] Los inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa descritos pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El formulador puede usar sales farmacéuticamente aceptables proporcionando una forma del inhibidor descrito que es más compatible con la administración prevista del inhibidor a un sujeto o para compatibilidad de la formulación.

10

[0154] Los siguientes son ejemplos de procedimientos de preparación de la sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor descrito, {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

[0155] Una suspensión de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (242 mg, 0,56 mmoles) en MeOH (15 ml) se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una disolución homogénea. El calentamiento se detuvo y se añadió HCl 0,1 N (6,7 ml, 1,2 eq.) mientras que todavía estaba caliente y la disolución se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo amorfo cristalizó en acetona (5 ml). El sólido se recogió por filtración.

[0156] Una suspensión de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (217 mg, 0,5 mmoles) en MeOH (15 ml) se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una disolución homogénea. El calentamiento se detuvo y se añadió ácido metanosulfónico (115,2 mg, 1,2 eq.) mientras que todavía estaba caliente y la disolución se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo amorfo cristalizó en acetona (5 ml). El sólido se recogió por filtración.

25

[0157] La Tabla VII en la presente memoria proporciona a continuación ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables del {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo formado a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos.

Inicio

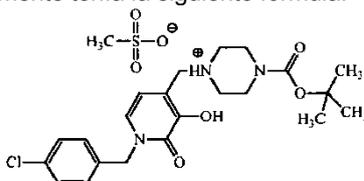
30

TABLA VII

Ácido	Rendimiento	Pureza*	P.F. (°C)	Color
Base libre	-	99,3%	183-184	rosa
HCl	90%	99,7%	185-186	blanco
H ₂ SO ₄	93%	99,7%	175 (dec.)	ligeramente rosa
p-Toluenosulfonilo	74%	99,8%	185-186	blanco
Metanosulfonilo	79%	99,9%	155-157	blanco

* Análisis de HPLC

[0158] El análisis de RMN ¹H se usó para determinar la forma de la sal, por ejemplo, que la sal de mesilato formada en la presente memoria anteriormente tenía la siguiente fórmula:



35

El análisis de RMN ¹H se usó para determinar en qué sitio de la molécula estaba teniendo lugar la formación de sal. Los desplazamientos químicos para los protones en el grupo metileno que unen mediante puente los anillos de piperazina y piridinona se desplazaron de 3,59 ppm en la base libre a 4,31 ppm de la sal. Además, los grupos metileno de la piperazina adyacentes a la amina terciaria se desplazaron de 2,50 ppm a aproximadamente 3,60 ppm. Los desplazamientos químicos para los restantes protones permanecen ampliamente inalterados. Estos datos indican que el nitrógeno de la amina terciaria del anillo de piperazina está protonado en formas de sal. Además, la integración de los protones metilo de la unidad de metanosulfonilo con respecto al compuesto central indica la presencia de un equivalente de ácido.

[0159] El formulador pueden determinar la solubilidad de las sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores descritos mediante cualquier método deseable. Lo siguiente es un ejemplo no limitante de un procedimiento de evaluación de la solubilidad de una sal de un inhibidor descrito. Una suspensión de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazin-1-carboxilato-metanosulfonato de *terc*-butilo (26,6 mg) en agua desionizada destilada (3,0 ml) se sonica durante 20 min con una temperatura del baño de agua inferior a 25 °C. La suspensión se filtra para eliminar cualquier sal insoluble. La disolución de filtrado clara (200 μ l) se diluye con agua desionizada destilada (800 μ l) y se somete a análisis de HPLC. Los siguientes son los resultados para las sales farmacéuticamente aceptables explicadas brevemente en la Tabla VII anterior.

50

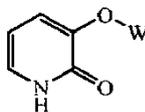
Sal	Solubilidad (mg/ml)	Pureza*
Base libre	~0,001	99,3%
Clorhidrato	5,9	99,7%
Hidrogenosulfonato	13,2	99,7%
p-Toluenosulfonato	2,3	99,8%
Metanosulfonato	16,6	99%

* Análisis de HPLC

[0160] Los siguientes son ejemplos no limitantes de otros ácidos que pueden usarse para formar sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores descritos: acetato, citrato, maleato, succinato, lactato, glicolato y 5 tartrato.

[0161] Adicionalmente, en la presente memoria se desvela un procedimiento de preparación de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos que comprende:

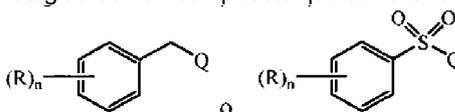
10 a) proteger el resto hidroxilo de hidroxipiridin-2(1H)-ona para preparar una piridona protegida que tiene la fórmula:



en la cual W representa un grupo protector;

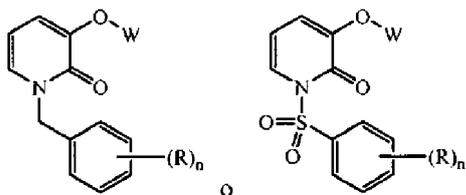
15

b) hacer reaccionar la piridona protegida con un compuesto que tiene la fórmula:



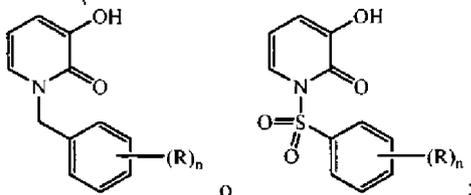
20

en las cuales R representa de 1 a 5 sustituciones de hidrógeno como se define en la presente memoria, el índice n es un número entero de 0 a 5, Q es un grupo saliente, para formar una N-bencilpiridona o N-sulfonilfenilpiridona O-protegida que tiene la fórmula:



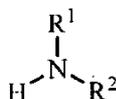
25

c) eliminar el grupo protector de la N-bencilpiridona o N-sulfonilfenilpiridona O-protegida para formar una N-bencilpiridona o N-sulfonilfenilpiridona que tiene la fórmula:

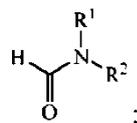


d) hacer reaccionar una amina que tiene la fórmula:

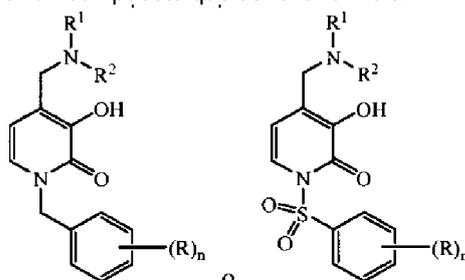
30



en la cual R¹ y R² son como se definen en la presente memoria, con formaldehído para formar una N-formilamina que tiene la fórmula:

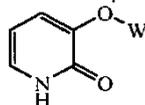


- 5 y e) hacer reaccionar la *N*-formilamina formada en la etapa (d) con la *N*-bencilpiridona o *N*-sulfonilfenilpiridona formada en la etapa (c) para formar un compuesto que tiene la fórmula:



Etapa (a) Preparación de una hidropiridin-2(1H)-ona O-protegida

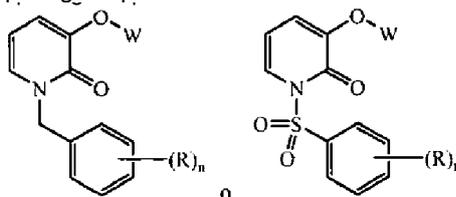
- 10 [0162] La Etapa (a) se refiere a la formación de una hidropiridin-2(1H)-ona O-protegida que tiene la fórmula:



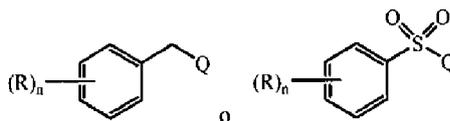
- 15 [0163] W puede ser cualquier grupo protector. Ejemplos no limitantes de grupos protectores incluyen carbamatos, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo y metoxicarbonilo, alquilsilanos, por ejemplo, trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo y similares.

Etapa (b) Preparación de N-bencilhidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida o N-sulfonilfenilhidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida

- 20 [0164] La Etapa (b) se refiere a la formación de una *N*-bencilhidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida o *N*-sulfonilfenilhidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida que tiene la fórmula



- 25 [0165] La hidroxipiridin-2(1H)-ona protegida formada en la Etapa (a) se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula:

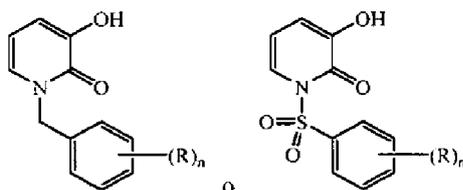


- 30 en las cuales Q es un grupo saliente que puede eliminarse por el nitrógeno del anillo de hidroxipiridin-2(1H)-ona protegida.

Etapa (c) Preparación de N-bencil-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona o N-sulfonilfenil-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona

- 35 [0166] La Etapa (c) se refiere a la formación de una *N*-bencil-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona o *N*-sulfonilfenil-3-

hidroxipiridin-2(1*H*)-ona que tiene la fórmula:

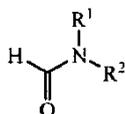


5

[0167] En el cual la *N*-bencilhidroxipiridin-2(1*H*)-ona O-prottegida o *N*-sulfonilfenilhidroxipiridin-2(1*H*)-ona O-prottegida formada en la Etapa (b) se hace reaccionar con uno o más reactivos adecuados para eliminar el grupo protector W de un modo compatible con cualquier sustitución R de hidrógeno en el anillo de fenilo.

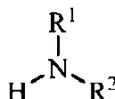
10 Etapa (d) Preparación de una N-formilaminasintona

[0168] La Etapa (d) se refiere a la formación de una *N*-formilaminasintona que tiene la fórmula:



15

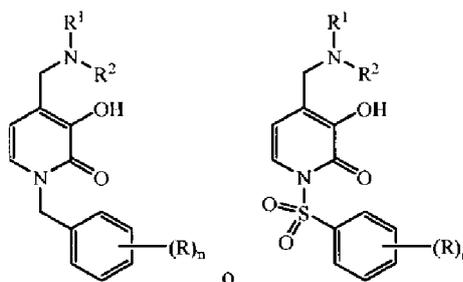
[0169] La *N*-formilamina se forma haciendo reaccionar una amina que tiene la fórmula:



20 con formaldehído o un reactivo que pueda generar formaldehído *in situ*.

Etapa (e) Preparación de los inhibidores de HIF-1α prolilhidroxilasa descritos

[0170] La Etapa (e) se refiere a la formación de los compuestos descritos finales que tienen la fórmula:



25

haciendo reaccionar la *N*-formilamina formada en la Etapa (d) con la *N*-bencil-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona o *N*-sulfonilfenil-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona formada en la Etapa (c).

30 FORMULACIONES

Medicamentos y composiciones farmacéuticas

[0171] La presente divulgación se refiere además a composiciones o formulaciones que son útiles para la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica. Los medicamentos o composiciones farmacéuticas descritos que comprenden los inhibidores de HIF-1α prolilhidroxilasa de proteína humana descritos pueden comprender:

- 40 a) una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1α prolilhidroxilasa según la presente divulgación; y
b) uno o más excipientes.

[0172] Enfermedades o afecciones afectadas por la elevada estabilización de HIF-1 por la inhibición de HIF-1 α prolihidroxilasa incluyen EVP, CAD, insuficiencia cardíaca, isquemia, anemia, cicatrización, actividad antimicrobiana, elevada fagocitosis, actividad anticancerígena y aumento en la eficacia de vacunas.

5 **[0173]** Para los fines de la presente divulgación, el término “excipiente” y “vehículo” se usan indistintamente en toda la descripción de la presente divulgación y dichos términos se definen en la presente memoria como “componentes que se usan en la práctica de la formulación de una composición farmacéutica segura y eficaz”.

10 **[0174]** El formulador entenderá que los excipientes se usan principalmente para servir en la administración de una farmacéutica segura, estable y funcional que sirve no solo como parte del vehículo global para la administración, sino también como un medio para alcanzar la eficaz absorción por el receptor del principio activo. Un excipiente puede cumplir una función tan simple y directa como ser una carga inerte, o un excipiente como se usa en la presente memoria puede ser parte de un sistema de estabilización del pH o recubrimiento para asegurar la administración de los componentes con seguridad al estómago. El formulador también puede aprovecharse del
15 hecho de que los compuestos de la presente divulgación tienen potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas, además de biodisponibilidad oral mejorada.

[0175] Ejemplos no limitantes de composiciones según la presente divulgación incluyen:

20 a) de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg de uno o más inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa de proteína humana según la presente divulgación; y
b) uno o más excipientes.

25 **[0176]** Otro ejemplo según la presente divulgación se refiere a las siguientes composiciones:

a) de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de uno o más inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa de proteína humana según la presente divulgación; y
b) uno o más excipientes.

30 **[0177]** Otro ejemplo según la presente divulgación se refiere a las siguientes composiciones:

a) de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de uno o más inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa de proteína humana según la presente divulgación; y
b) uno o más excipientes.

35 **[0178]** Todavía otro ejemplo de composiciones según la presente divulgación comprende:

40 a) una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa de proteína humana según la presente divulgación; y
b) uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos como se han descrito adicionalmente en la presente memoria.

[0179] Todavía otro ejemplo de composiciones según la presente divulgación comprende:

45 a) una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa de proteína humana según la presente divulgación; y
b) una o más vacunas para el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

50 **[0180]** La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar anemia.

[0181] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar inmunidad celular creciente.

55 **[0182]** La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar cáncer.

60 **[0183]** La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para aumentar la estabilización de HIF-1.

[0184] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar anemia.

[0185] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar enfermedad vascular periférica.

5

[0186] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar heridas.

[0187] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento que es un antimicrobiano.

10

[0188] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar lesiones ateroscleróticas.

15

[0189] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar diabetes.

[0190] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar hipertensión.

20

[0191] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad afectada por el nivel de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y eritropoyetina (EPO).

25

[0192] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno seleccionado entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o de transmisión hemática y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.

30

[0193] La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos en la presente memoria para la preparación de un medicamento para tratar un trastorno seleccionado entre retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer, anemia de células falciformes, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía de la prematuridad, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, enfermedad de Best, miopía, fosetas ópticas, enfermedad de Stargardt, enfermedad de planitis, desprendimiento de retina crónico, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones después de láser, enfermedades asociados a rubeosis, y vitreoretinopatía proliferativa.

35

40

[0194] Las composiciones desveladas y la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa solos, o en combinación con otro fármaco u otro agente terapéutico, entre otros, agente quimioterapéutico o compuesto quimioterapéutico, pueden variar según la vía de administración prevista.

45

[0195] Las preparaciones administradas por vía oral pueden estar en forma de sólidos, líquidos, emulsiones, suspensiones o geles, o en forma unitaria de dosificación, por ejemplo, como comprimidos o cápsulas. Los comprimidos pueden mezclarse en combinación con otros componentes habitualmente usados tales como talco, aceites vegetales, polioles, gomas, gelatina, almidón y otros vehículos. Los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa pueden dispersarse en o combinarse con un vehículo líquido adecuado en disoluciones, suspensiones o emulsiones.

50

[0196] Las composiciones parenterales previstas para inyección, tanto subcutáneamente, intramuscularmente como intravenosamente, pueden prepararse como líquidos o formas sólidas para la disolución en líquido antes de inyección, o como emulsiones. Tales preparaciones son estériles, y los líquidos que van a inyectarse intravenosamente deben ser isotónicos. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, dextrosa, solución salina y glicerol.

55

[0197] La administración de sales farmacéuticamente aceptables de las sustancias en la presente memoria está incluida dentro del alcance de la presente divulgación. Tales sales pueden prepararse a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminoácidos básicos y similares. Para una discusión útil de sales farmacéuticas véase S.M. Berge y col., Journal of

60

Pharmaceutical Sciences 66:1-19 (1977), cuya divulgación se incorpora por este documento por referencia.

[0198] Las sustancias para inyección pueden prepararse en forma de dosificación unitaria en ampollas o en recipientes de múltiples dosis. Los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa o composiciones que comprenden uno o más inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa que van a administrarse pueden estar presentes en formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o preferentemente acuosos. Alternativamente, la sal del inhibidor de HIF-1 α prolihidroxilasa puede estar en forma liofilizada para reconstitución, en el momento de la administración, con un vehículo adecuado, tal como agua libre de pirógenos estéril. Tanto los líquidos como las formas liofilizadas que van a reconstituirse comprenderán agentes, preferentemente tampones, en cantidades necesarias para ajustar adecuadamente el pH de la disolución inyectada. Para cualquier uso parenteral, particularmente si la formulación va a administrarse intravenosamente, la concentración total de solutos debe controlarse para hacer la preparación isotónica, hipotónica o débilmente hipertónica. Se prefieren materiales no iónicos tales como azúcares para ajustar la tonicidad, y se prefiere particularmente sacarosa. Cualquiera de estas formas puede comprender además agentes de formulación adecuados tales como almidón o azúcar, glicerol o solución salina. Las composiciones por dosificación unitaria, tanto si es líquida como sólida, pueden contener del 0,1% al 99% de material de polinucleótido.

Métodos

20 Métodos relacionados con la estabilización de HIF-1

[0199] La erradicación de microorganismos invasores depende inicialmente de los mecanismo inmunitarios innatos que existen previamente en todos los individuos y actúan en el plazo de minutos desde la infección. Los tipos de células fagocíticas, que incluyen macrófagos y neutrófilos, desempeñan una función clave en la inmunidad innata debido a que pueden reconocer, ingerir y destruir muchos patógenos sin la ayuda de una respuesta inmunitaria adaptativa. La eficacia de células mieloides en la defensa innata refleja su capacidad para funcionar en entornos de bajo oxígeno. Mientras que en tejidos sanos la tensión del oxígeno es generalmente 20-70 mm de Hg (es decir, 2,5-9% de oxígeno), se han descrito niveles mucho más bajos (<1% de oxígeno) en heridas y focos de tejido necrótico (Arnold y col., Br J Exp Pathol 68, 569 (1987); Vogelberg & Konig, Clin Investig 71, 466 (1993); Negus y col., Am J Pathol 150, 1723 (1997)). También se ha mostrado (Zinkernagel A. S. y col., "Pharmacologic Augmentation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α with Mimosine Boosts the Bactericidal Capacity of Phagocytes" J. Infectious Diseases (2008):197: 214-217) que el agonista de HIF-1 α mimosina puede reforzar la capacidad de fagocitos humanos y sangre completa para destruir al principal patógeno *Staphylococcus aureus* en un modo dependiente de la dosis y reducir el tamaño de la lesión en un modelo murino de infección de la piel por *S. aureus*.

[0200] Los macrófagos son una población de células efectoras que participan en respuestas inmunitarias. Su función en la inmunidad natural incluye mediación de la fagocitosis, además de liberación de citocinas y mediadores citotóxicos. También facilitan el desarrollo de inmunidad adquirida mediante la presentación de antígenos y liberación de citocinas inmunomoduladoras. Aunque los macrófagos son efectores inmunitarios, también son susceptibles a infección por agentes tales como bacterias, protozoos, parásitos y virus (The Macrophage, C. E. Lewis & J.O'D. McGee. eds., IRL Press at Oxford University Press, Nueva York, N.Y., 1992). Los virus que pueden infectar macrófagos incluyen varios virus de ARN tales como virus del sarampión (VS) (por ejemplo, Joseph y col., J. Virol. 16, 1638-1649, 1975), virus respiratorio sincitial (VRS) (Midulla y col., Am. Rev. Respir. Dis. 140, 771-777, 1989) y virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) (Meltzer y Gendelman, en Macrophage Biology and Activation, S. W. Russell y S. Gordon, eds., Springer-Verlag, Nueva York, N.Y., pág. 239-263 (1992: Potts y col., Virology 175, 465-476, 1990).

[0201] En la presente memoria se desvela un método de aumento de la estabilización de HIF-1 en una célula, que comprende poner en contacto una célula *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo* con una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos.

[0202] En la presente memoria también se describen métodos de aumento de la respuesta inmunitaria celular de un ser humano o mamífero en necesidad de inmunidad celular elevada, que comprende administrar a un ser humano o mamífero en necesidad una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos.

[0203] Adicionalmente, en la presente memoria se describen métodos de aumento de la respuesta inmunitaria celular de un ser humano o mamífero diagnosticado con una afección médica que produce una disminución de la inmunidad celular, que comprende administrar a un ser humano o mamífero en necesidad una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos.

[0204] Todavía más, en la presente memoria se describen métodos de aumento de la respuesta inmunitaria celular de un ser humano o mamífero diagnosticado con una afección médica que produce una disminución de la inmunidad celular, que comprende administrar a un ser humano o mamífero en necesidad una cantidad eficaz de

uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos.

[0205] Incluso adicionalmente, en la presente memoria se describen métodos de aumento de la respuesta inmunitaria celular de un ser humano o mamífero que tiene una afección médica que produce una disminución de la
5 inmunidad celular, que comprende administrar a un ser humano o mamífero en necesidad una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos.

[0206] Como tal, el uno o más inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa y cualquier compuesto co-administrado
10 pueden administrarse o ponerse en contacto con una célula tópicamente, bucalmente, por vía oral, intradérmicamente, subcutáneamente, mucosamente en el ojo, vagina, recto y nariz, intravenosamente e intramuscularmente

Métodos relacionados con el tratamiento de cáncer

[0207] Como se usa en la presente memoria, cáncer se define en la presente memoria como “un crecimiento
15 anormal de células que tienden a proliferar de una forma no controlada y, en algunos casos, a metastatizar”. Como tales, tanto cánceres metastásicos como no metastásicos pueden tratarse por los métodos descritos.

[0208] Se describen métodos de tratamiento de cáncer en un ser humano o mamífero, que comprenden
20 administrar a un ser humano o mamífero con un cáncer una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos.

[0209] En la presente memoria también se describen métodos de tratamiento de un ser humano o mamífero
25 diagnosticado con cáncer, co-administrando a un ser humano o mamífero uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos junto con uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos.

[0210] Los siguientes son ejemplos no limitantes de cánceres malignos y no malignos. Leucemia linfoblástica
aguda; leucemia mieloide aguda; carcinoma adrenocortical; carcinoma adrenocortical, infantil; cáncer de apéndice;
carcinoma de células basales; cáncer de las vías biliares, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de huesos;
30 osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno; glioma del tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, adulto; tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, tumor teratoide/rabdoide atípico del sistema nervioso central, infantil; tumores embrionarios del sistema nervioso central; astrocitoma cerebeloso; astrocitoma cerebral/glioma maligno; craneofaringioma; ependimoblastoma; ependimoma; meduloblastoma; meduloepitelioma; tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales
35 y pineoblastoma; ruta visual y glioma hipotalámico; tumores del cerebro y la médula espinal; cáncer de mama; tumores bronquiales; linfoma de Burkitt; tumor carcinoide; tumor carcinoide, gastrointestinal; tumor teratoide/rabdoide atípico del sistema nervioso central; tumores embrionarios del sistema nervioso central; linfoma del sistema nervioso central; astrocitoma cerebeloso; astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; cáncer de cuello uterino; cordoma, infantil; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; cáncer de
40 colon; cáncer colorrectal; craneofaringioma; linfoma de linfocitos T cutáneos; cáncer esofágico; familia de Ewing de tumores; tumores extragonadales de células germinales; cáncer de las vías biliares extrahepático; cáncer ocular, melanoma intraocular; cáncer ocular, retinoblastoma; cáncer de la vesícula biliar; cáncer gástrico (estómago); tumor carcinoide gastrointestinal; tumor del estroma gastrointestinal (GIST); tumor de células germinales, extracraneal; tumor de células germinales, extragonadal; tumor de células germinales, ovario; tumor trofoblástico gestacional;
45 glioma; glioma, tronco encefálico infantil; glioma, astrocitoma cerebral infantil; glioma, ruta visual infantil e hipotalámica; leucemia de células pilosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hígado); histiocitosis, célula de Langerhans; linfoma de Hodgkin; cáncer hipofaríngeo; glioma hipotalámico y de la ruta visual; melanoma intraocular; tumores de células de islote; cáncer de riñón (células renales); histiocitosis de células de Langerhans; cáncer laríngeo; leucemia, linfoblástica aguda; leucemia, mieloide aguda; leucemia, linfocítica crónica; leucemia, mielógena crónica; leucemia, célula pilosa; cáncer de labio y boca; cáncer de hígado; cáncer de pulmón, célula no
50 pequeña; cáncer de pulmón, célula pequeña; linfoma, relacionado con el SIDA; linfoma, Burkitt; linfoma, linfocito T cutáneo; linfoma, Hodgkin; linfoma, no Hodgkin; linfoma, sistema nervioso central primario; macroglobulinemia, Waldenström; histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma; meduloblastoma; melanoma; melanoma, intraocular (ojo); carcinoma de células de Merkel; mesotelioma; cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor
55 primario oculto; cáncer de boca; síndrome de neoplasia endocrina múltiple, (infantil); mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoide; síndromes mielodisplásicos; enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas; leucemia mielógena, crónica; leucemia mieloide, aguda del adulto; leucemia mieloide, aguda infantil; mieloma, múltiple; trastornos mieloproliferativos, crónicos; cáncer de las fosas nasales y los senos paranasales; cáncer nasofaríngeo; neuroblastoma; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer bucal;
60 cáncer de boca; cáncer orofaríngeo; osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer de ovario; cáncer del epitelio del ovario; tumor de células germinales del ovario; tumor de ovario de bajo potencial maligno; cáncer pancreático; cáncer pancreático, tumores de células de islote; papilomatosis; cáncer paratiroideo; cáncer de pene; cáncer faríngeo; feocromocitoma; tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia; pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; tumor hipofisario; neoplasia de células

plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; linfoma primario del sistema nervioso central; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer de células renales (riñón); pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición; carcinoma del tracto respiratorio que implica el gen *nut* sobre el cromosoma 15; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma; cáncer de las glándulas salivales; sarcoma, familia de Ewing de tumores; sarcoma, Kaposi; sarcoma, tejido blando; 5 sarcoma, uterino; síndrome de Sézary; cáncer de piel (no melanoma); cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, célula de Merkel; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer del intestino delgado; sarcoma de tejidos blandos; carcinoma de células escamosas, cáncer escamoso de cuello con tumor primario oculto, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; linfoma de linfocitos T, cutáneo; cáncer testicular; cáncer de garganta; timoma y carcinoma tímico; cáncer tiroideo; cáncer de células de transición de la 10 pelvis renal y uréter; tumor trofoblástico, gestacional; cáncer uretral; cáncer uterino, endometrial; sarcoma uterino; cáncer vaginal; cáncer vulvar; macroglobulinemia de Waldenström; y tumor de Wilms.

[0211] Adicionalmente, en la presente memoria se describen métodos de tratamiento de cáncer en un ser humano o mamífero que comprenden co-administrar a un ser humano o mamífero, junto con uno o más agentes 15 quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos, uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos.

[0212] En la presente memoria también se describen métodos de tratamiento de un ser humano o mamífero diagnosticado con cáncer, co-administrando a un ser humano o mamífero, junto con uno o más agentes 20 quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos, uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos.

[0213] Un “agente quimioterapéutico” o “compuesto quimioterapéutico” es un compuesto químico útil en el tratamiento de cáncer. Los antineoplásicos quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con los 25 inhibidores de HIF-1 α descritos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores mitóticos (alcaloides de la vinca). Éstos incluyen vincristina, vinblastina, vindesina y Navelbine™ (vinorelbina, 5'-noranhidroblastina). En todavía otras realizaciones, los antineoplásicos quimioterapéuticos incluyen inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina. Como se usa en la presente memoria, los “compuestos de camptotecina” incluyen Camptosar™ (HCl de irinotecan), Hycamtin™ (HCl de topotecan) y otros compuestos derivados de la camptotecina y 30 sus análogos. Otra categoría de antineoplásicos quimioterapéuticos que pueden usarse en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria son derivados de podofilotoxina tales como etopósido, tenipósido y mitopozida. La presente divulgación engloba adicionalmente otros antineoplásicos quimioterapéuticos conocidos como agentes alquilantes, que alquilan el material genético en células tumorales. Éstos incluyen sin limitación cisplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, trimetilentiofosforamida, carmustina, busulfano, clorambucilo, 35 belustina, mostaza de uracilo, clornafazina y dacarbazina. La divulgación engloba antimetabolitos como agentes quimioterapéuticos. Ejemplos de estos tipos de agentes incluyen citosina arabinósido, fluorouracilo, metrotrexato, mercaptopurina, azatioprina y procarbazona. Una categoría adicional de antineoplásicos quimioterapéuticos que puede usarse en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria incluye antibióticos. Ejemplos incluyen sin limitación doxorubicina, bleomicina, dactinomomicina, daunorubicina, mitramicina, mitomicina, mitomicina C 40 y daunomicina. Hay numerosas formulaciones liposómicas comercialmente disponibles para estos compuestos. La presente divulgación engloba adicionalmente otros antineoplásicos quimioterapéuticos que incluyen sin limitación anticuerpos antitumorales, dacarbazina, azacitidina, amsacrina, melfalan, ifosfamida y mitoxantrona.

[0214] Los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa descritos en la presente memoria pueden administrarse en 45 combinación con otros agentes antitumorales, que incluyen agentes citotóxicos/antineoplásicos y agentes antiangiogénicos. Agentes citotóxicos/antineoplásicos se definen como agentes que atacan y destruyen células cancerosas. Algunos agentes citotóxicos/antineoplásicos son agentes alquilantes, que alquilan el material genético en células tumorales, por ejemplo, cisplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, trimetilentiofosforamida, carmustina, busulfano, clorambucilo, belustina, mostaza de uracilo, clornafazina y dacarbazina. Otros agentes 50 citotóxicos/antineoplásicos son antimetabolitos para células tumorales, por ejemplo, citosina arabinósido, fluorouracilo, metrotrexato, mercaptopurina, azatioprina y procarbazona. Otros agentes citotóxicos/antineoplásicos son antibióticos, por ejemplo, doxorubicina, bleomicina, dactinomomicina, daunorubicina, mitramicina, mitomicina, mitomicina C y daunomicina. Hay numerosas formulaciones liposómicas comercialmente disponibles para estos compuestos. Todavía otros agentes citotóxicos/antineoplásicos son inhibidores mitóticos (alcaloides de la vinca). 55 Éstos incluyen vincristina, vinblastina y etopósido. Diversos agentes citotóxicos/antineoplásicos incluyen taxol y sus derivados, L-asparaginasa, anticuerpos antitumorales, dacarbazina, azacitidina, amsacrina, melfalan, VM-26, ifosfamida, mitoxantrona y vindesina.

[0215] Los agentes antiangiogénicos son muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Agentes 60 antiangiogénicos adecuados para su uso en los métodos y composiciones descritos incluyen anticuerpos anti-VEGF, que incluyen anticuerpos humanizados y quiméricos, aptámeros anti-VEGF y oligonucleótidos antisentido. Otros inhibidores de la angiogénesis conocidos incluyen angiostatina, endostatina, interferones, interleucina 1 (incluyendo α y β), interleucina 12, ácido retinoico e inhibidores de tejido de metaloproteinasas-1 y -2. (TIMP-1 y -2). También pueden usarse moléculas pequeñas, que incluyen topoisomerasas tales como razoxano, un inhibidor de la

topoisomerasa II con actividad antiangiogénica.

[0216] Otros antineoplásicos que pueden usarse en combinación con los inhibidores de HIF-1 α descritos incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; 5
altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicona; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; 10
dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; 15
fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iroplatin; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; 20
maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalicina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; 25
porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporquina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; 30
trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina. Otros fármacos antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; 35
adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de los genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; 40
asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; beta-clamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; IL-2 del virus de la viruela del canario; 45
capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasas (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de 50
citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diacuona; didemnina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; 55
etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texaflirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos 60
inmunoestimulantes; inhibidor de los receptores del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia, interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido 65
disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina;

losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogarilo; merbarona; meterilina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario de emparejamiento incorrecto; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina;

5 mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+estreptocinasa de pared celular de miobacteria; mopidamol; inhibidor de los genes de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en multisupresor tumoral 1; antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina;

10 nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; 06-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palaumina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; paceliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida, alcohol perilílico; fenacinomicina; acetato de fenilo;

15 inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de los activadores del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína cinasa C, inhibidores de proteína cinasa

20 C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpuras; pirazoloacridina; conjugado de polioxielileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina;

25 inhibidor 1 derivado de senesceno; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígenos monocatenaria; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico, solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermine; ácido esparfósico; espicarnicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastina 1; escualamina; inhibidor de citoblastos; inhibidores de la división de citoblastos; estipiámidica; inhibidores de estromelisinina; sulfinosina; antagonista de los péptidos intestinales

30 vasoactivos superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; tamoxifen metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptores de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; factor de citoblastos

35 totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasas; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital, antagonistas de receptores de urocinasa; vapreotida; variolina B; sistema vectorial, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb y zinostatina estimalámero. En una realización, el fármaco antineoplásico es 5-

40 fluorouracilo, taxol o leucovorina.

Métodos relacionados con el tratamiento de afecciones que implican microorganismos

[0217] Se desvela un método de tratamiento profiláctico de un ser humano o un mamífero contra infección por un

45 microorganismo, que comprende administrar a un ser humano o mamífero una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de H1F-1 α prolilhidroxilasa descritos.

[0218] Adicionalmente se desvela un método de disminución de la virulencia de un microorganismo cuando un ser humano o un mamífero se infecta con un microorganismo, que comprende administrar a un ser humano o mamífero

50 una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos.

[0219] Todavía más, se desvela un método de tratamiento de una infección en un ser humano o mamífero producida por un microorganismo, que comprende administrar a un ser humano o mamífero una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos.

55

[0220] Incluso adicionalmente se desvela un método de tratamiento de un ser humano o mamífero diagnosticado con una infección producida por un microorganismo, que comprende administrar a un ser humano o mamífero una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos.

60 [0221] También se desvela un método de prevención de la transmisión de una enfermedad producida por un microorganismo de un ser humano o mamífero a un ser humano o mamífero, que comprende administrar a un ser humano o mamífero una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos.

[0222] Todavía aún más, se desvela un método de prevención de la infección de un ser humano o un mamífero

durante un procedimiento quirúrgico, que comprende administrar a un ser humano o mamífero una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa descritos.

5 [0223] El microorganismo puede ser cualquier microorganismo benigno o virulento, por ejemplo, bacterias, virus, levaduras, hongos o parásitos. Los siguientes son ejemplos no limitantes de microorganismos que pueden afectarse por los inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa descritos. Por el término “afectado” se indica que la virulencia del microorganismo se reduce, disminuye o elimina. La causa de la reducción, disminución o eliminación de la virulencia puede ser de la estabilización de HIF-1 y/o del aumento del nivel de fagocitosis debido a la administración de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa descritos.

10

[0224] *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Aeromonas hydrophilia*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus halodurans*, *Bacillus subtilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovalus*, grupo de homología de *Bacteroides 3452A*, *Bacteroides splanchnicus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Branhamella catarrhalis*, *Brucella melitensis*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Caulobacter crescentus*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium glutamicum*, *Corynebacterium ulcerans*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter aerogenes*, *Erwinia chrysanthemi*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Fruncisella tularensis*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Kluyvera cryocrescens*, *Legionella pneumophila*, *Listeria innocua*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria welshimeri*, *Methanosarcina acetivorans*, *Methanosarcina mazei*, *Morganella morganii*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mesorhizobium loti*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Ralstonia solanacearum*, *Salmonella enterica subsp. enteritidis*, *Salmonella enterica subsp. paratyphi*, *Salmonella enterica subsp. typhimurium*, *Salmonella enterica subsp. typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Sinorhizobium meliloti*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus criceti*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus intermedius*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus saccharolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus sciuri*, *Streptomyces avermitilis*, *Streptomyces coelicolor*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Sulfoballobus soffiataricus*, *Thermotoga maritima*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Yogesella indigofera*, *Xanthomonas axonopodis*, *Xanthomonas campestris*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia intermedia*, *Yersinia pestis* y *Yersinia pseudotuberculosis*.

Métodos relacionados con la vacunación o inoculación

40 [0225] En la presente memoria se describen métodos de potenciamiento de la eficacia de una vacuna, que comprenden co-administrar a un ser humano o mamífero una vacuna en combinación con uno o más inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa.

45 [0226] Ejemplos no limitantes de vacunas son aquellas para estimular anticuerpos contra hepatitis, gripe, sarampión, rubeola, tétanos, poliomielitis, rabia y similares.

[0227] Por tanto, los métodos descritos incluyen administrar, o en el caso de poner en contacto células *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*, el uno o más inhibidores de HIF-1 α prolihdroxilasa y cualquier compuesto co-administrado tópicamente, bucalmente, por vía oral, intradérmicamente, subcutáneamente, mucosamente en el ojo, vagina, recto
50 y nariz, intravenosamente e intramuscularmente.

Procedimientos

Ensayo de actividad de EGLN-1

55

[0228] La actividad enzimática de EGLN-1 (o EGLN-3) se determina usando espectrometría de masas (EM de tiempo de vuelo e ionización por desorción láser asistida por matriz), EM TOF-MALDI. Se prepara EGLN-1-179/426 humana recombinante como se ha descrito anteriormente y en los datos complementarios. La EGLN-3 humana recombinante de longitud completa se prepara de un modo similar; sin embargo, es necesario usar la fusión His-MBP-TVMV-EGLN-3 para el ensayo debido a la inestabilidad de la proteína escindida. Para ambas enzimas, como
60 sustrato se usa el péptido HIF-1 α correspondiente a los residuos 556-574. La reacción se realiza en un volumen total de 50 μ l que contiene TrisCl (5 mM, pH 7,5), ascorbato (120 μ M), 2-oxoglutarato (3,2 μ M), HIF-1 α (8,6 μ M) y albúmina de suero bovino (0,01%). La cantidad de enzima predeterminada para hidroxilar el 20% del sustrato en 20 minutos se añade para empezar la reacción. Cuando se usan inhibidores, los compuestos se preparan en sulfóxido

de dimetilo a una concentración de ensayo final de 10 veces. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene transfiriendo 10 µl de mezcla de reacción a 50 µl de una disolución de matriz de espectrometría de masas (ácido α -ciano-4-hidroxicinámico, 5 mg/ml en 50% de acetonitrilo/0,1% de TFA, NH_4PO_4 5 mM). Se aplican en manchas dos microlitos de la mezcla sobre una placa diana de EM TOF-MALDI para análisis con un analizador de EM TOF-MALDI 4700 Proteomics de Applied Biosystems (Foster City, CA) equipado con un láser de Nd:YAG (355 nm, ancho de pulsos de 3 ns, tasa de repetición de 200 Hz). El producto de péptido hidroxilado se identifica a partir del sustrato por el aumento de 16 Da. Los datos definidos como porcentaje de la conversión del sustrato en el producto se analizan en GraphPad Prism 4 para calcular valores de CI_{50} .

10 **Ensayo de ELISA de VEGF**

[0229] Células HEK293 se siembran en placas recubiertas con poli-lisina de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo en DMEM (10% de SBF, 1% de NEAA, 0,1% de glutamina). Tras la incubación durante la noche, las células se lavan con 100 µl de Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA) para eliminar el suero. El compuesto en DMSO se diluye seriadamente (empezando con 100 µM) en Opti-MEM y se añade a las células. El medio acondicionado se analiza para VEGF con un kit de inmunoensayo de VEGF humano Quantikine (R&D Systems, Mineápolis, MN). Las mediciones de la densidad óptica a 450 nm se registran usando Spectra Max 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los datos definidos como % de estimulación de DFO se usan para calcular valores de CE_{50} con el software GraphPad Prism 4 (San Diego, CA).

20 **Estudio de las extremidades traseras isquémicas de ratón**

[0230] Todo el trabajo con animales se realiza según la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy of Sciences; Copyright ©1996). En estos experimentos se usaron ratones C57B1/6 macho de 9-10 semanas de edad de Charles River Laboratory (Portage, MI). Los ratones se dosifican por vía oral con vehículo (tampón carbonato acuoso, 50 mM; pH 9,0) o con el compuesto que va a probarse en vehículo a 50 mg/kg o 100 mg/kg. Los animales se dosifican tres veces: día 1 a 8 AM y 5 PM, y en el día 2 a 8 AM. Una hora después de la primera dosis se realiza la ligación arterial unilateral bajo anestesia usando isoflurano. La arteria femoral se liga proximal al origen de la arteria poplítea. La extremidad contralateral se somete a un procedimiento quirúrgico de referencia. La ligación se realiza en un modo alterno entre las extremidades traseras derecha e izquierda. Dos horas después de la dosificación a 8 AM en el día 2, la sangre se obtiene por punción ventricular mientras que los ratones se anestesian con isoflurano. Las muestras de suero para análisis de EPO se obtienen usando tubos de separación de suero de coágulo en gel. Se recogen corazón, hígado y músculos gastrocnemios, se congelan criogénicamente en líquido nitrógeno y se guardan a -80°C hasta que se usen.

35 **Ensayo de EPO en suero de ratón**

[0231] La EPO en suero de ratón se detecta usando el kit de ELISA Mouse Quantikine Erythropoietin de R&D Systems según instrucciones del fabricante.

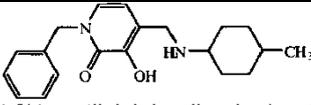
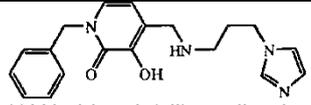
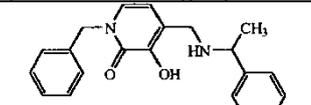
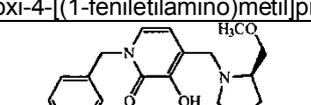
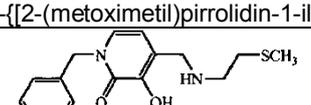
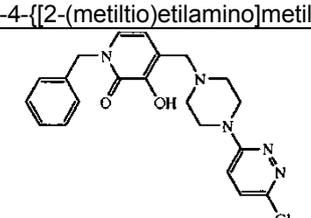
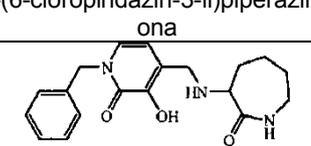
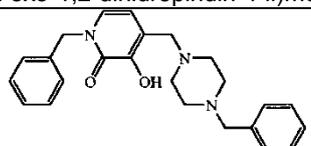
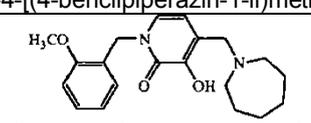
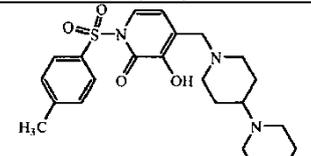
40 **Análisis de transferencia Western de HIF de tejido de ratón**

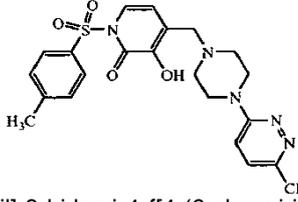
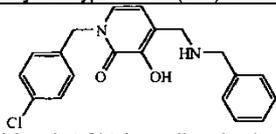
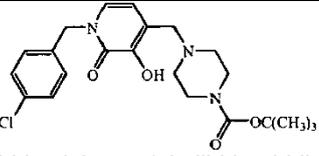
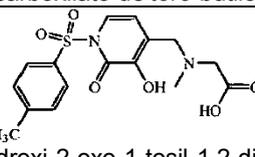
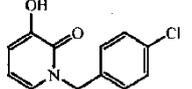
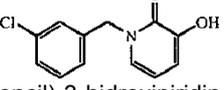
[0232] Tejidos de ratones guardados a -80°C se espolvorean con mortero y pistilo enfriado con nitrógeno líquido. Los extractos nucleares se preparan usando un kit NE-PER (Pierce Biotechnology). Para la inmunoprecipitación, el extracto nuclear se añade a anticuerpo monoclonal para HIF-1 α (Novus, Littleton, CO) a una relación de tejido con respecto a anticuerpo de 200:1. La suspensión se incuba en un tubo de microcentrifuga cónico durante 4 horas a 4 $^\circ\text{C}$. Entonces se añaden al tubo perlas de agarosa acopladas a proteína A/G (40 µl de una suspensión al 50%). Tras caer durante la noche a 4 $^\circ\text{C}$, las perlas se lavan 3 veces con solución salina tamponada con fosfato fría en hielo. Entonces, las perlas se preparan para SDS-PAGE con 40 µl de tampón de muestra Laemmli. Las proteínas separadas en SDS-PAGE se transfieren sobre hojas de nitrocelulosa con el sistema de módulo de transferencia XCell-II (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las transferencias se bloquean con 5% de BSA antes de la incubación con un anticuerpo de conejo para HIF-1 α a una disolución 1:100 (Novus). Entonces, las transferencias se lavan con tampón solución salina tamponada con Tris/Tween-20 y se incuban con anticuerpo secundario de cabra anti-conejo conjugado con peroxidasa de rábano picante (Pierce, Rockford, IL). Las transferencias se revelan con el reactivo ECL (Amersham, Piscataway, NJ). Las imágenes de las transferencias se capturan con un escáner Epson Expression 1600.

[0233] La siguiente Tabla VIII proporciona ejemplos no limitantes de la respuesta *in vivo* para compuestos según la presente divulgación, por ejemplo, inhibición de HIFPH2 (EGLN1) y estimulación de VEGF.

60

TABLA VIII

Nº	Compuesto	Cl ₅₀ de HIFPH2 (µM)	Cl ₅₀ de VEGF (µM)
C17	 1-bencil-3-hidroxi-4-[(4-metilciclohexilamino)metil]piridin-2(1H)-ona	11	27,4
C35	 1-bencil-3-hidroxi-4-[[3-(1H-imidazol-1-il)propilamino]metil]piridin-2(1H)-ona	12	42,5
C14	 1-bencil-3-hidroxi-4-[(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona	12	20,6
B5	 (R)-1-bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona	9	53
C33	 1-bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metiltio)etilamino]metil]piridin-2(1H)-ona	16	53
B14	 1-bencil-3-hidroxi-4-[[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona	11	78
C19	 3-[(1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilamino]azepan-2-ona	12	62,9
B9	 1-bencil-3-hidroxi-4-[[4-bencilpiperazin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona	17	12,6
A18	 1-(2-metoxibencil)-3-hidroxi-4-(azepan-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona	18	29,2
D10	 1-[(4-metilfenil)sulfonil]-3-hidroxi-4-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)piridin-2(1H)-ona	4,4	27

Nº	Compuesto	Cl ₅₀ de HIFPH2 (µM)	Cl ₅₀ de VEGF (µM)
D14	 1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-hidroxi-4-[[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona	12	19
C1	 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-4-[(4-bencilamino)metil]piridin-2(1H)-ona	12	42
A41	 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	14	16,6
E33	 ácido 2-[[[(3-hidroxi-2-oxo-1-tosil-1,2-dihidropiridin-4-il)metil](metil)amino]acético	21	2,1
F3	 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2(1H)-ona	1,2	7,4
F2	 1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2(1H)-ona	5	>100

[0234] El compuesto F2 se probó adicionalmente en el ensayo de EPO en suero de ratón descrito anteriormente en la presente memoria y se encontró que tenía una CE₅₀ de EPO = 14 µM.

5 Actividad de neutrófilos potenciada

[0235] Un aspecto de la divulgación se refiere al aumento de la actividad de neutrófilos y al aumento de la vida de neutrófilo que pueden proporcionar los compuestos descritos. Lo siguiente proporciona métodos y ejemplos de fagocitosis elevada por los compuestos descritos. En los ejemplos más adelante, la cepa de células Newman de *Staphylococcus aureus* es ATCC nº 25904 y la cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es ATCC nº 33591, y la línea celular U937 es ATCC nº CRL-1593.2. Las células HaCaT se generaron mediante el procedimiento de Boukamp P y col., "Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line". J Cell Biol. (1988) Mar;106(3):761-71.

- 15 **[0236]** Para ensayos bacterianos, *S. Aureus* (ATCC 33591) puede cultivarse en caldo Todd-Hewitt (THB) a fase logarítmica (DO₆₀₀ de 0,4 o ~5 x 10⁷ ufc/ml) y luego sedimentarse, lavarse y resuspenderse en medio de cultivo de tejido PBS o RPMI 1640 a la concentración deseada. Puede usarse sangre venosa de voluntarios sanos para el aislamiento de sangre completa y neutrófilos. Los neutrófilos pueden purificarse usando el kit PolyMorphPrep (Axis Shield) según instrucciones del fabricante. La línea celular monocítica humana U937 puede propagarse en RPMI 1640 más 10% de suero bovino fetal, 1 mmol/l de NaPyr, 10 mmol/l de HEPES y glucosa. La sangre completa o las células fagocíticas pueden preincubarse con mimosina (Sigma-Aldrich) (0-500 µmol/l) durante 2-4 horas, luego exponerse a *S. Aureus* (tanto 10⁵ ufc en 100 µl añadidos a 300 µl de sangre completa como a una MOI de 1 bacteria/célula para fagocitos aislados). Luego se siembran alícuotas sobre agar con THB después de 30 (sangre completa y neutrófilos) o 60 (monocitos U937) min para la enumeración de unidades formadoras de colonias de *S.*

Aureus supervivientes.

EJEMPLO 5

5 [0237] Neutrófilos humanos aislados se preincubaron durante 1 hora a 37 °C con un control que consistía en sulfóxido de dimetilo (DMSO), 50 µM y 200 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Entonces se añadió *Staphylococcus aureus* (cepa Newman) a los neutrófilos a una MOI de aproximadamente 0,1 (1 bacteria por cada 10 neutrófilos). Se toman muestras a 60 y 90 minutos en las cuales los neutrófilos se lisaron con agua, y las bacterias

10

[0238] La **Figura 2** representa la eficacia de un compuesto descrito en la Tabla VIII en proporcionar destrucción potenciada de *S. aureus* (cepa Newman) a concentraciones de 50 µM y 200 µM frente a control. Como puede apreciarse en la **Figura 2**, 90 minutos después de la infección, aproximadamente la mitad de las unidades formadoras de colonias están ausentes a una concentración de 200 µM.

15

EJEMPLO 6

[0239] Células de la línea celular monocítica humana U937 se preincubaron durante 2 horas a 37 °C bajo una atmósfera de 5% de CO₂ con un control que consistía en DMSO y 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Entonces se añadió *Staphylococcus aureus* (cepa Newman virulenta) a las células a una MOI de aproximadamente 1 (1 bacteria por cada 1 célula). Se extraen muestras 30, 60, 90 y 120 minutos después de la infección. Las células U937 se lisaron con Triton™, y la cantidad de bacterias restantes se enumeraron sobre placas de agar con THB.

[0240] Como se representa en la **Figura 3**, el inhibidor de 4-prolilhidroxilasa, un compuesto descrito en la Tabla VIII, es eficaz en destruir *S. aureus* cuando se compara con un control (DMSO). A los 120 minutos, un compuesto descrito en la Tabla VIII produce una destrucción del 84% de la cepa Newman de *S. aureus* cuando las células monocíticas se tratan con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII, así que muestran elevada fagocitosis debido a la ampliada vida de los neutrófilos.

EJEMPLO 7

[0241] Dos muestras de células de la línea celular monocítica humana U937 se pretrataron con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Una muestra se preincubó durante 1 hora y la otra muestra se preincubó durante 2 horas, ambas a 37 °C bajo una atmósfera de 5% de CO₂. Entonces se añadió *S. aureus* (cepa Newman virulenta) a las células a una MOI de aproximadamente 1-2 (1-2 bacterias por cada 1 célula). Se tomaron alícuotas de células de cada muestra 30, 60, 90 y 120 minutos después de la infección, las células U937 se lisaron inmediatamente con Triton™ y el total de bacterias restantes se enumeró sobre placas de agar con THB.

[0242] Como se representa en la **Figura 4**, células monocíticas U937 pretratadas con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII durante 1 hora (barras negras) casi no tuvieron unidades formadoras de colonias presentes 120 minutos después de la infección, mientras que las células pretratadas dos horas antes de la infección tuvieron aproximadamente el 15% de unidades formadoras de colonias presentes con respecto a las células que no se trataron. Además, la **Figura 4** indica que en el plazo de 1 hora después de que las células monocíticas U937 se hubieran expuesto a *S. aureus* (cepa Newman), el número de unidades formadoras de colonias presentes fue significativamente reducido con respecto a células que no recibieron inhibidor de HIF-1α.

EJEMPLO 8

[0243] Dos muestras de células de la línea celular monocítica humana U937 se pretrataron con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII durante 1 a 37 °C bajo una atmósfera de 5% de CO₂. Se añadió *S. aureus* (cepa Newman) a una muestra y a la otra se añadió *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). Ambas bacterias se añadieron a una MOI de aproximadamente 2-3 (2-3 bacterias por cada 1 célula). Se tomaron alícuotas de células de cada muestra 30, 60, 90 y 120 minutos después de la infección. Las células U937 se lisaron inmediatamente con Triton™, y el total de bacterias restantes se enumeraron sobre placas de agar con THB.

55

[0244] Como se representa en la **Figura 5**, 120 minutos después de la infección, las células infectadas con MRSA solo tuvieron el 25% del porcentaje promedio de unidades formadoras de colonias presentes cuando se comparó con el control como se representa por las barras negras. También representado en la **Figura 5**, 60 minutos después de la infección, la cepa Newman de *S. aureus* solo tuvo aproximadamente el 12% del porcentaje promedio de unidades formadoras de colonias presentes cuando se comparó con el control, y casi ninguna unidad formadora de colonia presente 120 minutos después de la infección como se representa por las barras rayadas.

EJEMPLO 9

65 [0245] Dos muestras de células de la línea celular monocítica humana U937 tratadas con 10 µM de un compuesto

descrito en la Tabla VIII se infectaron con tanto *S. aureus* (cepa Newman) como *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA). Ambas bacterias se añadieron a una MOI de aproximadamente 2-3 (2-3 bacterias por cada 1 célula). Se tomaron alícuotas de células de cada muestra 30, 60, 90 y 120 minutos después de la infección. Las células U937 se lisaron inmediatamente con Triton™, y las bacterias restantes totales se enumeraron sobre placas de agar con THB.

[0246] Como se representa en la **Figura 6**, incluso sin pretratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII, 60 minutos después de la infección, la cepa Newman de *S. aureus* solo tuvo el 25% del porcentaje promedio de unidades formadoras de colonias presentes cuando se comparó con el control como se representa por las barras negras. La cepa MRSA se redujo a menos de aproximadamente el 40% del porcentaje promedio de unidades formadoras de colonias presentes cuando se comparó con control como se representa por las barras rayadas.

EJEMPLO 10

[0247] Tres muestras de células de la línea celular monocítica humana U937 se trataron con mimosina 100 µM, 2 µg/ml de vancomicina o 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Cada muestra se infectó con tanto *S. aureus* (cepa Newman) como *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA). Ambas bacterias se añadieron a una MOI de aproximadamente 2-3 (2-3 bacterias por cada 1 célula). 120 minutos después de la infección se extrajeron alícuotas de las seis muestras y las células U937 se lisaron inmediatamente con Triton™, y las bacterias restantes totales se enumeraron sobre placas de agar con THB.

[0248] Como se representa en la **Figura 7**, 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII potenció la destrucción de ambas cepas bacterianas, es decir, Newman de *S. aureus* (barras rayadas) o MRSA (barras negras), cuando se comparó con células tratadas con mimosina. Con referencia a las barras rayadas que representan la cepa Newman, como se ha representado adicionalmente en la **Figura 7**, la muestra tratada con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII tuvo un menor porcentaje promedio de unidades formadoras de colonias presentes que las células tratadas con vancomicina. Las células U937 infectadas con MRSA (barras negras) tuvieron aproximadamente el 40% de las unidades formadoras de colonias presentes frente a células sin tratar y menos de la mitad del número de aquellas tratadas con mimosina.

[0249] La **Figura 8** representa el porcentaje promedio de unidades formadoras de colonias presentes (cepa Newman) frente a control para células monocíticas humanas (U937) 30, 60, 90 y 120 minutos después de la infección, cuando se trataron con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Las barras negras representan tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII que empieza en el momento de la infección con *S. aureus*, las barras rayadas representan células pretratadas con un compuesto descrito en la Tabla VIII y las barras blancas representan células pretratadas dos horas antes de la infección con *S. aureus*.

[0250] La **Figura 9** representa el porcentaje promedio de unidades formadoras de colonias presentes 120 minutos después de la infección frente a DMSO (control) cuando células HaCaT se pretratan durante 1 hora según los ejemplos anteriores con mimosina 800 µM, 10 µM de compuesto descrito en la Tabla VIII o 1 µg/ml de vancomicina, seguido de inoculación con *S. aureus* (cepa Newman, barras rayadas) y *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA, barras negras). La **Figura 10** representa el porcentaje promedio de unidades formadoras de colonias presentes 30, 60, 90 y 120 minutos después de la infección por la cepa Newman de *S. aureus* (barras rayadas) y MRSA (barras negras) cuando células HaCaT se pretratan durante 1 hora según los ejemplos anteriores con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

[0251] La **Figura 11** representa la regulación por incremento de la expresión de fosfoglicerato cinasa (PGK) en fibroblastos embrionarios murinos no mutantes como resultado del tratamiento con compuesto, un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 µM (E), 10 µM (F) y 50 µM (G) frente a control no mutante (H), y la falta de regulación por incremento de la expresión de PGK en células de HIF-1 inactivado como resultado del tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 µM (A), 10 µM (B) y 50 µM (C) y control de HIF-1 inactivado (D). Ambos tipos de células se trataron durante 7 horas.

[0252] La **Figura 12** representa la regulación por incremento de la expresión de fosfoglicerato cinasa (PGK) en fibroblastos embrionarios murinos no mutantes como resultado del tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 µM (E), 10 µM (F), frente a control no mutante (G) y la falta de regulación por incremento de la expresión de PGK en células de HIF-1 inactivado como resultado del tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 µM (A), 10 µM (B) y 50 µM (C) y control de HIF-1 inactivado (D).

[0253] La **Figura 13** representa la regulación por incremento de la expresión de fosfoglicerato cinasa (PGK) en fibroblastos embrionarios murinos no mutantes como resultado del tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 µM (E), 10 µM (F) y 50 µM (G) frente a control no mutante (H) y la falta de regulación por incremento de la expresión de PGK en células de HIF-1 inactivado como resultado del tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 µM (A), 10 µM (B) y 50 µM (C) y control de HIF-1

inactivado (D).

[0254] El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) depende de la presencia de HIF-1 en células. La **Figura 14** representa la regulación por incremento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en fibroblastos embrionarios murinos no mutantes como resultado del tratamiento con compuesto, un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 μM (E), 10 μM (F) y 50 μM (G) frente a control (H), y la falta de regulación por incremento de la expresión de VEGF en células de HIF-1 inactivado tratadas con un compuesto descrito en la Tabla VIII a dosificaciones de 1 μM (A), 10 μM (B) y 50 μM (C) y control de HIF-1 inactivado (D). Ambos tipos de células se trataron durante 7 horas. Como se observa en la **Figura 14**, VEGF aumenta cuando se dosifica a 10 μM (F) y 50 μM (G). En células de HIF-1 inactivado no hay aumento en la regulación por incremento de PGK cuando células de HIF-1 inactivado se dosifican a 1 μM (A), 10 μM (B) y 50 μM (C) cuando se compara con control no mutante (H) y control de HIF-1 inactivado (D).

Cicatrización

15

EJEMPLO 11

[0255] Veinticuatro (24) ratones se dividieron en tres grupos. A los animales del Grupo 2 se les administró inóculo bacteriano (cepa Newman sensible a antibiótico de *Staphylococcus aureus* [ATCC nº 25904]) por inyección subcutánea en el día 0 y recibieron 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII durante 6 días empezando 2 horas después de la infección (días 0-5). El Grupo 1 recibió inyecciones subcutáneas de DMSO. El Grupo 3 sirvió de grupo de control y no recibió tratamiento. El tamaño de la lesión se monitorizó diariamente durante el estudio. Solo se consideraron lesiones las heridas abiertas; para el tamaño de la lesión no se midieron bultos y llagas blancas sin una herida abierta. En el día 7 se midió el tamaño de la lesión final y los ratones se sacrificaron para la determinación de la carga bacteriana en piel y riñón. El día 7 después de la infección, los ratones se sacrificaron después de la medición del tamaño de la lesión final y se recogieron tejido de piel lesionado y ambos riñones. La piel y los riñones se homogeneizaron en solución salina tamponada con fosfato, se diluyeron seriadamente y se sembraron sobre placas de agar con Todd-Hewitt para enumerar unidades formadoras de colonias de bacterias.

[0256] La **Figura 15** muestra la significativa reducción en el tamaño de la lesión de la piel (heridas) para animales en el Grupo 1 (círculos rellenos (●)) tratados con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a animal tratado con DMSO (cuadrados rellenos (■)). Como se representa en la **Figura 15**, los ratones se infectaron con cepa Newman de *S. aureus*, seguido de tratamiento con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII o DMSO (control) 2 horas después de la infección. Los datos muestran la reducción estadísticamente significativa en el tamaño de la lesión de la piel (heridas) para animales tratados con un compuesto descrito en la Tabla VIII (círculos rellenos (●)) o DMSO (cuadrados rellenos (■)).

[0257] La **Figura 16** muestra la significativa reducción en el tamaño de la lesión de la piel (heridas) para animales en el Grupo 1 (círculos rellenos (●)) tratados con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a animales sin tratar (triángulos rellenos (▲)). Como se representa en la **Figura 16**, los ratones se infectaron con cepa Newman de *S. aureus*, seguido de tratamiento con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII o sin tratamiento 2 horas después de la infección. Los datos muestran la reducción en el tamaño de la lesión de la piel (heridas) para animales tratados con un compuesto descrito en la Tabla VIII (círculos rellenos (●)) o sin tratar (triángulos rellenos (▲)).

45 EJEMPLO 12

[0258] Veinticuatro (24) ratones se dividieron en tres grupos. A los animales del Grupo 1 se les administró inóculo bacteriano (cepa Newman sensible a antibiótico de *Staphylococcus aureus* [ATCC nº 25904]) por inyección subcutánea en el día 0 y recibieron 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII durante 6 días empezando 2 horas después de la infección (días 0-5). El Grupo 2 recibió inyecciones subcutáneas de DMSO. El Grupo 3 sirvió de grupo de control y no recibió tratamiento. El tamaño de la lesión se monitorizó diariamente durante el estudio. Solo se consideraron lesiones las heridas abiertas; para el tamaño de la lesión no se midieron bultos y llagas blancas sin una herida abierta. El día 7 después de la infección, los ratones se sacrificaron después de la medición del tamaño de la lesión final y se recogieron tejido de piel lesionado y ambos riñones. La piel y los riñones se homogeneizaron en solución salina tamponada con fosfato, se diluyeron seriadamente y se sembraron sobre placas de agar con Todd-Hewitt para enumerar unidades formadoras de colonias de bacterias.

[0259] La **Figura 17** es un histograma gráfico en el cual se representa el número de unidades formadoras de colonias observadas por gramo de tejido de piel. Las líneas rectas indican el valor medio para cada grupo. Los resultados para el grupo sin tratar se representan en (A), los resultados para el grupo tratado con DMSO se representan en (B) y los resultados para el grupo tratado con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII se representan en (C).

[0260] La **Figura 18** es un gráfico de las unidades formadoras de colonias observadas de bacterias encontradas en los riñones de los animales. Los resultados para el grupo sin tratar se representan en (A), los resultados para el

grupo tratado con DMSO se representan en (B) y los resultados para el grupo tratado con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII se representan en (C). Como puede apreciarse de estos datos, la mitad de los animales tratados con el inhibidor de HIF-1 α prolilhidroxilasa descrito en la Tabla VIII no tuvieron bacterias en el riñón, que indica que el compuesto descrito en la Tabla VIII pudo prevenir sistémicamente la diseminación de la infección de la herida al riñón.

EJEMPLO 13

[0261] Veinte (20) ratones se dividieron en dos grupos. A los animales del Grupo 1 se les administró inóculo bacteriano (NZ131 de *Streptococcus pyogenes* [cepa M49]) por inyección subcutánea en el día 0 y se pretrataron con un compuesto descrito en la Tabla VIII una vez al día durante 4 días, empezando 2 horas antes de la infección (días 0-3). El compuesto, un compuesto descrito en la Tabla VIII, se formuló en ciclodextrano y se diluyó en agua destilada antes de la inyección subcutánea, a una dosis de 0,5 mg/kg. El tamaño de la lesión se monitorizó diariamente durante el estudio. Solo se consideraron lesiones las heridas abiertas; para el tamaño de la lesión no se midieron bultos y llagas blancas sin una herida abierta. En el día 4 después de la infección, los ratones se sacrificaron después de la medición del tamaño de la lesión final y se recogieron tejido de piel lesionado y ambos riñones. La piel y los riñones se homogeneizaron en solución salina tamponada con fosfato, se diluyeron seriadamente y se sembraron sobre placas de agar con Todd-Hewitt para enumerar unidades formadoras de colonias de bacterias.

[0262] La **Figura 19** representa los resultados del Ejemplo 13 en el cual 2 grupos de animales se tratan con NZ131 de *Streptococcus pyogenes* [cepa M49]. Los datos muestran la reducción en el tamaño de la lesión de la piel (heridas) para animales en el Grupo 1 (triángulos rellenos (A)) tratados con 0,5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a animal tratado con control de vehículo (ciclodextrano) (círculos rellenos (●)). La **Figura 20** es un histograma gráfico que también representa los resultados del Ejemplo 12 en el cual el número de unidades formadoras de colonias para las lesiones de la piel observadas en animales tratados con control de vehículo (ciclodextrano) se representan en (A) y los resultados para el grupo tratado con 0,5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII se representan en (B).

30 KITS

[0263] También se describen kits que comprenden los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa que van a administrarse a un ser humano, mamífero o célula. Los kits pueden comprender una o más dosis unitarias envasadas de una composición que comprende uno o más inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa que va a administrarse a un ser humano, mamífero o célula. Las ampollas o recipientes de multidosis de dosificación unitaria en los que los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa que van a administrarse se envasan antes de uso pueden comprender un recipiente herméticamente cerrado que encierra una cantidad de polinucleótido o disolución que contiene una sustancia adecuada para una dosis farmacéuticamente eficaz del mismo, o múltiplos de una dosis eficaz. El inhibidor de HIF-1 α prolilhidroxilasa puede envasarse como una formulación estéril, y el recipiente herméticamente sellado está diseñado para preservar la esterilidad de la formulación hasta que se use.

[0264] Los inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa descritos también pueden estar presentes en líquidos, emulsiones o suspensiones para la administración de agentes terapéuticos activos en forma de aerosol a cavidades del cuerpo tales como la nariz, garganta o vías bronquiales. La relación de inhibidores de HIF-1 α prolilhidroxilasa con los otros agentes de combinación de estas preparaciones variará según lo requiera la forma de dosificación.

[0265] Dependiendo del modo previsto de administración, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, lociones, cremas, geles o similares, preferentemente en forma de dosificación unitaria adecuada para una única administración de una dosificación precisa. Las composiciones incluirán, como se observa anteriormente, una cantidad eficaz del inhibidor de HIF-1 α prolilhidroxilasa en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, además pueden incluir otros agentes médicos, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, diluyentes, etc.

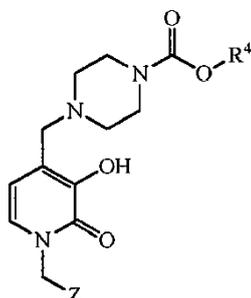
[0266] Para composiciones sólidas, vehículos sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se describe en la presente memoria y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente tal como, por ejemplo, agua, solución salina acuosa, dextrosa, glicerol, etanol y similares, para así formar una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que va a administrarse también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato sódico, oleato de trietanolamina, etc. Métodos actuales de preparación de tales formas de dosificación son conocidos, o serán

evidentes para aquellos expertos en esta materia; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado anteriormente.

- 5 **[0267]** La administración parental, si se usa, se caracteriza generalmente por inyección. Pueden prepararse inyectables en formas convencionales, tanto como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de inyección o como emulsiones. Un enfoque más recientemente revisado para administración parental implica el uso de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de forma que se mantenga un nivel constante de dosificación. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 3.710795.
- 10 **[0268]** Si los inhibidores de HIF-1 α prolihidroxilasa van a administrarse a un mamífero distinto de un ser humano, el mamífero puede ser un primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. Los términos ser humano y mamífero no indican una edad o sexo particular. Así, pretenden estar cubiertos sujetos adultos y recién nacidos, además de fetos, tanto si son masculinos como femeninos. Un paciente, sujeto, ser humano o mamífero se refiere a un sujeto aquejado de una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye
15 sujetos humanos y veterinarios.
- [0269]** Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente divulgación, sería obvio para aquellos expertos en la materia que pueden hacerse diversos otros cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la divulgación. Por tanto, está previsto cubrir en las reivindicaciones adjuntas todos aquellos cambios y
20 modificaciones que están dentro del alcance de esta divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5

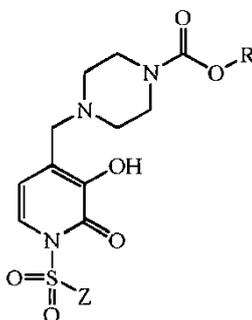
en la cual Z es fenilo sustituido con de 1 a 5 halógenos seleccionados entre flúor y cloro;
R⁴ es alquilo C₁-C₄ lineal o alquilo C₃-C₄ ramificado;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual el compuesto es 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual el compuesto se selecciona entre:

- 15 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
20 4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
25 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
30 4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; y
4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

4. Un compuesto que tiene la fórmula:



- 35 en la cual Z es fenilo sustituido con de 1 a 5 halógenos seleccionados entre flúor y cloro;
R es alquilo C₁-C₄ lineal o alquilo C₃-C₄ ramificado;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, en el cual R⁴ y R se seleccionan entre metilo, etilo y
40 *terc*-butilo.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 ó 5, en el cual Z se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo.

7. El compuesto de la reivindicación 4, en el cual el compuesto es 4-[[1-(4-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

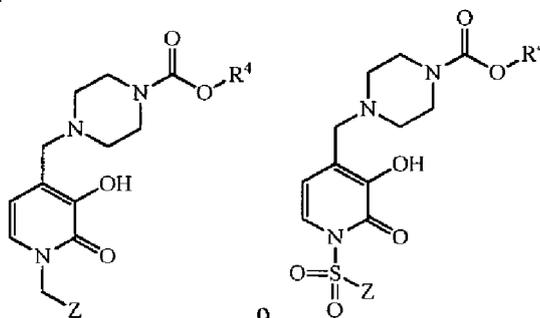
8. El compuesto de la reivindicación 4, en el cual el compuesto se selecciona entre:

- 5
4-[[1-(4-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(3-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(2-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(4-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
10 4-[[1-(3-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(2-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(3-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[[1-(2-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
15 4-[[1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(3-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(2-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(3-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(2-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
20 4-[[1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
4-[[1-(3-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; y
4-[[1-(2-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el cual el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, hidrogenosulfonato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, glicolato o citrato.

10. Una composición que comprende:

- 30 a) uno o más compuestos que tienen la fórmula:



- 35 en las cuales Z es fenilo sustituido con de 1 a 5 halógenos seleccionados entre flúor y cloro;
en la cual R⁴ es alquilo C₁-C₄ lineal o alquilo C₃-C₄ ramificado; o
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. La composición según la reivindicación 10, en la cual R⁴ se selecciona entre metilo, etilo y *terc*-butilo.

- 40 12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 ó 11, en la cual Z se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo.

13. La composición según la reivindicación 10, que comprende 4-[[1-(4-cloro-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il] metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

14. La composición según la reivindicación 10, que comprende uno o más compuestos seleccionados entre:

- 50 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;

- 4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 5 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 10 4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[[1-(4-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(3-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 15 4-[[1-(2-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(4-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(3-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(2-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(3-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[[1-(2-clorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 20 4-[[1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(3-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(2-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(3-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 25 4-[[1-(2-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(4-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[[1-(3-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; o
 4-[[1-(2-fluorofenilsulfonil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.
- 30 15. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en la cual el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, hidrogenosulfonato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, glicolato o citrato.

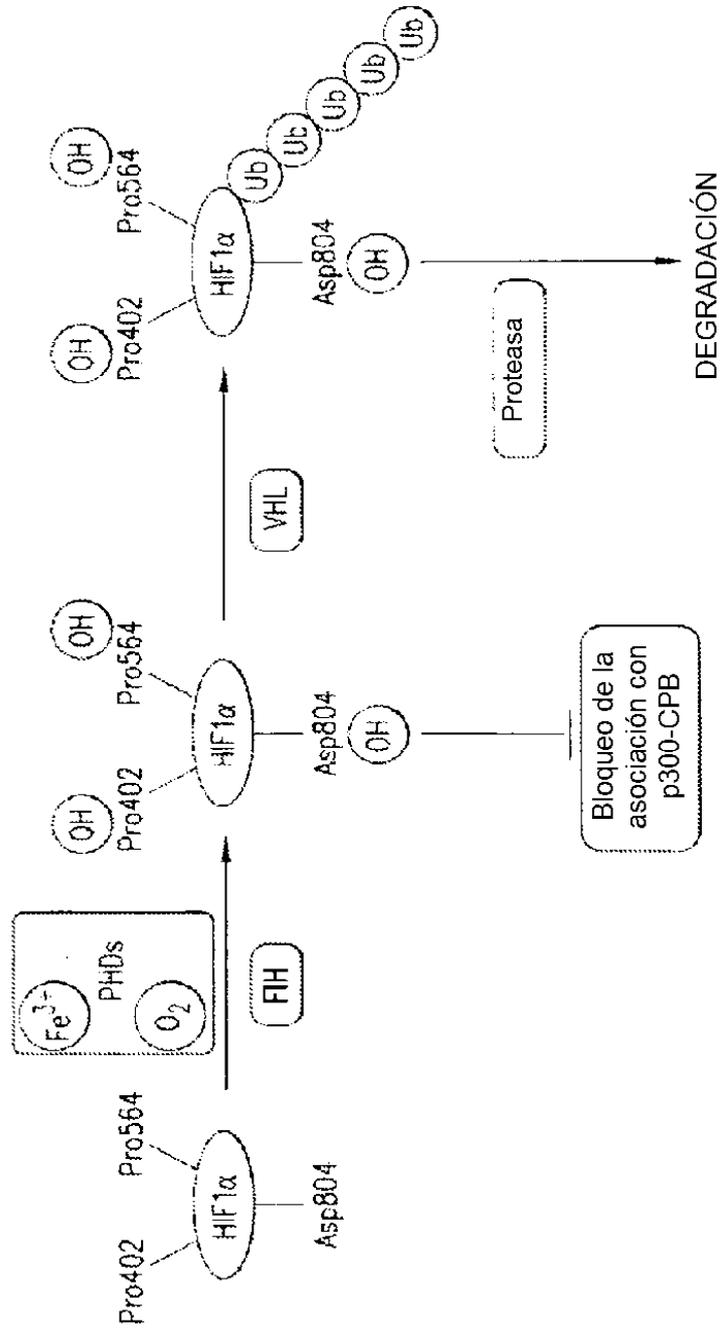


FIG.1

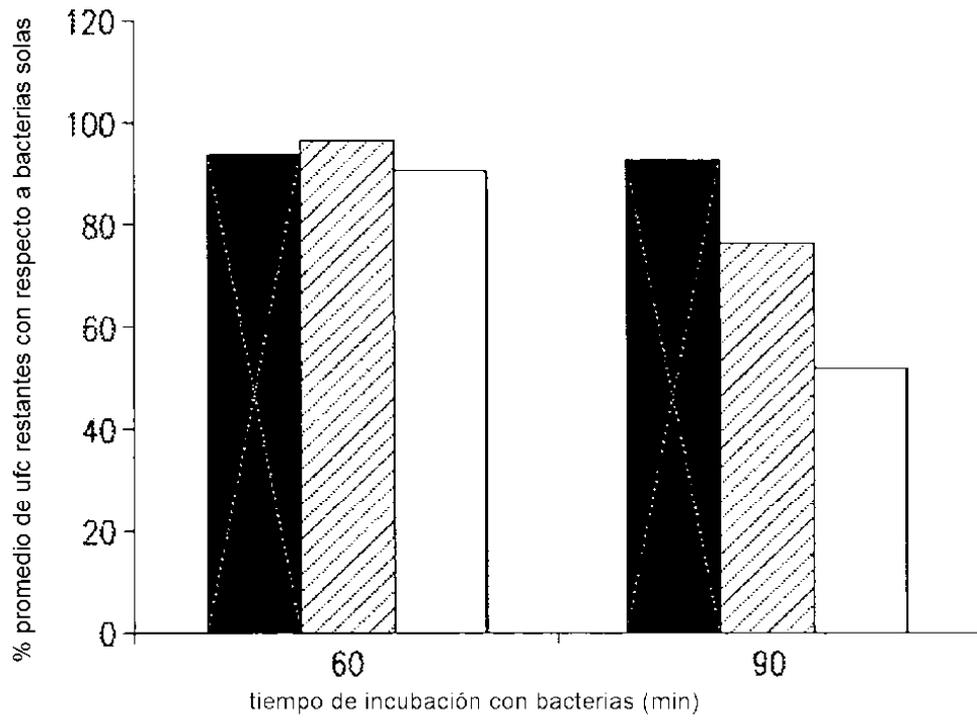


FIG.2

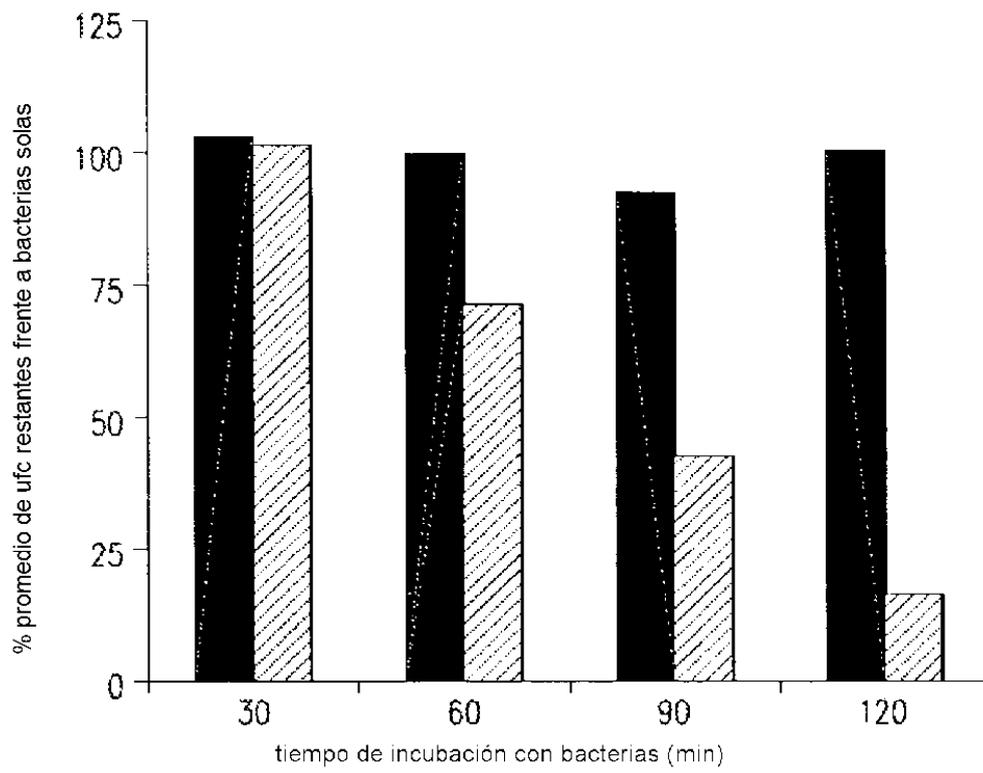


FIG.3

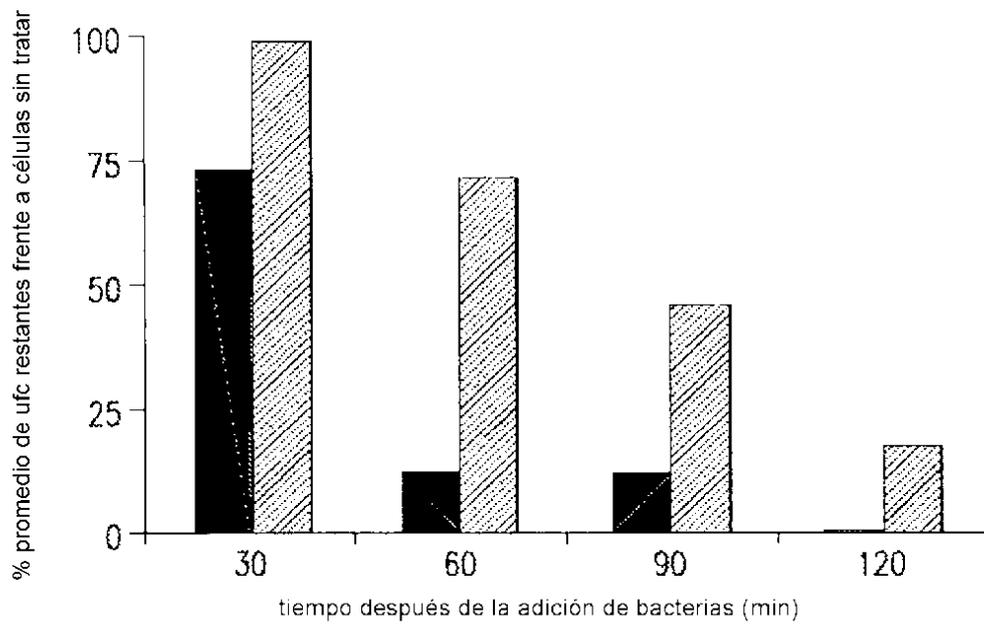


FIG.4

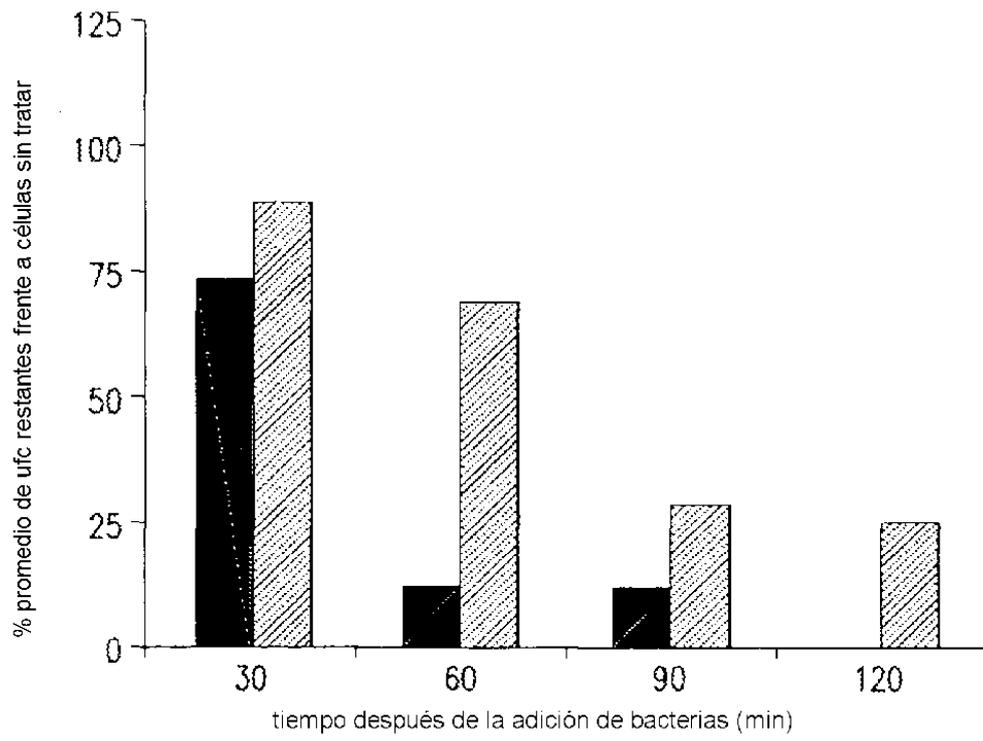


FIG.5

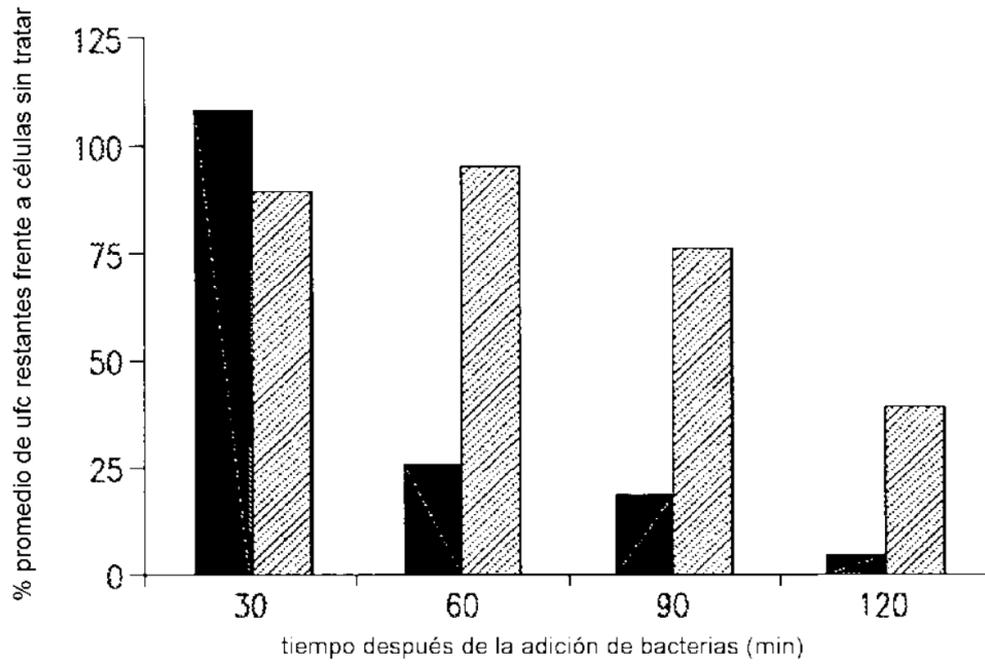


FIG. 6

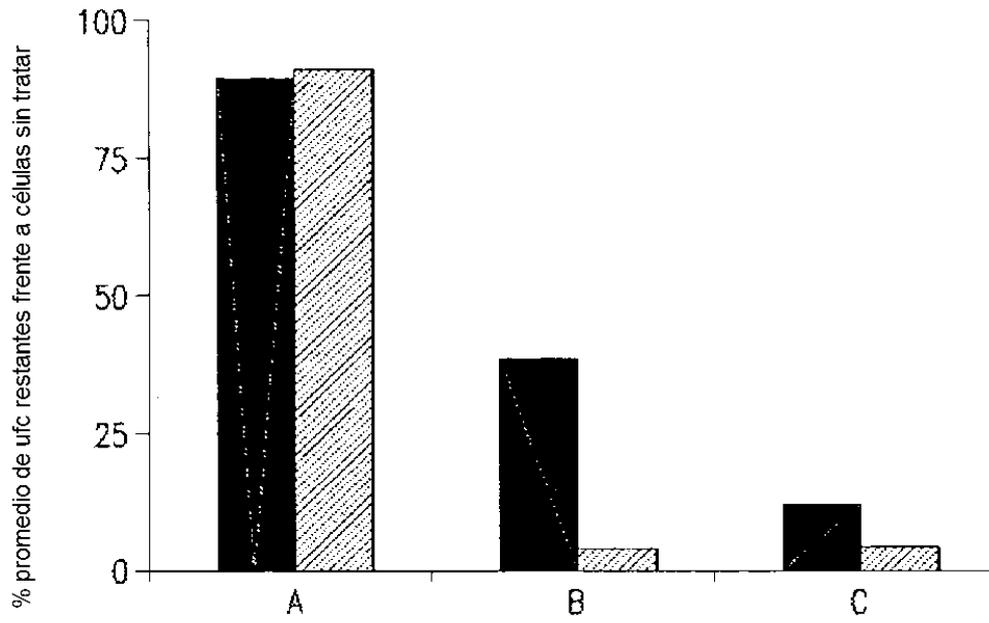


FIG.7

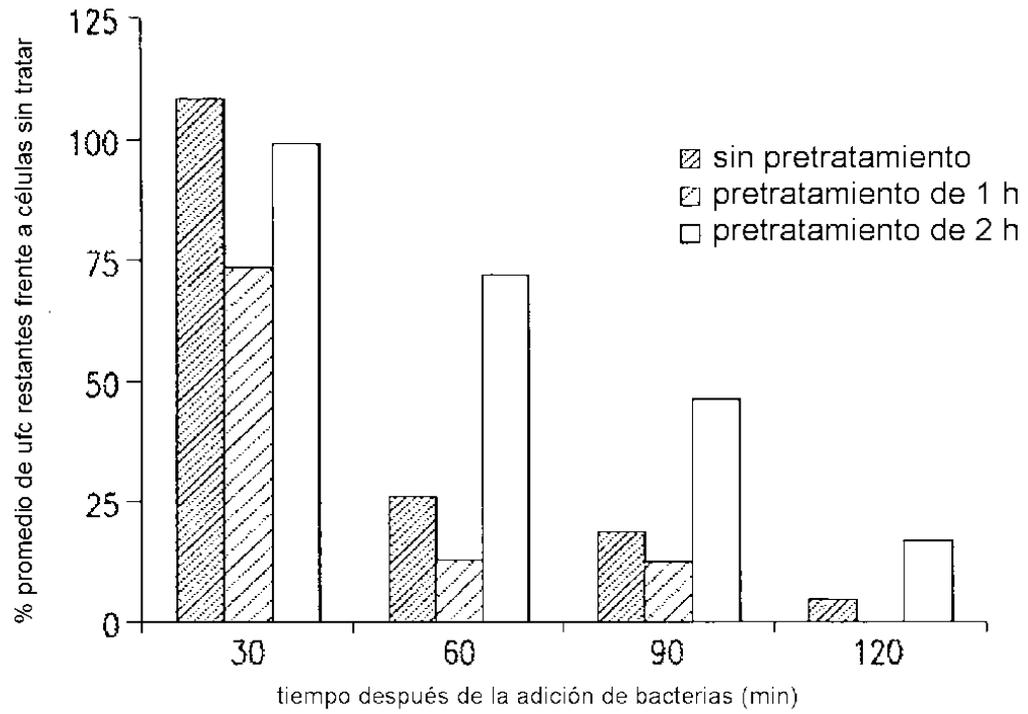


FIG.8

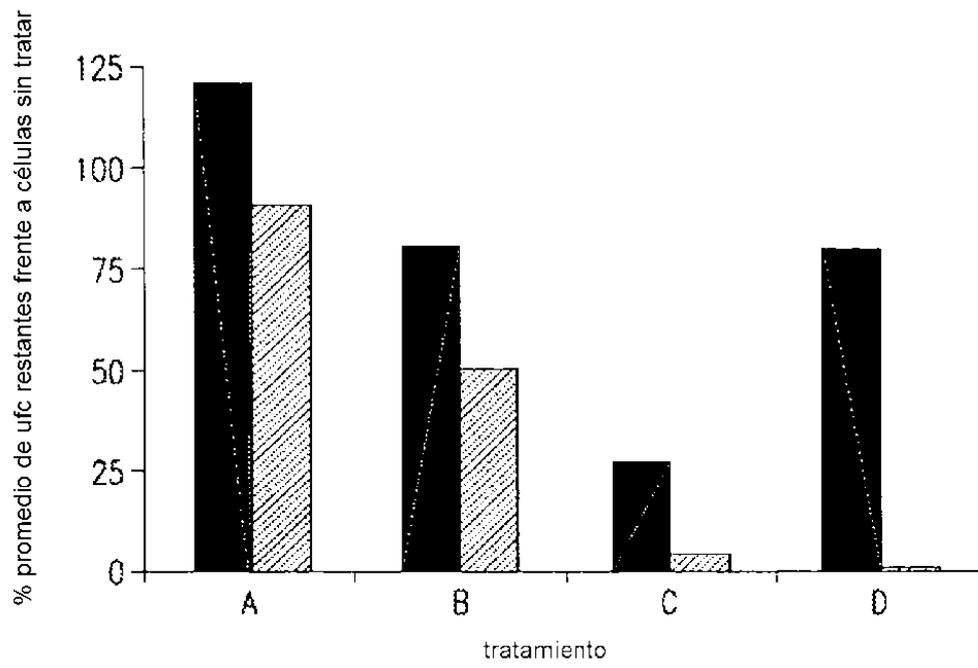


FIG.9

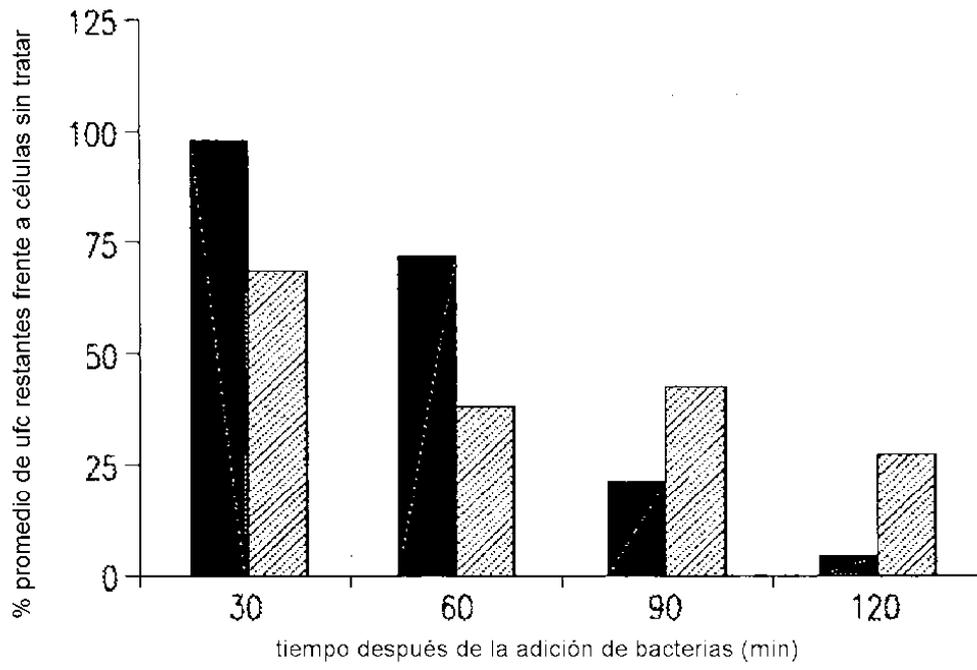


FIG.10

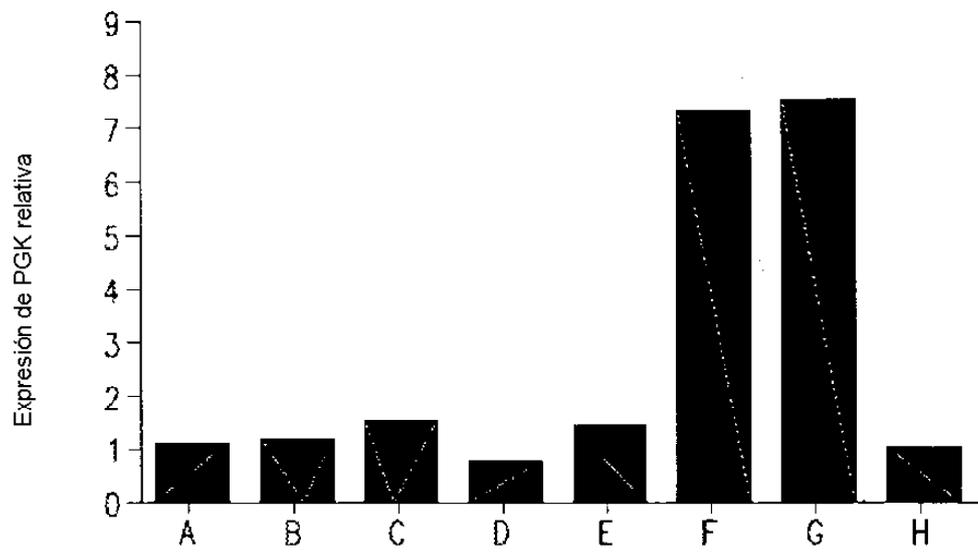


FIG.11

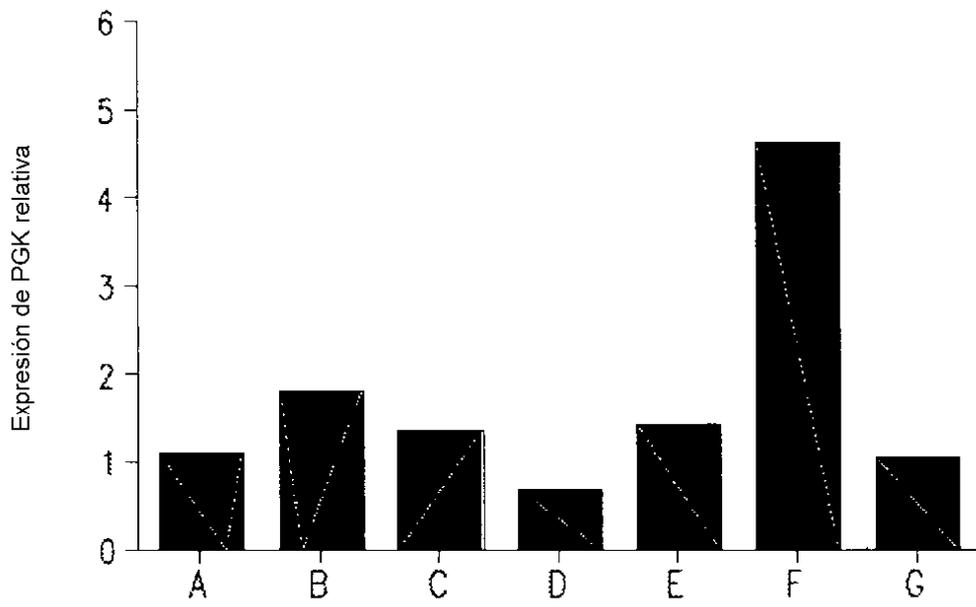


FIG.12

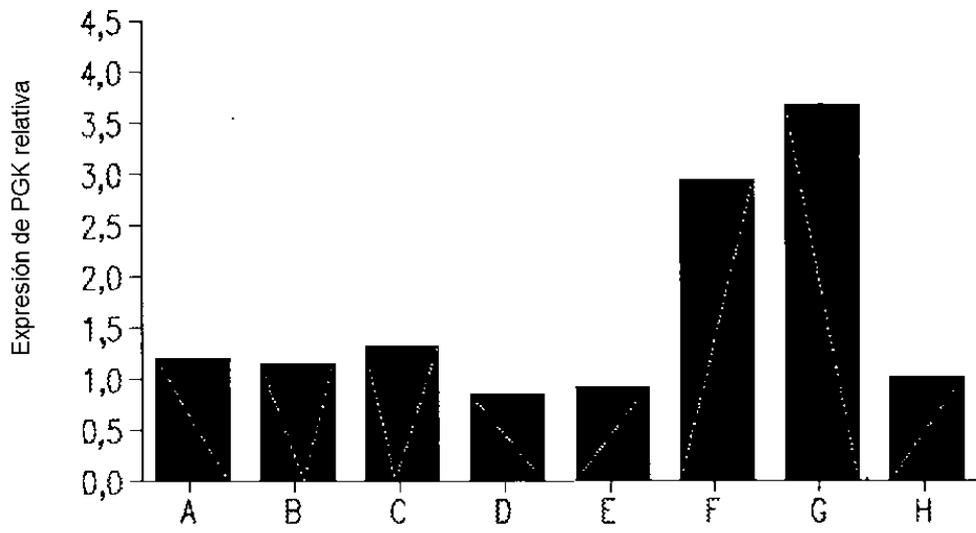


FIG.13

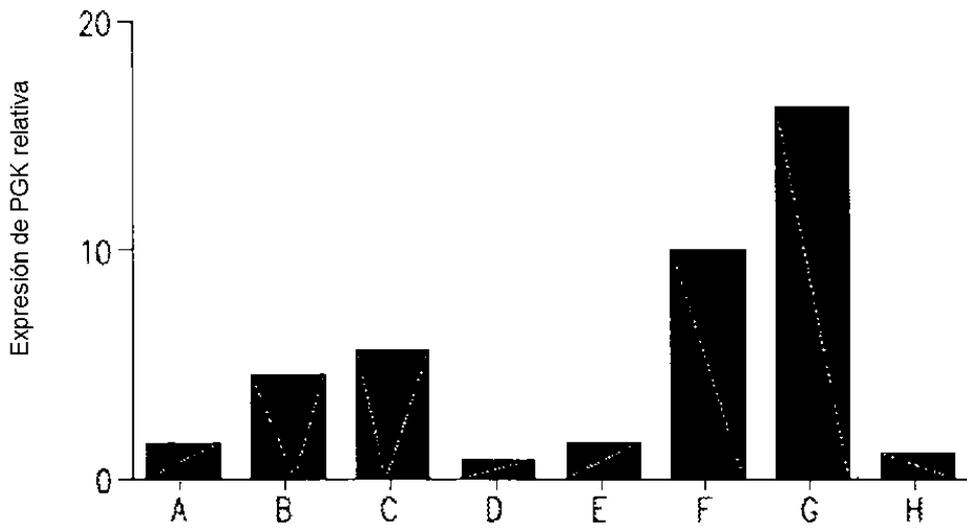


FIG.14

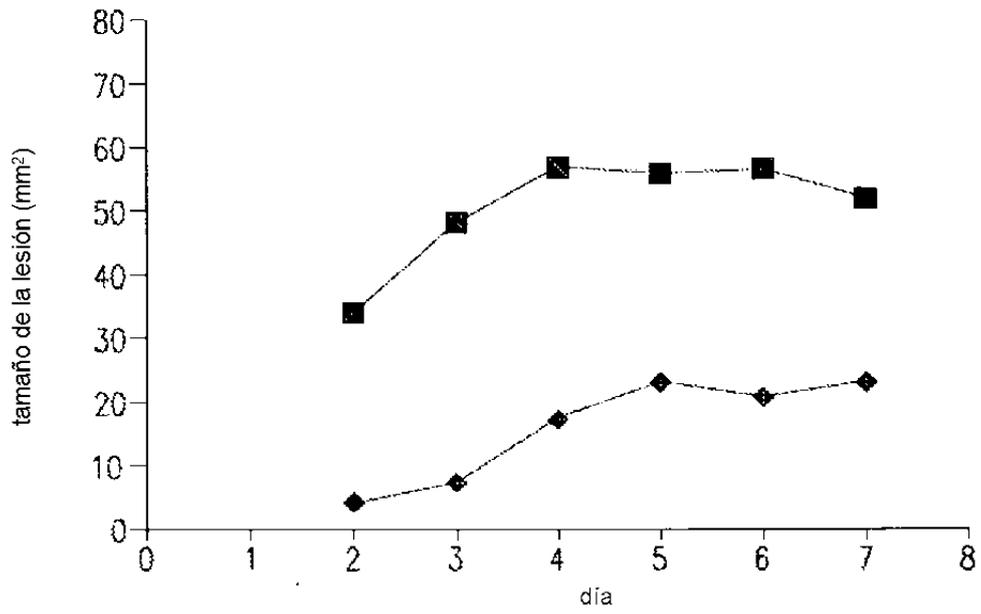


FIG.15

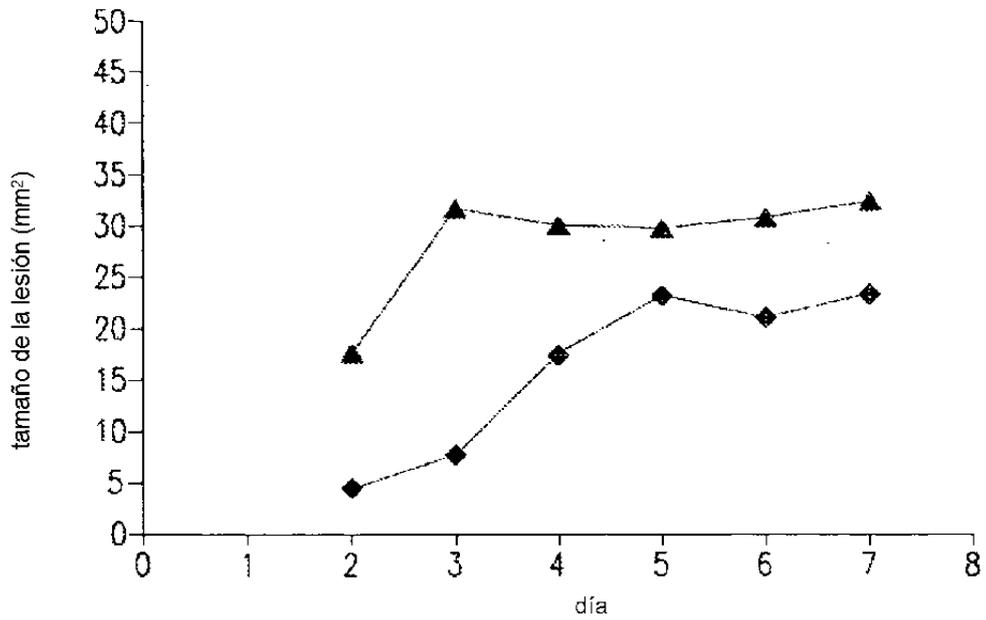


FIG.16

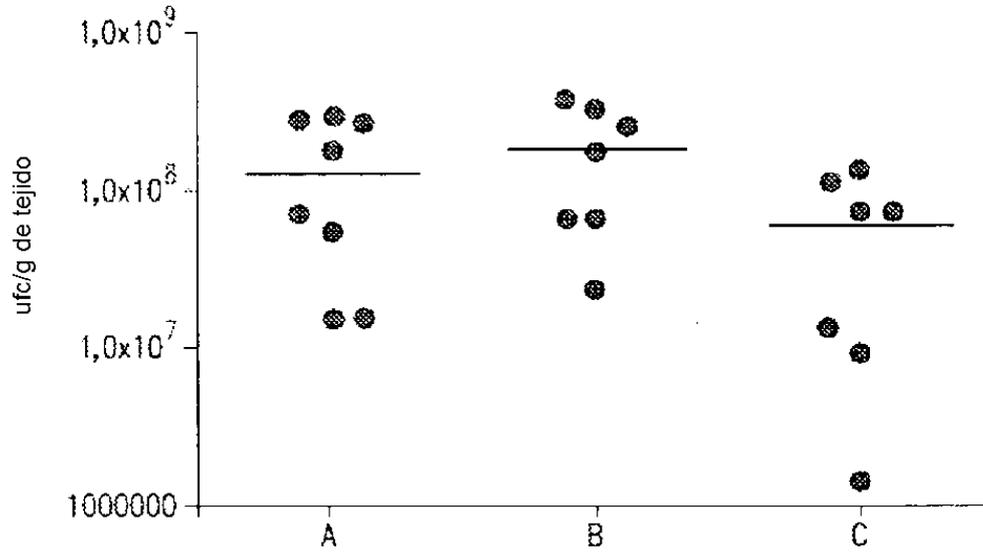


FIG. 17

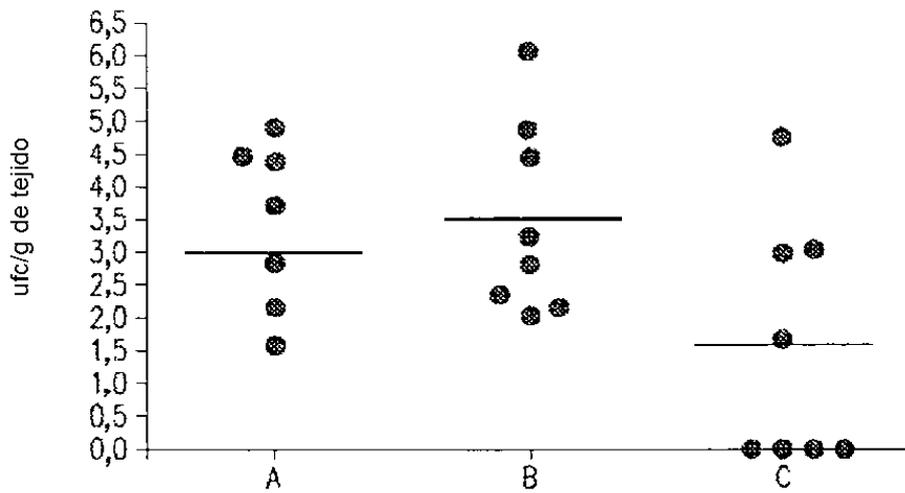


FIG. 18

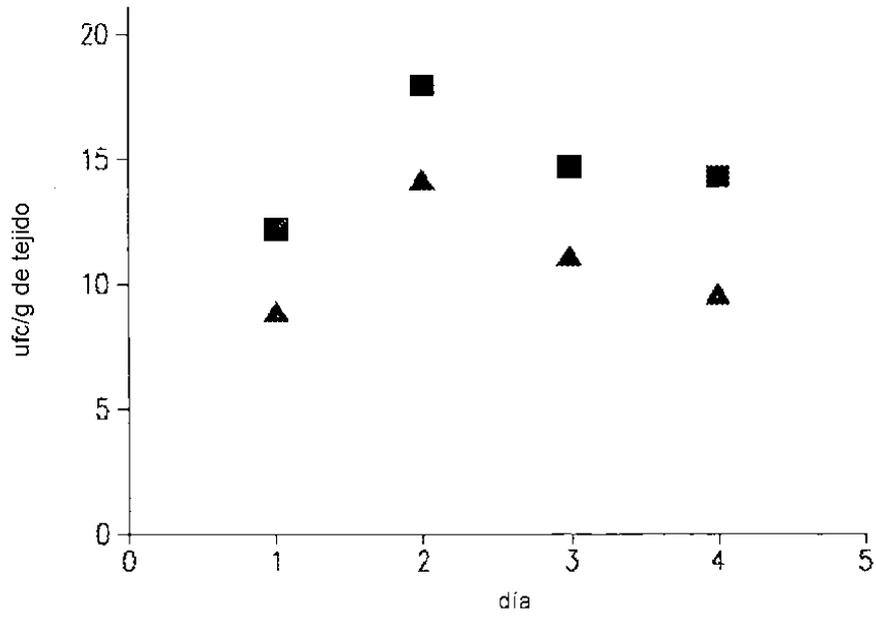


FIG.19

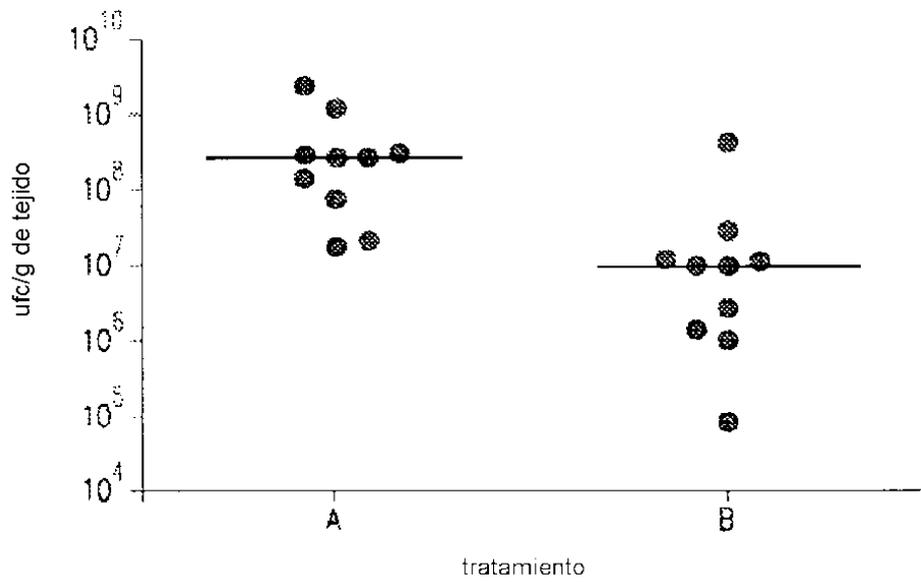


FIG.20

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 61258914 B [0001]
- US 61258918 B [0001]
- US 3710795 A [0267]

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- **WANG, G.L. et al.** *J Biol Chem*, 1993, vol. 268, 21513-21518 [0024]
- **IVAN, M. et al.** HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science*, 2001, vol. 292, 464-468 [0030]
- **JAAKKOLA, P. et al.** Targeting of HIF-1 α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*, 2001, vol. 292, 468-472 [0030]
- **MASSON, N. et al.** Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor- α chains activated by prolyl hydroxylation. *EMBO J.*, 2001, vol. 20, 5197-5206 [0030]
- **PEYSSONNAUX C. et al.** HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J. Clinical Investigation*, 2005, vol. 115 (7), 1808-1815 [0035]
- **S.M. BERGE et al.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, vol. 66, 1-19 [0197]
- **ARNOLD et al.** *Br J Exp Pathol*, 1987, vol. 68, 569 [0199]
- **VOGELBERG ; KONIG.** *Clin Investig.*, 1993, vol. 71, 466 [0199]
- **NEGUS et al.** *Am J Pathol*, 1997, vol. 150, 1723 [0199]
- **ZINKERNAGEL A. S. et al.** Pharmacologic Augmentation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α with Mimosine Boosts the Bactericidal Capacity of Phagocytes. *J. Infectious Diseases*, 2008, vol. 197, 214-217 [0199]
- **The Macrophage.** IRL Press at Oxford University Press, 1992 [0200]
- **JOSEPH et al.** *J. Virol.*, 1975, vol. 16, 1638-1649 [0200]
- **MIDULLA et al.** *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, vol. 140, 771-777 [0200]
- **MELTZER ; GENDELMAN.** *Macrophage Biology and Activation.* Springer-Verlag, 1992, 239-263 [0200]
- **POTTS et al.** *Virology*, 1990, vol. 175, 465-476 [0200]
- **BOUKAMP P et al.** Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. *J Cell Biol.*, March 1988, vol. 106 (3), 761-771 [0235]

15