

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 418**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/16** (2006.01)

**C07D 309/04** (2006.01)

**C07D 333/10** (2006.01)

**C07C 15/24** (2006.01)

**C07C 235/04** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2008 E 08742727 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 2155680**

54 Título: **Derivados de indanona que inhiben la prolil hidroxilasa**

30 Prioridad:

**18.04.2007 US 925318 P**

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

**07.03.2014**

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)  
Patent Operations, M/S 28-2-C One Amgen Center  
Drive  
Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**ALLEN, JENNIFER R.;  
BURLI, ROLAND;  
GOLDEN, JENNIFER E.;  
MULLER, KRISTINE M. y  
REED, ANTHONY B.**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 446 418 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de indanona que inhiben la prolil hidroxilasa

## Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 60/925.318, presentada el 18 de abril de 2007.

## Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir prolil hidroxilasas tales como HIF prolil hidroxilasas, a compuestos que modulan los niveles de HIF, a compuestos que estabilizan HIF, a composiciones que comprenden los compuestos y a métodos para su uso para controlar los niveles de HIF. Los compuestos y las composiciones pueden usarse para tratar enfermedades o estados modulados por HIF tales como isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, tensión arterial alta sistémica, talasemia, diabetes, cáncer y trastornos inflamatorios.

## Antecedentes de la invención

15 El factor de transcripción celular HIF (factor inducible por hipoxia) ocupa una posición central en la homeostasis del oxígeno en una amplia gama de organismos y es un regulador clave de las respuestas a la hipoxia. Los genes regulados por la actividad transcripcional de HIF pueden desempeñar papeles críticos en angiogénesis, eritropoyesis, producción de hemoglobina F, metabolismo energético, inflamación, función vasomotora, apoptosis y proliferación celular. HIF también puede desempeñar un papel en cáncer, en el que está comúnmente regulado por incremento, y en las respuestas fisiopatológicas a isquemia e hipoxia.

20 El complejo transcripcional de HIF comprende un heterodímero  $\alpha\beta$ : HIF- $\beta$  es una proteína nuclear constitutiva que se dimeriza con subunidades HIF- $\alpha$  reguladas por oxígeno. La regulación por oxígeno se produce a través de la hidroxilación de las subunidades HIF- $\alpha$ , que entonces se destruyen rápidamente por el proteosoma. En células oxigenadas, la proteína supresora de tumores von Hippel-Lindau (pVHL) se une a las subunidades HIF- $\alpha$  hidroxiladas, promoviendo de ese modo su proteólisis dependiente de ubiquitina. Este proceso se suprime en  
25 condiciones hipóxicas, estabilizando HIF- $\alpha$  y promoviendo la activación transcripcional por el complejo HIF  $\alpha\beta$ . Véase, por ejemplo, la patente estadounidense U.S. 6.787.326.

30 La hidroxilación de las subunidades HIF- $\alpha$  puede producirse sobre residuos de prolina y asparagina y puede estar mediada por una familia de enzimas dependientes de 2-oxoglutarato. Esta familia incluye las isozimas HIF prolil hidroxilasa (PHD), que hidroxilan Pro 402 y Pro 564 de HIF1 $\alpha$  humana, así como factor que inhibe HIF (FIH), que hidroxila Asn 803 de HIF1 $\alpha$  humana. La inhibición de FIH o las PHD conduce a estabilización de HIF y activación transcripcional. Véase, por ejemplo, Schofield y Ratcliffe, *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 5, páginas 343-354 (2004).

El documento WO 2004/108681 da a conocer compuestos de heteroarilo que contienen nitrógeno y su uso en el aumento de la eritropoyetina endógena

El documento WO 03/053997 da a conocer métodos de aumento de la eritropoyetina endógena.

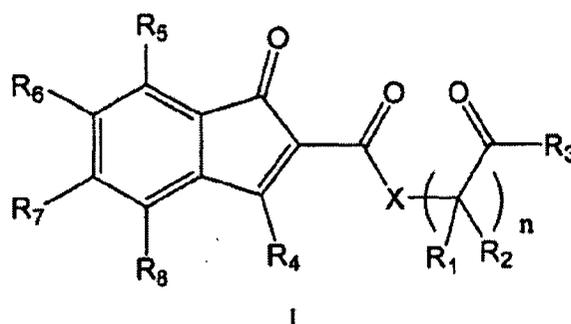
35 El documento US 5.620.995 da a conocer carboxiamidas heterocíclicas sustituidas, su preparación y su uso como productos farmacéuticos.

El documento US 5.719.164 da a conocer quinolin-2-carboxamidas sustituidas, su preparación y su uso como productos farmacéuticos y productos intermedios.

40 Franklin *et al.* (1991). *Biochemical Society Transactions* 19(4), 812-815 describe enfoques para el diseño de fármacos antifibróticos.

## Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona al menos un compuesto de fórmula I:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero; o una mezcla de cualquiera de los anteriores, en la que:

n es de 1 a 6;

5 X es  $-NR_a-$ , en el que  $R_a$  es H;

cada caso de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ , o  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

$R_3$  se selecciona de OH, SH,  $NH_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  o sulfanilo;

10  $R_4$  es OH;

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente de H, Cl, F, Br, I, alquilo, alqueno, alquino,  $NR_bR_c$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OR_9$ ,  $SR_9$ ,  $SO_2R_9$ , CN,  $NO_2$ , arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alcocarbonilo, haloalquilo, perhaloalquilo o  $-Y-R_{10}$ , en el que:

15 Y se selecciona de  $-N(R_{11})-Z-$  o  $-Z-N(R_{11})-$ ;

Z se selecciona de C(O),  $SO_2$ , alqueno, alqueno o alquino;

$R_9$  se selecciona de H, alquilo, alqueno o alquino;

$R_{10}$  se selecciona de H, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

$R_{11}$  se selecciona de H o alquilo  $C_{1-6}$ ; y

20  $R_b$  y  $R_c$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ , o  $R_b$  y  $R_c$  pueden unirse entre sí para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo de 3 a 6 miembros sustituido,

siendo el compuesto distinto de ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético o un éster metílico, etílico o propílico del mismo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I,  $R_3$  es OH.

25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es un arilo no sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, un heteroarilo, un cicloalquilo o un grupo heterociclilo. En algunas de tales realizaciones, al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es un grupo heterociclilo. En otras de tales realizaciones, al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es un grupo heteroarilo. En otras de tales realizaciones, al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es un grupo fenilo o fenilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo.

30  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es un grupo fenilo o fenilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  se elige de un halo, un haloalquilo o un grupo perhaloalquilo. En algunas de tales realizaciones, al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es un grupo perfluoroalquilo tal como un grupo  $CF_3$ .

35 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es distinto de H. En algunas realizaciones, al menos dos casos de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  son distintos de H.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, n es 1.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, n es 1 y  $R_3$  es OH o una sal del mismo. En algunas de tales

realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos H.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo inferior. En algunas de tales realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de H y metilo. En algunas de tales realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos H.

5 En algunas realizaciones, el al menos un compuesto es una sal. Tales sales pueden ser anhidras o estar asociadas con agua como un hidrato.

También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En tales realizaciones, el al menos un compuesto está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada de isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, tensión arterial alta sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio.

10 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de cualquiera de las realizaciones en una cantidad eficaz para aumentar la cantidad de eritropoyetina en la sangre de un sujeto.

15 Se proporcionan además composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en combinación con al menos un compuesto adicional tal como un agente estimulador de la eritropoyesis o un agente quimioterápico.

20 También se proporciona un compuesto anterior para su uso en el aumento de la cantidad de eritropoyetina en la sangre o el plasma de un sujeto.

También se proporciona el uso de un compuesto anterior en la preparación de un medicamento para aumentar la cantidad de eritropoyetina en la sangre de un sujeto.

25 En algunas realizaciones, el valor de CI<sub>50</sub> de la actividad inhibidora de HIF PHD del compuesto es de 40 μM o menos. En otras realizaciones, el valor de CI<sub>50</sub> de la actividad inhibidora de HIF PHD del compuesto es de 10 μM o menos.

En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento.

30 En algunas de tales realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para tratar isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, tensión arterial alta sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio.

En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para tratar anemia.

35 Otros objetos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones.

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que ilustra la razón de señal de fluorescencia con respecto a fondo generada por la interacción de Eu-VCB con estreptavidina-APC-péptido de hidroxiprolil HIF1α.

40 Las figuras 2A y 2B son gráficos que ilustran la razón de señal de TR-FRET generada por la interacción de Eu-VCB con estreptavidina-APC-péptido de hidroxiprolil HIF1α con respecto a la señal de fondo generada por la interacción de Eu-VCB con estreptavidina-APC-péptido de HIF1α (no hidroxilado). La figura 2A ilustra un intervalo de péptido 0-125 nM y la figura 2B ilustra un intervalo de péptido 0-10 nM.

45 Las figuras 3A y 3B son gráficos que ilustran la unión a VCB y la detección mediante TR-FRET para determinar la hidroxilación por HIF PHD2 de un péptido de HIF1α. La figura 3A ilustra un transcurso de tiempo para la hidroxilación del péptido de HIF1α con cantidades crecientes de enzima HIF PHD2. La figura 3B ilustra las tasas iniciales con concentraciones enzimáticas crecientes.

#### Descripción detallada de la invención

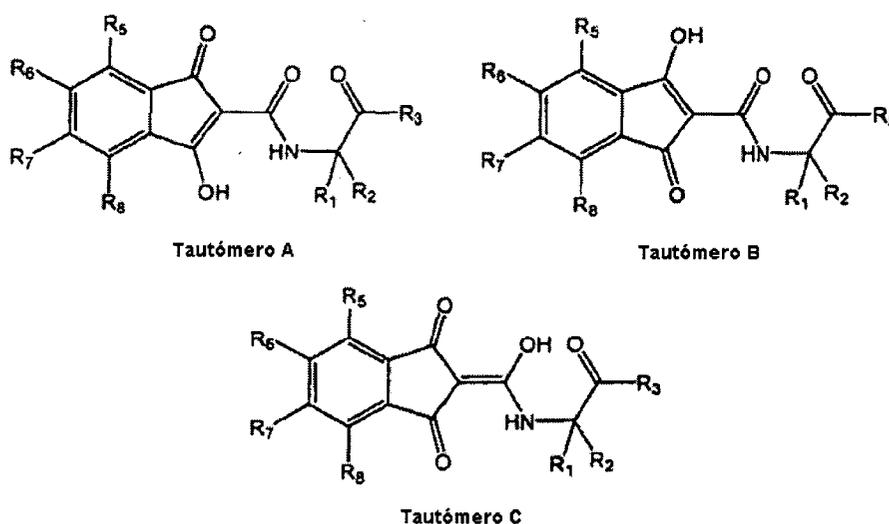
50 A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de componentes, condiciones de reacción y así sucesivamente usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones debe entenderse que están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas son

aproximaciones que pueden variar dependiendo de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba.

Tal como se usa en el presente documento, si cualquier variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición. Si la estructura química y el nombre químico discrepan, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos de la presente descripción pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, cualquier estructura química dentro del alcance de la memoria descriptiva representada, en su totalidad o en parte, con una configuración relativa abarca todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en los enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula 1 incluyen, pero no se limitan a, isómeros ópticos de compuestos de fórmula I, racematos y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, pueden obtenerse los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, formas ópticamente activas, mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede lograrse, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo una columna de cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) quiral. Además, los compuestos de fórmula I incluyen formas Z y E (o formas cis y trans) de compuestos con dobles enlaces.

Los compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas tautoméricas. Estas formas se ilustran a continuación como "tautómero A", "tautómero B" y "tautómero C":



Los compuestos de la invención se representan estructuralmente y se nombran como compuestos en forma de "tautómero A". Sin embargo, se contempla específicamente que los compuestos puedan existir también en forma de "tautómero B" y "tautómero C" y compuestos en forma de "tautómero B" y "tautómero C" u otra forma tautomérica se considera expresamente que son parte de la invención y se incluyen dentro de la invención reivindicada.

Los compuestos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, compuestos de fórmula I y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados en el presente documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables de tautómeros y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, el término "compuesto" abarca no sólo el propio compuesto, sino también una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero y mezclas de cualquiera de los anteriores.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente saturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano original. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo y ciclopropan-1-ilo, butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, terc-butilo, y similares. En determinadas realizaciones, un grupo alquilo comprende desde 1 hasta 20 átomos de

carbono. Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que comprende desde 1 hasta 6 átomos de carbono.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alqueno original. El grupo puede estar en la forma o bien Z o bien E (cis o trans) alrededor del/de los doble(s) enlace(s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo; y similares. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilo tiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono y, en otras realizaciones, desde 2 hasta 6 átomos de carbono, es decir, "alquenilo inferior".

"Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo insaturado ramificado o de cadena lineal que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilo; butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares. En determinadas realizaciones, un grupo alquinilo tiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono y, en otras realizaciones, desde 2 hasta 6 átomos de carbono, es decir, "alquinilo inferior".

"Alcoxilo" se refiere a un radical -OR en el que R representa un grupo alquilo tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, ciclohexiloxilo y similares. Los grupos alcoxilo típicos incluyen desde 1 hasta 10 átomos de carbono, desde 1 hasta 6 átomos de carbono o desde 1 hasta 4 átomos de carbono en el grupo R. Los grupos alcoxilo inferiores incluyen grupos alquilo (C<sub>1-6</sub>) y, en algunas realizaciones, pueden incluir grupos alquilo (C<sub>1-4</sub>).

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-OR en el que R es tal como se definió anteriormente con respecto a "alcoxilo".

"Alquilenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado divalente derivado de un alcano original por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los ejemplos de grupo alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(H)-, y similares.

"Alquenileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado divalente que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un alqueno original. El grupo puede estar en la forma o bien Z o bien E (cis o trans) alrededor del/de los doble(s) enlace(s). Los ejemplos de grupos alquenileno incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH-, -CH=C(H)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(H)=C(H)CH<sub>2</sub>- y similares.

"Alquinileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado divalente que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un alquino original. Los ejemplos de grupos alquinileno incluyen, pero no se limitan a, -C≡C-, -CH<sub>2</sub>C≡C-, -CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-.

"Arilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillos aromáticos original. Arilo abarca anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros condensados con un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O y S. En determinadas realizaciones, un grupo arilo puede comprender desde 6 hasta 10 átomos de carbono. Sin embargo, arilo no abarca ni se solapa de ningún modo con heteroarilo, definido por separado a continuación. Por tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se condensan con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillos resultante es heteroarilo, no arilo, tal como se define en el presente documento.

"Aralalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente, pero no necesariamente, un átomo de carbono terminal, se reemplaza por un grupo arilo. Los grupos aralalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. En determinadas realizaciones, un grupo aralalquilo puede ser aralalquilo (C<sub>6-30</sub>), por ejemplo, el grupo alquilo del grupo aralalquilo puede ser (C<sub>1-10</sub>) y el resto arilo puede ser (C<sub>5-20</sub>).

"Aralalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo en el que un enlace a uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se reemplaza por un enlace a un grupo arilo.

"Aralalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo en el que un enlace a uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se reemplaza por un enlace a un grupo arilo.

"Carbonilo" se refiere al radical grupo -C(O).

"Carboxilo" se refiere al radical -C(O)OH.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado. Cuando se pretende un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede ser cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, tal como, por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

"Heterocíclico", "heterociclo" o "heterociclilo" se refieren a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado o insaturado, pero no aromático en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente por el mismo o diferente heteroátomo y sus átomos de hidrógeno asociados, cuando sea apropiado. Los heteroátomos típicos para reemplazar el/los átomo(s) de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, O y S. Los grupos heterociclilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano y similares. Heterociclilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de oxo (=O) u óxido (-O), tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo heterociclilo. Los ejemplos de grupos heterociclilalquilo incluyen, pero no se limitan a, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, tetrahydrofuranilmetilo, piperidinilmetilo y similares.

"Enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, trastorno, estado, síntoma o indicación.

"Halo" o "halógeno" se refiere a un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno se reemplaza por un halógeno. Por tanto, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con dos o más átomos de halógeno). El término "perhaloalquilo" significa, a menos que se establezca lo contrario, un grupo alquilo en el que cada uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno. Por ejemplo, el término "perhaloalquilo", incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, pentacloroetilo, 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo individual de un sistema de anillos heteroaromáticos original. Heteroarilo abarca anillos aromáticos, monocíclicos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, desde 1 hasta 4, o en determinadas realizaciones, desde 1 hasta 3, heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono; y sistemas de anillos policíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, desde 1 hasta 4, o en determinadas realizaciones, desde 1 hasta 3, heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono y en los que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático. Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros condensado con un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros o un anillo aromático carbocíclico y un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros condensado con un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros. Para sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos, condensados en los que sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o el anillo carbocíclico. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo supera 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En determinadas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor de 2. En determinadas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1. Heteroarilo no abarca ni se solapa con arilo tal como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, arindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser heteroarilo de entre 5 y 20 miembros, tal como, por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En determinadas realizaciones, grupos heteroarilo pueden ser los derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

"Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp<sup>3</sup>, se reemplaza por un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo puede ser un heteroaralquilo de 6 a 30 miembros, por ejemplo, el resto alquilo del heteroarilalquilo puede incluir de 1 a 10 miembros y el resto heteroarilo del heteroarilalquilo puede incluir de desde 5 hasta 20 miembros.

"Sulfonilo" se refiere a un radical -S(O)<sub>2</sub>R en el que R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido tal como se define en el presente documento. Los

ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo y similares.

5 "Sulfanilo" se refiere a un radical -SR en el que R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclico sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido tal como se define en el presente documento que puede estar opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y similares.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a generalmente reconocido para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

10 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formados con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se reemplaza por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, dicitohexilamina y similares.

20 "Excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador farmacéuticamente aceptable" o "adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refieren, respectivamente, a un excipiente, portador o adyuvante con el que se administra al menos un compuesto de la presente descripción. "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra al menos un compuesto de la presente descripción.

25 "Estereoisómero" se refiere a un isómero que difiere en la disposición de los átomos constituyentes en el espacio. Estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí y ópticamente activos se denominan "enantiómeros", y estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí y son ópticamente activos se denominan "diastereómeros"

"Sujeto" incluye mamíferos y seres humanos. Los términos "ser humano" y "sujeto" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

30 "Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente por el/los mismo(s) o diferente(s) sustituyente(s).

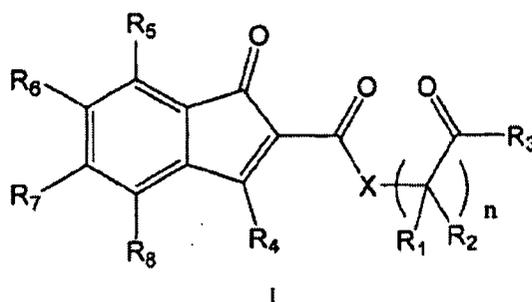
Cada  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_{1-6}$ ).

35 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar a tal tratamiento para la enfermedad, el trastorno o el síntoma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la gravedad de la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o el trastorno, la edad del sujeto que va a tratarse y/o el peso del sujeto que va a tratarse. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede resultar fácilmente evidente para los expertos en la técnica o puede determinarse mediante experimentación de rutina.

40 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a detener o mejorar una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reducir el riesgo de adquirir una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reducir el desarrollo de una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o trastorno, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. "Tratar" o "tratamiento" también se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, o bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o bien ambos, o inhibir al menos un parámetro físico que puede no ser discernible para el sujeto. Además, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno o al menos síntomas del mismo en un sujeto que puede estar expuesto a o predispuesto a una enfermedad o trastorno aún cuando ese sujeto no experimente o presente aún síntomas de la enfermedad o trastorno.

Ahora se hará referencia en detalle a realizaciones de la presente descripción.

En un aspecto, la invención proporciona al menos un compuesto de fórmula I:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero; o una mezcla de cualquiera de los anteriores, en la que:

n es de 1 a 6;

5 X es  $-NR_a$ , en el que  $R_a$  es H;

cada caso de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ , o  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

$R_3$  se selecciona de OH, SH,  $NH_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  o sulfanilo;

10  $R_4$  es OH;

$R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente de H, Cl, F, Br, I, alquilo, alqueno, alquino,  $NR_bR_c$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OR_9$ ,  $SR_9$ ,  $SO_2R_9$ , CN,  $NO_2$ , arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alcocarbonilo, haloalquilo, perhaloalquilo o  $-Y-R_{10}$ , en el que:

15 Y se selecciona de  $-N(R_{11})-Z-$  o  $-Z-N(R_{11})-$ ;

Z se selecciona de C(O),  $SO_2$ , alqueno, alquenoileno o alquinoileno;

$R_9$  se selecciona de H, alquilo, alqueno o alquino;

$R_{10}$  se selecciona de H, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

$R_{11}$  se selecciona de H o alquilo  $C_{1-6}$ ; y

20  $R_b$  y  $R_c$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ , o  $R_b$  y  $R_c$  pueden unirse entre sí para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo de 3 a 6 miembros sustituido,

siendo el compuesto distinto de ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético o un éster metílico, etílico o propílico del mismo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I,  $R_3$  es OH.

25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, al menos uno de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  es distinto de H. En algunas de tales realizaciones, al menos uno de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se selecciona de Cl, F, Br, I, alquilo, alqueno, alquino,  $NR_bR_c$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OR_9$ ,  $SR_9$ ,  $SO_2R_9$ , CN,  $NO_2$ , arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alcocarbonilo, haloalquilo, perhaloalquilo o  $-Y-R_{10}$ .

30 Todavía en otras de tales realizaciones, al menos uno de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se selecciona de Cl, F, Br, I, alquilo,  $C(O)OR_9$ , arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, heteroarilo, heterociclilo, haloalquilo o perhaloalquilo. Todavía en otras de tales realizaciones, al menos uno de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se selecciona de Cl, F, Br, I, arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o perhaloalquilo. En algunas realizaciones,

35 al menos uno de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se selecciona de Cl, F, Br, I,  $CF_3$ , fenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 2-carboxifenilo, ciclopropilo, 4-piridilo, 3-piridilo, 2-piridilo, 3-tiofenilo, 2-tiofenilo o 4-piridilo. Todavía en otras realizaciones, al menos uno, uno o dos de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se selecciona de Cl, F, Br, I, arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, haloalquilo o perhaloalquilo. En algunas realizaciones, al menos uno  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se selecciona de Cl, F, Br, I,  $CF_3$ , fenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo o 2-clorofenilo. En

40

algunas de tales realizaciones, X es NH; n es 1, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos H y R<sub>4</sub> es OH. En algunas de tales realizaciones, R<sub>3</sub> es OH o alcoxilo C<sub>1-6</sub> tal como un grupo metoxilo, etoxilo, propoxilo o butoxilo. Todavía en otras de tales realizaciones, R<sub>3</sub> es OH.

5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, al menos un caso de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es un arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, un heteroarilo o un grupo heterociclilo. En algunas de tales realizaciones, al menos un caso de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es un grupo heterociclilo. En otras de tales realizaciones, al menos un caso de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es un grupo heteroarilo. En otras de tales realizaciones, al menos un caso de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es un grupo fenilo o fenilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo.

10 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, al menos un caso de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> se elige de un halo o un resto sustituido con al menos un halo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, al menos un caso de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es un grupo haloalquilo o perhaloalquilo. En algunas de tales realizaciones, al menos un caso de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es un grupo perfluoroalquilo tal como un grupo CF<sub>3</sub>.

15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, al menos un caso de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> es distinto de H. En algunas realizaciones, al menos dos casos de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> son distintos de H. En algunas realizaciones, el compuesto es distinto de ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético, o un éster metílico, etílico o propílico del mismo.

20 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, al menos un caso de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> se elige de cualquiera de los grupos correspondientes a estas variables en cualquiera de los compuestos de los ejemplos.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, n es 1.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, n es 1 y R<sub>3</sub> es OH o una sal del mismo. En algunas de tales realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos H.

25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, X es -NR<sub>a</sub>-; R<sub>3</sub> es H; n es 1; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos H; R<sub>3</sub> se selecciona de OH o alcoxilo inferior; y R<sub>4</sub> es OH. En algunas de tales realizaciones, al menos uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es distinto de H. En algunas de tales realizaciones, al menos uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se selecciona de Cl, F, Br, I, alquilo, alqueno, alquino, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, C(O)OR<sub>9</sub>, OR<sub>9</sub>, SR<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alcoxycarbonilo, haloalquilo, perhaloalquilo o -Y-R<sub>10</sub>. Todavía en otras de tales realizaciones, al menos uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se selecciona de Cl, F, Br, I, alquilo, C(O)OR<sub>9</sub>, arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, heteroarilo, heterociclilo, haloalquilo o perhaloalquilo. Todavía en otras de tales realizaciones, al menos uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se selecciona de Cl, F, Br, I, arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, haloalquilo o perhaloalquilo.

30 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas de tales realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de H y metilo. En algunas de tales realizaciones, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos H.

40 En una realización, el compuesto de fórmula I es uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos descritos en el presente documento. Por tanto, en algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de uno cualquiera o todos de los enumerados a continuación o es una sal del mismo, un tautómero del mismo o una sal del tautómero:

ácido 2-(3-hidroxi-4-yodo-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;

ácido 2-(5-bromo-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;

ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-5-(trifluorometil)-1H-inden-2-carboxamido)acético;

45 ácido 2-(4-cloro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;

ácido 2-(6-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;

ácido 2-(7-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;

ácido 2-(4,7-dicloro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;

ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-7-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acético;

50 ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-6-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acético;

- ácido 2-(3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(3-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(4-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 5 ácido 2-(4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(3-hidroxi-7-(2-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(3-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(6-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético; o  
 ácido 2-(3-hidroxi-6-(3-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético.
- 10 En otras realizaciones, el compuesto se selecciona de uno cualquiera o todos de los enumerados a continuación o es una sal del mismo, un tautómero del mismo o una sal del tautómero:  
 ácido 2-(5,6-dicloro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(4,7-difluoro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-4-carboxílico;  
 15 ácido 2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-5-carboxílico;  
 ácido 4-(2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-4-il)benzoico;  
 ácido 4-(2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-5-il)benzoico;  
 ácido 2-(5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- 20 ácido 2-(5-ciclopropil-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-5-(piridin-3-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-5-(tiofen-2-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético;  
 ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-(piridin-3-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético; o
- 25 ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-(trifluorometil)-1H-inden-2-carboxamido)acético.
- Los compuestos de la presente descripción pueden contener uno o más centros quirales. Tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos de tales estereoisómeros, y mezclas enriquecidas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la presente descripción. Pueden prepararse estereoisómeros puros, y mezclas enriquecidas de los mismos usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, pueden separarse mezclas racémicas de tales compuestos usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.
- 30 En algunas realizaciones, el al menos un compuesto es una sal. Tales sales pueden ser anhidras o estar asociadas con una o más moléculas de agua como un hidrato.
- 35 En algunas realizaciones, el compuesto es un éster alquílico (C<sub>1</sub>C<sub>6</sub>) tal como un éster metílico, etílico, propílico, butílico, pentílico o hexílico.
- También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En tales realizaciones, el al menos un compuesto está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada de isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, tensión arterial alta sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio.
- 40 Se proporcionan además composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador farmacéuticamente

aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en combinación con al menos un compuesto adicional tal como un agente estimulador de la eritropoyesis o un agente quimioterápico.

5 Los compuestos de la invención también pueden usarse para preparar medicamentos para estimular la eritropoyesis en un sujeto. Tales medicamentos utilizan un compuesto de cualquiera de las realizaciones de la invención.

En algunas realizaciones, el valor de  $CI_{50}$  de la actividad inhibidora de HIF PHD del compuesto es de 40  $\mu M$  o menos. En otras realizaciones, el valor de  $CI_{50}$  de la actividad inhibidora de HIF PHD del compuesto es de 10  $\mu M$  o menos. Todavía en otras realizaciones, el valor de  $CI_{50}$  de la actividad inhibidora de HIF PHD del compuesto es de 100 nM o menos, mientras que en otros es de 10 nM o menos.

10 En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento.

En algunas de tales realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para tratar isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, tensión arterial alta sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio.

15 En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para tratar anemia.

20 El término "composición" tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" quiere decirse que el portador, excipiente o diluyente es compatible con los otros componentes de la formulación y no es perjudicial para el receptor del mismo.

La formulación de la composición puede mejorar una o más propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, biodisponibilidad oral, permeabilidad por la membrana) de un compuesto de la invención (en el presente documento denominado principio activo).

25 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo el principio activo uniforme e íntimamente en asociación con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades.

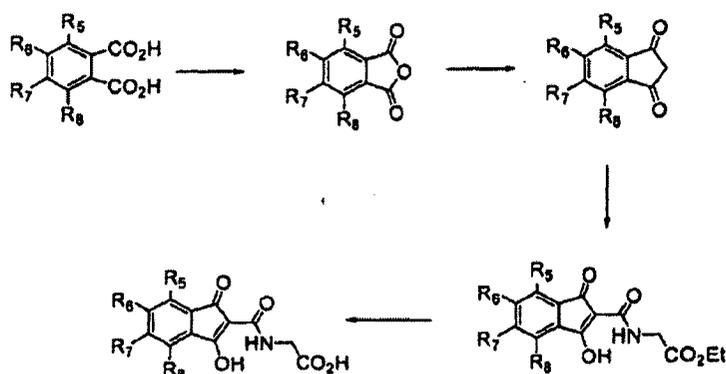
30 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones previstas para uso oral según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes disgregantes y de granulación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses n.ºs 4.256.108, 4.160.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

35 También pueden presentarse formulaciones para uso oral como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

40 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes humectantes o de dispersión pueden ser un fosfátido que se produce de

- 5 manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 10 Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- 15 Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente humectante o de dispersión, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se muestran a modo de ejemplo agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- 20 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.
- 25 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.
- 30 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.
- 35 Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto liberando el fármaco. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.
- 40 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, aplicación tópica también pretende incluir el uso de colutorios y gargarismos.
- 45 El esquema 1 muestra una ruta de síntesis general que puede usarse para preparar los compuestos de la invención. Se proporcionan detalles adicionales de la ruta de síntesis en los ejemplos que siguen.

## Esquema 1



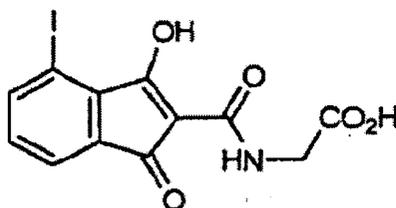
La invención se describe adicionalmente mediante la referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden mostrar a modo de ejemplo la invención reivindicada.

### Ejemplos

- 5 A menos que se establezca lo contrario, se obtuvieron todos los compuestos de fuentes comerciales o se prepararon usando los métodos y procedimientos experimentales descritos en el presente documento. Se usan las siguientes abreviaturas para referirse a diversos reactivos y disolventes:

DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
10 EtOH	Etanol
MeOH	Metanol
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
15 TR-FRET	Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de resolución temporal

Método 1. Preparación de ácido 2-(3-hidroxi-4-yodo-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético.



- 20 (a) 4-Yodoisobenzofuran-1,3-diona. Se colocó una disolución de ácido 3-yodoftálico (5,00 g, 17 mmol, disponible comercialmente de Fluorchem Products, West Columbia, SC) y anhídrido acético (15 ml) en un matraz sellado y entonces se calentó en un baño de aceite a 140°C durante 4 horas. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, y entonces se colocó en un baño de hielo. Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con éter frío y se secaron a vacío.
- 25 (b) 4-Yodo-2H-inden-1,3-diona. A una disolución agitada de 4-yodoisobenzofuran-1,3-diona (4,7 g, 17 mmol) y anhídrido acético (15 ml, 163 mmol) que contenía TEA (8,6 ml, 62 mmol) se le añadió acetoacetato de terc-butilo (3,1 ml, 19 mmol). Tras agitar durante 6 horas a temperatura ambiente, se vertió la reacción en un matraz que contenía hielo, y se añadió gota a gota HCl 5 N (25 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 5 minutos y entonces se colocó el matraz en un baño de aceite a 75°C durante 5 minutos. Entonces se enfrió el matraz hasta temperatura ambiente, y se extrajo la reacción varias veces con DCM (3x50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite de color negro.
- 30 (c) 2-(3-Hidroxi-4-yodo-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acetato de etilo. A una disolución agitada de 4-yodo-2H-inden-1,3-diona (1,70 g, 6,2 mmol) en THF (30 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% (0,25 g, 6,2 mmol). Una vez que cesó el desprendimiento de gas vigoroso, se añadió 2-isocianatoacetato de etilo (0,71 ml, 6,2 mmol) a la

reacción de color púrpura y se continuó agitando durante 1,5 horas. Se eliminó el THP a presión reducida, y entonces se recogieron los sólidos mediante filtración. El lavado con éter frío proporcionó el compuesto del título puro.

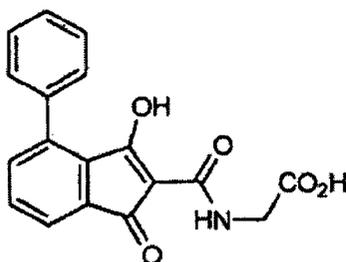
- 5 (d) Ácido 2-(3-hidroxi-4-yodo-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético. A una disolución de 2-(3-hidroxi-4-yodo-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acetato de etilo en THF (25 ml) se le añadió NaOH 5 N (30 ml). Se agitó la reacción durante 1 hora. Se separaron los sólidos por filtración y se acidificaron con HCl 5 N. Se filtró el sólido de color amarillo y entonces se lavó con agua y éter frío. Se secó el sólido resultante en un horno de vacío durante la noche a 50°C. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,08 (s, 2 H) 7,33 (t, J=7,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=7,24 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=7,83 Hz, 1 H).

- 10 Tabla 1. La siguiente tabla enumera compuestos que se prepararon mediante los métodos descritos anteriormente.

Ej.	Estructura	Nombre	<sup>1</sup> H-RMN DMSO-d <sub>6</sub> (δ ppm)	Método
1		Ácido 2-(3-hidroxi-4-yodo-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	4,08 (s, 2 H) 7,33 (t, J=7,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=7,24 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=7,83 Hz, 1 H)	1
2		Ácido 2-(5-bromo-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	4,06 (2 H, s), 7,48 (1 H, d, J=7,7 Hz), 7,65 (1 H, s), 7,79 (1 H, d, J=9,4)	1(b)-(d)
3		Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-5-(trifluorometil)-1H-inden-2-carboxamido)acético	4,07 (s, 2 H) 7,69 – 7,78 (m, 2 H) 7,93 – 8,01 (m, 1 H)	1
4		Ácido 2-(4-cloro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	4,06 (2 H, s), 7,49 – 7,53 (1 H, m), 7,53 – 7,62 (2 H, m)	1(b)-(d)
5*		Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	3,40 (2 H, d, J=4,1 Hz), 7,26 (2 H, dd, J=5,0, 3,2 Hz), 7,37 (2 H, dd, J=4,8, 3,1 Hz), 8,60 (1 H, t, J=4,5 Hz)	1(c)-(d)
6		Ácido 2-(6-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	8,90 (s a, 1 H) 7,63 (dd, J=7,82, 4,89 Hz, 1 H) 7,32 – 7,49 (m, 2 H) 4,09 (s, 2 H)	1
7		Ácido 2-(7-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	8,89 (s a, 1 H) 7,58 – 7,73 (m, 1 H) 7,32 – 7,51 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H)	1
8		Ácido 2-(4,7-dicloro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	9,01 (s a, 1 H) 7,51 (s, 2 H) 4,03 (s, 2 H)	1

\* Compuesto de referencia

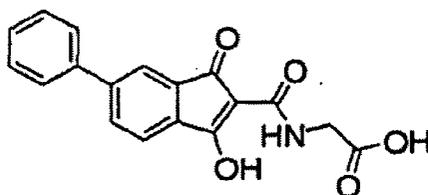
Método 2. Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acético.



5 (a) 2-(3-Hidroxi-1-oxo-4-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acetato de etilo. Se cargó un tubo de reacción de 20 ml con 2-(3-hidroxi-4-yodo-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acetato de etilo (120 mg, 0,30 mmol, método 1), ácido fenilborónico (0,36 mmol, 1,2 eq., disponible comercialmente de Aldrich) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (11,6 mg, 0,02 mmol). Se añadió una disolución de carbonato de sodio (79,5 mg, 0,75 mmol) en agua (0,5 ml), seguido por una disolución de acetato de paladio (3,36 mg, 0,015 mmol) en DMF desgasificada (0,2 ml). Entonces se añadió DMF desgasificada adicional (1,2 ml) y se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno. Se tapó el recipiente de reacción y se calentó en un agitador a 95°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa.

10 (b) Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título mediante condiciones de saponificación análogas al método 1(d).

Método 3. Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-6-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acético



15 (a) 2-(3-Hidroxi-1-oxo-6-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acetato de etilo. Se preparó el compuesto del título mediante un método análogo al método 2(a) usando 2-(6-bromo-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acetato de etilo como material de partida. Se preparó 2-(6-bromo-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acetato de etilo mediante el método 1, como en el ejemplo 2.

(b) Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-6-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera análoga al método 2(b).

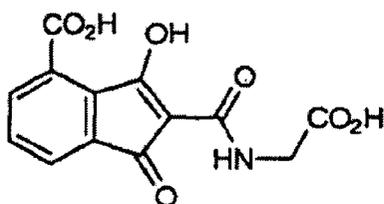
20 Tabla 2. La siguiente tabla enumera compuestos que se prepararon mediante los métodos 2 y 3 tal como se describió anteriormente.

Ej.	Estructura	Nombre	EM (M+H) <sup>+</sup>	Método
9		Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-7-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acético	324	2
10		Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-6-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acético	324	3

11		Ácido 2-(3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	353	2
12		Ácido 2-(3-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	353	3
13		Ácido 2-(4-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	357	2
14		Ácido 2-(4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	357	2
15		Ácido 2-(4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	357	2
16		Ácido 2-(3-hidroxi-7-(2-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	353	2
17		Ácido 2-(3-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	353	2

18		Ácido 2-(6-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	357	3
19		Ácido 2-(3-hidroxi-6-(3-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	353	3

Método 4. Preparación de ácido 2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-4-carboxílico.



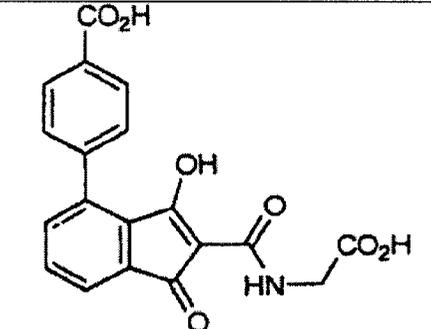
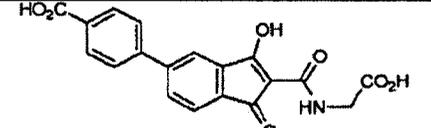
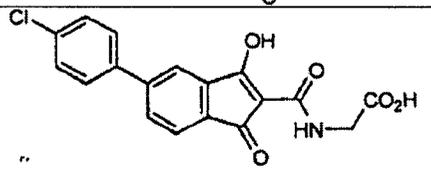
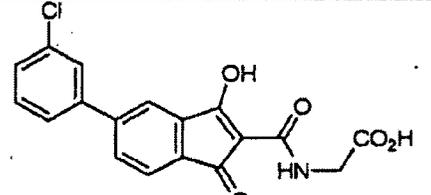
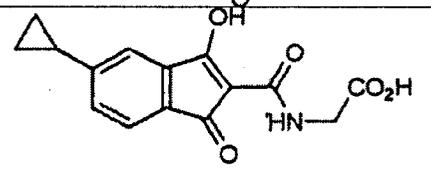
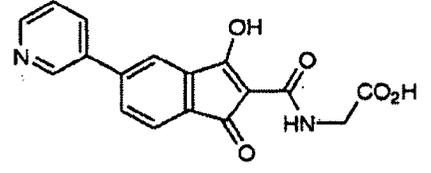
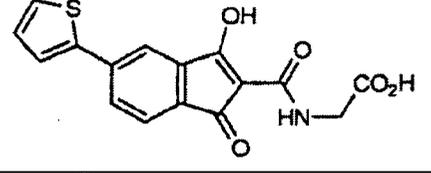
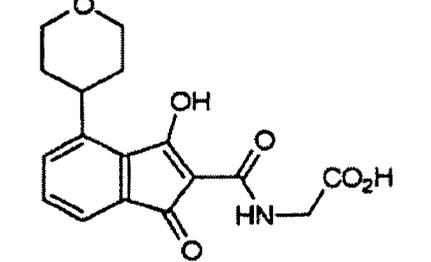
5

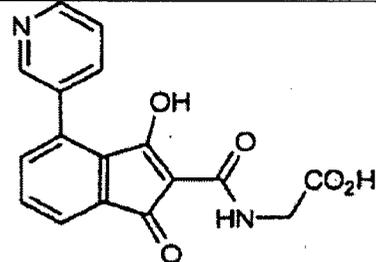
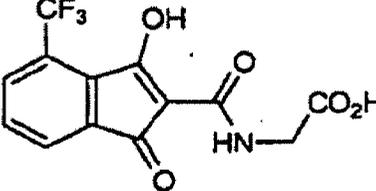
(a) 2-((2-Etoxi-2-oxoetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-4-carboxilato de metilo. Se prepara el compuesto del título mediante carbonilación mediada por metal de 2-(3-hidroxi-4-yodo-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acetato de etilo con monóxido de carbono en MeOH según procedimientos de la bibliografía.

(b) Ácido 2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-4-carboxílico. Se prepara el compuesto del título mediante condiciones de saponificación análogas al método 1(d).

Tabla 3. La siguiente tabla enumera compuestos que se prepararon mediante los métodos descritos anteriormente.

Ej.	Estructura	Nombre	PM	Método
20		Ácido 2-(5,6-dicloro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	316	1
21		Ácido 2-(4,7-difluoro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	283	1
22		Ácido 2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-4-carboxílico	291	1,4
23		Ácido 2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-5-carboxílico	291	1,4

24		Ácido 4-(2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-4-il)benzoico	367	1,2
25		Ácido 4-(2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-5-il)benzoico	367	1,3
26		Ácido 2-(5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	357	1,3
27		Ácido 2-(5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	357	1,3
28		Ácido 2-(5-ciclopropil-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético	287	1,3
29		Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-5-(piridin-3-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético	324	1,3
30		Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-5-(tiofen-2-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético	329	1,3
31		Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético	331	1,2

32		Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-(piridin-3-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético	324	1,2
33		Ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-(trifluorometil)-1H-inden-2-carboxamido)acético	315	1

Los siguientes son ejemplos de métodos que pueden usarse para cuantificar la actividad de HIF PHD y la inhibición de la actividad de HIF PHD por compuestos de la presente invención.

Expresión, purificación y marcaje con europio de VCB y diseño de un ensayo de TR-FRET basado en Eu-VCB para la detección de péptidos de hidroxiprolil HIF1 $\alpha$

- 5 El complejo de VCB se define como el complejo heterotrimérico de proteína de Von Hippel-Lindau (pVHL), elongina B y elongina C. VCB se une específicamente a residuos de hidroxiprolina de HIF1 $\alpha$ , iniciando la poliubiquitinilación de HIF1 $\alpha$  y su posterior destrucción proteolítica. En ausencia de actividad de prolil hidroxilasa, VCB no se une a HIF1 $\alpha$  no modificado. Se expresó el complejo de VCB en *E. coli* y se purificó a partir de la fracción soluble. Las secuencias de aminoácidos de los tres componentes proteicos son las siguientes:
- 10 VHL (aminoácidos 54-213)
- MHHHHHHEAGRPRPVLRSVNSREPSQVIFCNRSRVLVLPVWLNFDGEPQPYPTLPPGTGRRHSYRGHLWLFDRDAG  
THDGLLVNQTELFVPSLNVGQPIFANITLPVYTLKERCLQVVRSLVKPENYRRLDIVRSLYEDLEDHPNVQKDLERLT  
QERIAHQRMGD (SEQ ID NO: 1)
- Elongina B
- 15 MDVFLMIRRHKTTIFTDAKESSTVFELKRIVEGILKRPPDEQRLYKDDQLDDGKTLGECGFTSQTARQPAPATVGLAF  
RADDTFEALCIEPFSSPELPDVMKPKQDSGSSANEQAVQ\* (SEQ ID NO: 2)
- Elongina C (aminoácidos 17-112)
- MYVKLISSDGHEFIVKREHALTSGTIKAMLSGPGQFAENETNEVNFREIPSHVLSKVCMYFTYKVRYSSTEIPEFPPIA  
PEIALELLMAANFLDC (SEQ ID NO: 3)
- 20 El extremo N-terminal de VHL contiene una etiqueta de afinidad de seis histidinas para fines de purificación.
- Un ensayo basado en VCB permite una medición directa y altamente sensible de la formación de producto enzimático (proteína HIF1 $\alpha$  o fragmentos de la misma que contienen un residuo de prolina hidroxilado) y es adecuado para selección de alto rendimiento.
- 25 Para la expresión en *E. coli*, se clonó VHL 54-213 en pAMG21 (promotor Plux) entre el sitio NdeI-XhoI. Inmediatamente en el sentido de 3' de esto, está el gen de elongina C clonado en el sitio XhoI hasta SacII. Hay un espaciador de 13 pb entre el codón de terminación de VHL y el codón de iniciación de elongina C. El plásmido de expresión pAMG21 es un plásmido de 6118 pares de bases que se derivó del vector de expresión pCFM1656 (ATCC n.º 69576), que a su vez puede derivarse del sistema de vectores de expresión descrito en la patente estadounidense n.º 4.710.473. Este diseño permite la inducción química en vez de térmica de la expresión de proteína mediante la sustitución de la región promotora, reemplazando un promotor de bacteriófago lambda pl sintético por un segmento de ADN que contiene el gen de LuxR y el promotor LuxPR, y permite la regulación de la expresión por la proteína LuxR codificada por el plásmido, permitiendo de ese modo que cualquier cepa de *E. coli* sirva como huésped.
- 30
- 35 Se clonó elongina B en pTA2 (vector basado en pACYC 184.1) bajo el control de un promotor Lac. Se transformaron células de *E. coli* competentes con el constructo pAMG21-VHL-elongina C. Se hicieron competentes de nuevo estas células de *E. coli* antes de la transformación con el constructo pTA2-elongina B para producir la cepa de *E. coli* final que contiene ambos constructos de plásmido. Se inició la inducción de la expresión de proteína mediante la adición

de IPTG y N-(3-oxo-hexanoil)-homoserina lactona (HSL) a 30°C.

Se lisaron las células bacterianas en un microfluidizador en tampón acuoso de pH 8,0 y se separó la fracción soluble mediante centrifugación. Se sometió la fracción de *E. coli* soluble a cromatografía de quelación de níquel-NTA utilizando la etiqueta de afinidad de seis histidinas ubicada en el constructo pVHL. Se aplicaron las fracciones agrupadas de la columna de níquel a una columna de cromatografía de exclusión molecular Superdex 200 (SEC). La proteína eluyó como un monómero en SEC, lo que indica que los tres componentes proteicos formaban un complejo en disolución. Se agruparon las fracciones de la columna de SEC y se aplicaron a una columna de intercambio aniónico de Q Sepharose para su purificación final. Se visualizó el complejo purificado mediante SDS-PAGE y se confirmaron las identidades de los tres componentes proteicos mediante secuenciación de los aminoácidos N-terminales.

Se intercambió VCB purificada en tampón carbonato de sodio 50 mM pH 9,2 y se marcó con un quelato de europio durante la noche. Se usó el quelato de europio LANCE™ (PerkinElmer, Inc; quelato Eu-W1024 ITC; el número de catálogo es AD0013) para marcar los residuos de lisina del complejo de VCB. El quelato contiene un grupo reactivo isotiocianato que marca específicamente proteínas en residuos de lisina (hay quince residuos de lisina en el complejo de proteína VCB). Se purificó la VCB europilada resultante mediante columnas de desalación y se cuantificó por medios convencionales. Se determinó que el rendimiento de marcaje era de 6,6 grupos europio por un complejo de VCB.

Se produjeron dos péptidos por SynPep, Inc.: un péptido modificado con hidroxiprolina y un péptido control no modificado. Se esperaba que VCB se uniese específicamente al péptido modificado con hidroxiprolina (una imitación de la hidroxilación enzimática por prolil hidroxilasa). No se esperaba que VCB se uniese al péptido no modificado. Se produjeron ambos péptidos con un grupo biotina en el extremo N-terminal para permitir la unión mediante el aceptor fluorescente marcado con estreptavidina alofococianina (estreptavidina APC; Prozyme, Inc.).

La secuencia de los péptidos de HIF1 $\alpha$  sintetizados a la medida (aminoácidos 556-575, con residuos de metionina reemplazados por residuos de alanina para evitar la oxidación) eran las siguientes:

(no modificado) biotina-DLDLEALAPYIPADDDFQLR-CONH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 4)

(modificado) biotina-DLDLEALA[hyP]YIPADDDFQLR-CONH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 5)

Se adquirieron los péptidos de SynPep como sólidos liofilizados y se suspendieron en DMSO para uso experimental. Se cuantificaron los péptidos según su absorbancia a 280 nm.

Se realizaron los experimentos en placas de poliestireno Costar de 96 pocillos. Se suspendieron péptidos biotinilados y VCB europilada en el siguiente tampón: HEPES 100 mM 7,5, NaCl 0,1 M, BSA al 0,1% y Tween 20 al 0,05%. Se permitió que los reactivos alcanzaran el equilibrio agitando durante 1 hora antes de que se leyeran las placas en el instrumento Discovery (Packard). La salida de datos es la razón de señal de emisión a 665 nm y 620 nm que resulta de la excitación a 320 nm.

Tal como se muestra en la figura 1, la interacción específica de VCB europilada con el péptido de HIF1 $\alpha$  modificado con hidroxiprolina acoplado a estreptavidina APC generó una señal de fluorescencia detectable con respecto a la señal de fondo. Estos resultados demuestran una señal de fluorescencia generada por la interacción específica de Eu-VCB con péptido de hyp-HIF1 $\alpha$ . Cada barra representa los datos de un único pocillo de una placa de ensayo de 96 pocillos. Se calculó la razón de señal con respecto al fondo y el intervalo lineal de detección titulando el péptido no modificado). Se tituló la concentración de Eu-VCB a través de las filas (nM) y se titularon las concentraciones de estreptavidina APC en las columnas. Se fijó la concentración de péptido a 100 nM.

#### Detección de hidroxiprolil HIF-1 $\alpha$ convertida enzimáticamente mediante HIF PHD2 e inhibición de la actividad de HIF PHD2

Se validó la unión del péptido P564-HIF1 $\alpha$  a VCB utilizando la tecnología de FRET de resolución temporal (TR-FRET) homogénea. Se sintetizó internamente un péptido de 17 aminoácidos (17 aa) con un extremo N-terminal marcado con una molécula de biotina correspondiente a las secuencias de aminoácidos 558 a 574 de la proteína HIF1 $\alpha$  proteína (DLEMLAPYIPMDDDFQL (SEQ ID NO: 6)). Se generó químicamente un segundo péptido de 17 aa que contenía una prolina hidroxilada en la posición 564 para imitar la forma de producto convertido por la enzima PHD de la proteína que se reconoce por VCB. Se realizó el ensayo en un volumen final de 100  $\mu$ l en tampón que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 8), NaCl 100 mM, FBS inactivado por calor al 0,05%, Tween-20 al 0,05% y NaN<sub>3</sub> al 0,5%. Se determinó la señal óptima con respecto al fondo y el intervalo lineal de detección titulando el péptido hidroxilado o no hidroxilado a concentraciones variadas entre 0 y 1  $\mu$ M con una titulación de VCB-Eu a concentraciones variables entre 0 y 50 nM con 50 nM de estreptavidina APC. Se permitió que los reactivos de unión alcanzaran el equilibrio agitando durante 1 hora antes de que se leyera en el instrumento Discovery (Packard). La salida de datos es la razón de la señal de emisión a 665 nm y 620 nm resultante de la excitación a 320 nm.

Se detectó la actividad de HIF PHD2 mediante la unión del péptido P564-HIF1 $\alpha$  y VCB en el formato de TR-FRET.

5 Se sometió a ensayo HIF PHD2 a diversas concentraciones entre 0 y 400 nM con péptido de HIF1 $\alpha$  3  $\mu$ M en tampón que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, 2-oxoglutarato 2 mM (2-OG), ácido ascórbico 2 mM y FeCl<sub>2</sub> 100  $\mu$ M en un volumen final de 100  $\mu$ l. Se determinó el transcurso de tiempo transfiriendo periódicamente 2,5  $\mu$ l de la reacción a 250  $\mu$ l de tampón de TR-FRET 10x que contenía HEPES 500 mM (pH 7,5), NaCl 1 M, BSA al 1% y Tween-20 al 0,5% para terminar la reacción enzimática. Se añadió péptido de HIF-1 $\alpha$  15 nM a partir de la reacción terminada a estreptavidina-APC 35 nM y VCB-Eu 10 nM hasta un volumen final de 100  $\mu$ l en tampón de TR-FRET 10X. Se colocaron los reactivos de TR-FRET en un agitador durante 1 hora antes de la detección en la plataforma Discovery.

10 Tal como se demuestra en las figuras 2A y 2B, hubo un aumento dependiente de la dosis en la señal de TR-FRET resultante de la unión del péptido P564-HIF1 $\alpha$  hidroxilado a VCB-Eu en comparación con la forma no hidroxilada del péptido dando como resultado una razón de señal con respecto a ruido de 14 veces a péptido de HIF1 $\alpha$  125 nM. La unión de VCB al péptido unido a APC permite una transferencia FRET entre el Eu y APC. La señal era lineal hasta péptido 2 nM con VCB 3,125 nM, pero aumenta hasta péptido 62,5 nM con VCB 50 nM dando como resultado un intervalo lineal más grande.

15 La detección mediante TR-FRET utilizando VCB marcada con Eu es un sistema práctico para determinar la actividad catalítica de HIF PHD2. La hidroxilación por HIF PHD2 del péptido de HIF1 $\alpha$  da como resultado el aumento de afinidad de VCB por el péptido y por tanto una señal de FRET aumentada. Tal como se muestra en las figuras 3A y 3B, se verificó la actividad con una señal de TR-FRET creciente y casi lineal a lo largo del tiempo. Hubo un aumento dependiente de la dosis en las tasas iniciales con una concentración de enzima HIF PHD2 creciente hasta 400 nM. Las tasas lineales eran lineales hasta enzima 100 nM.

20 Se cuantificó la inhibición de la actividad de HIF PHD2 utilizando la tecnología de TR-FRET. HIF PHD2 cataliza una modificación con hidroxilo en el residuo de prolina del sustrato peptídico P564-HIF1 $\alpha$  (biotina-DLEMLAPYIPMDDDFQL (SEQ ID NO: 7)) dando como resultado el reconocimiento y la unión del complejo heterotrimérico de proteína de Von Hippel-Lindau (pVHL) europilada, elongina B y elongina C (VCB-Eu).

25 Se ejecutó el ensayo de inhibición de PHD2 mediante la adición de FeCl<sub>2</sub> recién disuelto hasta 178,57  $\mu$ M (concentración final de 100  $\mu$ M) en tampón de reacción de PHD2 que contenía MES 30 mM, pH 6, NaCl 10 mM, Brij-35 al 0,25%, BSA al 0,01% y DMSO al 1%. Se añadieron 28  $\mu$ l de la disolución de hierro y 2  $\mu$ l de compuestos inhibidores diluidos en serie en DMSO al 100% (DMSO al 5% final) a placas de microtitulación de 96 pocillos de polipropileno negras. A eso, se añadieron 10  $\mu$ l de PHD2 10 nM (2 nM final) a todos los pocillos de la placa excepto para los 8 pocillos de la columna 12 (control LO), y se permitió incubar a temperatura ambiente en el agitador durante una hora. La columna 6 era el control HI que contenía enzima PHD2 y vehículo de DMSO al 5%, pero no compuesto inhibidor. Para iniciar la reacción enzimática de PHD2, se añadieron a todos los pocillos de la placa 10  $\mu$ l de una disolución que contenía péptido P564-HIF1 $\alpha$  500 nM (100 nM final), ácido ascórbico 10 mM (2 mM final) y 2-oxoglutarato 1,25  $\mu$ M ( $\alpha$ -cetoglutarato; 0,25  $\mu$ M final) en tampón de reacción de PHD2 y se permitió incubar en el agitador a temperatura ambiente durante una hora.

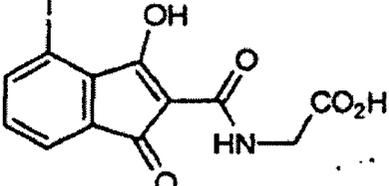
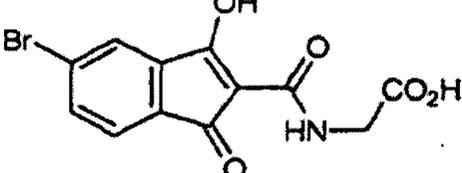
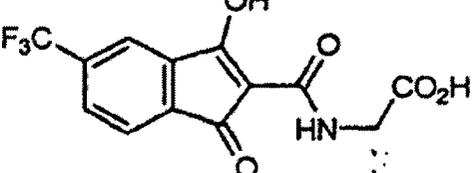
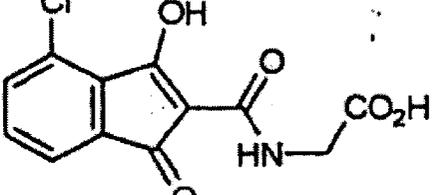
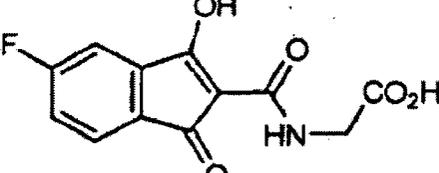
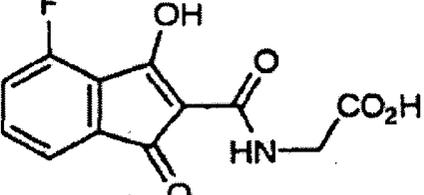
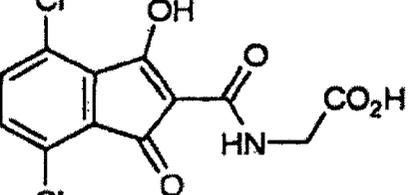
30 Se terminó la reacción mediante la adición de tampón de TR-FRET 25  $\mu$ l (TRIS-HCl 50 mM, pH 9, NaCl 100 mM, BSA al 0,05% y Tween-20 al 0,5%) que contenía succinato 150 mM (inhibidor de producto; 50 mM final), estreptavidina-APC 75 nM (25 nM final) y VCB-Eu 7,5 nM (2,5 nM final). Se colocaron los reactivos de detección de TR-FRET en un agitador durante 1 hora para alcanzar el equilibrio de unión antes de la lectura en la plataforma Discovery (PerkinElmer). El europio se excita a 315 nm y emite fosforescencia a 615 nm con un desplazamiento de Stoke grande. APC, a su vez, emite a 655 nm tras la excitación a 615 nm. Se mide la señal de TR-FRET como la razón de la señal a 655 nm de APC dividida entre la señal de emisión a 615 nm de referencia de europio interno.

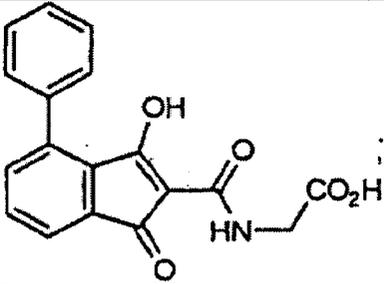
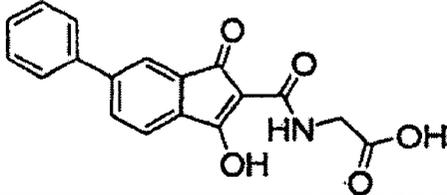
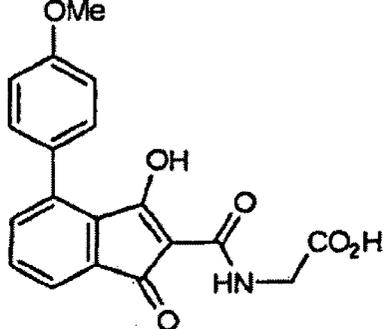
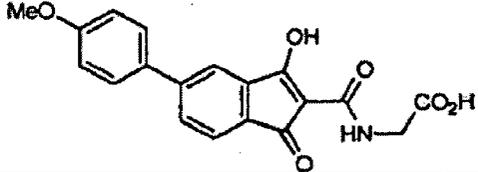
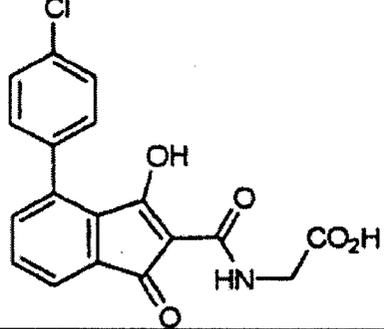
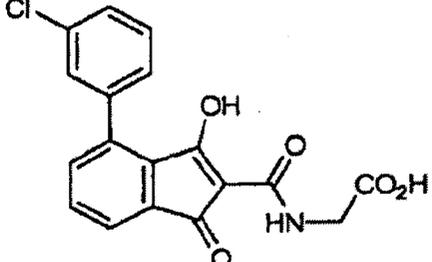
35 Se determinó el POC (porcentaje del control) comparando la señal del sustrato peptídico hidroxilado en la reacción enzimática que contenía compuesto inhibidor con la de la enzima PHD2 con vehículo de DMSO solo (control HI), y sin enzima (control LO). Se calculó el POC usando la fórmula: % del control (POC) = (comp. – LO promedio) / (HI promedio – LO promedio) \* 100. Se ajustaron los datos (que consisten en la concentración de POC e inhibidor en  $\mu$ M) a una ecuación de 4 parámetros ( $y = A + ((B-A) / (1 + ((x/C)^D)))$ ), en la que A es el valor de y mínimo (POC), B es la y máxima (POC), C es la x (concentración de comp.) en el punto de inflexión y D es el factor de pendiente) usando un algoritmo de regresión no lineal de Levenburg-Marquardt.

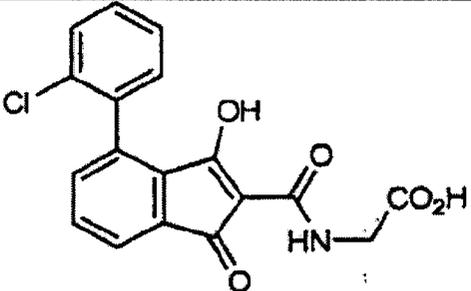
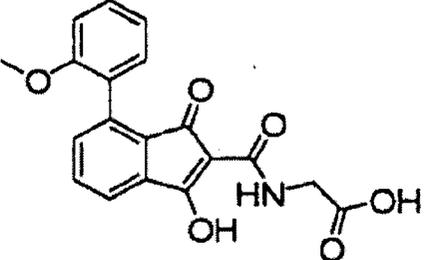
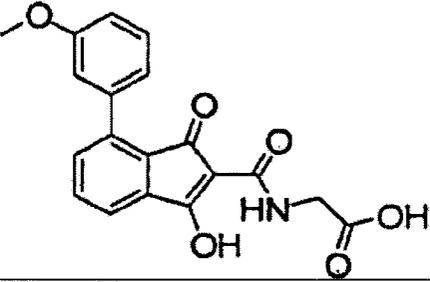
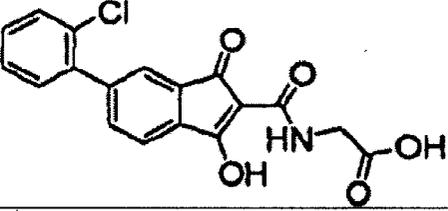
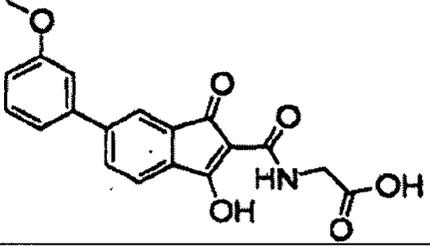
40 En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI<sub>50</sub> de actividad inhibidora de HIF PHD de 40  $\mu$ M o menos. En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI<sub>50</sub> de actividad inhibidora de HIF PHD de 10  $\mu$ M o menos y, en realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI<sub>50</sub> de actividad inhibidora de HIP PHD de 5  $\mu$ M o menos.

55 La siguiente tabla incluye valores de CI<sub>50</sub> de PHD2 obtenidos usando los procedimientos expuestos en el presente documento para diversos compuestos de los ejemplos descritos en el presente documento.

Tabla de valores de CI<sub>50</sub> de PHD2 de compuestos de los ejemplos

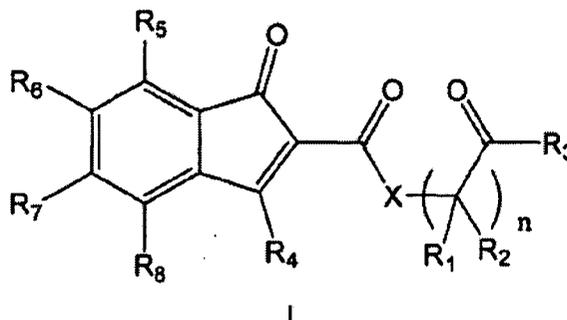
Ejemplo	Estructura	Cl <sub>50</sub> de PHD2 ( $\mu$ M)
1		0,0225
2		0,0206
3		0,0130
4		0,0095
6		0,0501
7		0,0255
8		0,0472

9		0,0028
10		0,0116
11		0,0036
12		0,0220
13		0,0038
14		0,0030

15	 <chem>O=C(NCC(=O)O)c1c(O)c2ccccc2n1C3=CC=CC=C3Cl</chem>	0,0085
16	 <chem>O=C(NCC(=O)O)c1c(O)c2ccccc2n1C3=CC=C(C=C3)OC</chem>	0,0221
17	 <chem>O=C(NCC(=O)O)c1c(O)c2ccccc2n1C3=CC=C(C=C3)OC</chem>	0,0030
18	 <chem>O=C(NCC(=O)O)c1c(O)c2ccccc2n1C3=CC=CC=C3Cl</chem>	0,0036
19	 <chem>O=C(NCC(=O)O)c1c(O)c2ccccc2n1C3=CC=C(C=C3)OC</chem>	0,0055

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



- 5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero; o una mezcla de cualquiera de los anteriores, en la que:

n es de 1 a 6;

X es  $-NR_a-$ , en el que  $R_a$  es H;

- 10 cada caso de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ , o  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

$R_3$  se selecciona de OH, SH,  $NH_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  o sulfanilo;

$R_4$  es OH;

- 15  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente de H, Cl, F, Br, I, alquilo, alqueno, alquino,  $NR_bR_c$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OR_9$ ,  $SR_9$ ,  $SO_2R_9$ , CN,  $NO_2$ , arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alcoxicarbonilo, haloalquilo, perhaloalquilo o  $-Y-R_{10}$ , en el que:

Y se selecciona de  $-N(R_{11})-Z-$  o  $-Z-N(R_{11})-$ ;

Z se selecciona de C(O),  $SO_2$ , alqueno, alquenoileno o alquinoileno;

- 20  $R_9$  se selecciona de H, alquilo, alquenoileno o alquinoileno;

$R_{10}$  se selecciona de H, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

$R_{11}$  se selecciona de H o alquilo  $C_{1-6}$ ; y

- 25  $R_b$  y  $R_c$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ , o  $R_b$  y  $R_c$  pueden unirse entre sí para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo de 3 a 6 miembros sustituido,

- siendo el compuesto distinto de ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético o un éster metílico, etílico o propílico del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R_3$  es OH.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es un arilo no sustituido, un arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, un heteroarilo, un cicloalquilo o un grupo heterociclilo.
- 30

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es un grupo fenilo o fenilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo.

- 35 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  se elige de un halo, un haloalquilo o un perhaloalquilo.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que al menos un caso de  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  o  $R_8$  es  $CF_3$ .

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que n es 1.
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 1 y R<sub>3</sub> es OH o una sal del mismo.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 5 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de H y metilo.
11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son ambos H.
12. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de uno de los siguientes compuestos o siendo una sal del mismo, un tautómero del mismo o una sal del tautómero:
- 10 ácido 2-(3-hidroxi-4-yodo-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(5-bromo-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-5-(trifluorometil)-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-cloro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(6-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(7-fluoro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- 15 ácido 2-(4,7-dicloro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-7-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-6-fenil-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(3-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(3-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- 20 ácido 2-(4-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-(3-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(4-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(3-hidroxi-7-(2-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(3-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- 25 ácido 2-(6-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético; o
- ácido 2-(3-hidroxi-6-(3-metoxifenil)-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético.
13. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de uno de los siguientes compuestos o siendo una sal del mismo, un tautómero del mismo o una sal del tautómero:
- ácido 2-(5,6-dicloro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- 30 ácido 2-(4,7-difluoro-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-4-carboxílico;
- ácido 2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-5-carboxílico;
- ácido 4-(2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-4-il)benzoico;
- ácido 4-(2-((carboximetil)carbamoil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-5-il)benzoico;
- 35 ácido 2-(5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(5-ciclopropil-3-hidroxi-1-oxo-1H-inden-2-carboxamido)acético;
- ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-5-(piridin-3-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético;

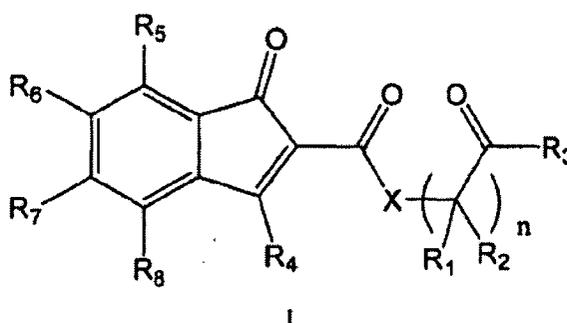
ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-5-(tiofen-2-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético;

ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético;

ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-(piridin-3-il)-1H-inden-2-carboxamido)acético; o

ácido 2-(3-hidroxi-1-oxo-4-(trifluorometil)-1H-inden-2-carboxamido)acético.

- 5 14. Composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
15. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la preparación de un medicamento para aumentar la cantidad de eritropoyetina en la sangre de un sujeto.
- 10 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el aumento de la cantidad de eritropoyetina en la sangre de un sujeto.
17. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la preparación de un medicamento para tratar anemia en un sujeto.
- 15 18. Uso de un compuesto de fórmula I, en la preparación de un medicamento para tratar isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, tensión arterial alta sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio en un sujeto, en el que el compuesto de fórmula I tiene la siguiente fórmula:



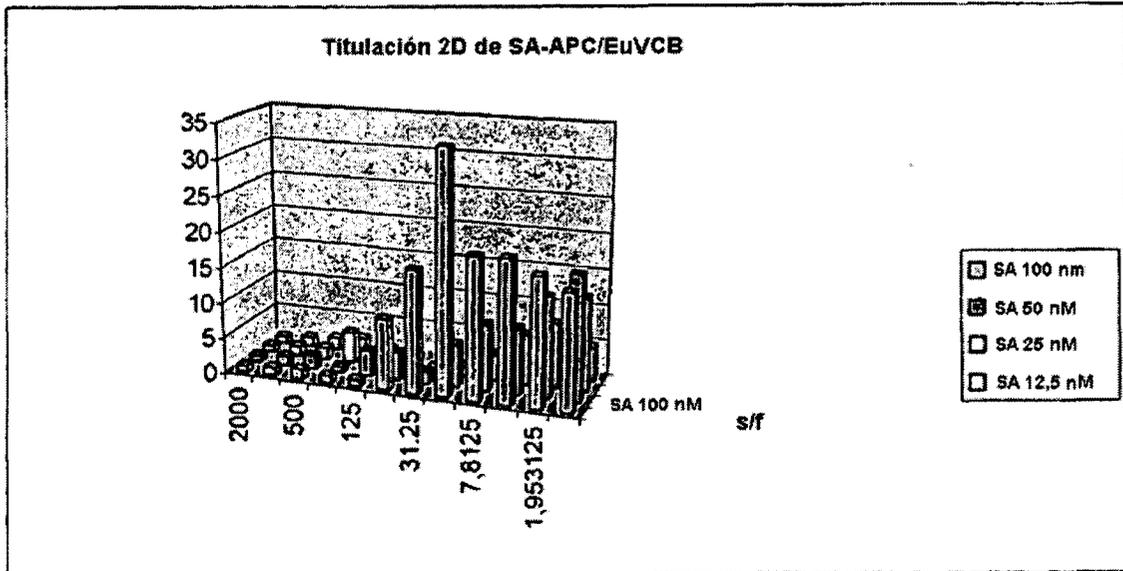
o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un tautómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero; o una mezcla de cualquiera de los anteriores, en la que:

- 20 n es de 1 a 6;
- X es  $-NR_a-$ , en el que  $R_a$  es H;
- cada caso de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ , o  $R_1$  y  $R_2$ , junto con el carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un anillo de 3-6 miembros que comprende 0, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;
- 25  $R_3$  se selecciona de OH, SH,  $NH_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$  o sulfanilo;
- $R_4$  es OH;
- $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se seleccionan independientemente de H, Cl, F, Br, I, alquilo, alqueno, alquino,  $NR_bR_c$ ,  $C(O)OR_9$ ,  $OR_9$ ,  $SR_9$ ,  $SO_2R_9$ , CN,  $NO_2$ , arilo, arilo sustituido seleccionado de 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o 2-carboxifenilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, alcocarbonilo, haloalquilo, perhaloalquilo o  $-Y-R_{10}$ , en el que:
- 30 Y se selecciona de  $-N(R_{11})-Z-$  o  $-Z-N(R_{11})-$ ;
- Z se selecciona de C(O),  $SO_2$ , alqueno, alquenoileno o alquinoileno;
- $R_9$  se selecciona de H, alquilo, alqueno o alquino;
- 35  $R_{10}$  se selecciona de H, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- $R_{11}$  se selecciona de H o alquilo  $C_{1-6}$ ; y
- $R_b$  y  $R_c$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ , o  $R_b$  y  $R_c$  pueden unirse

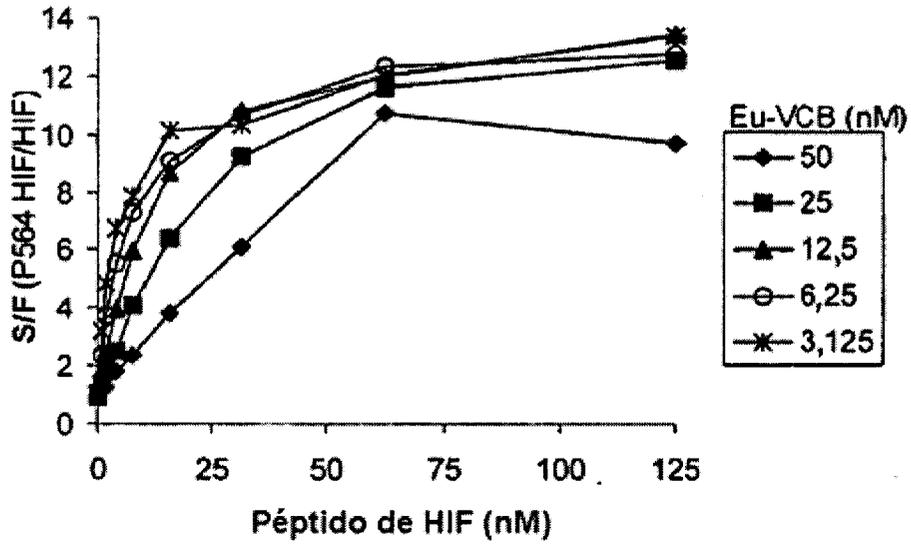
entre sí para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo de 3 a 6 miembros sustituido.

19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso como medicamento.

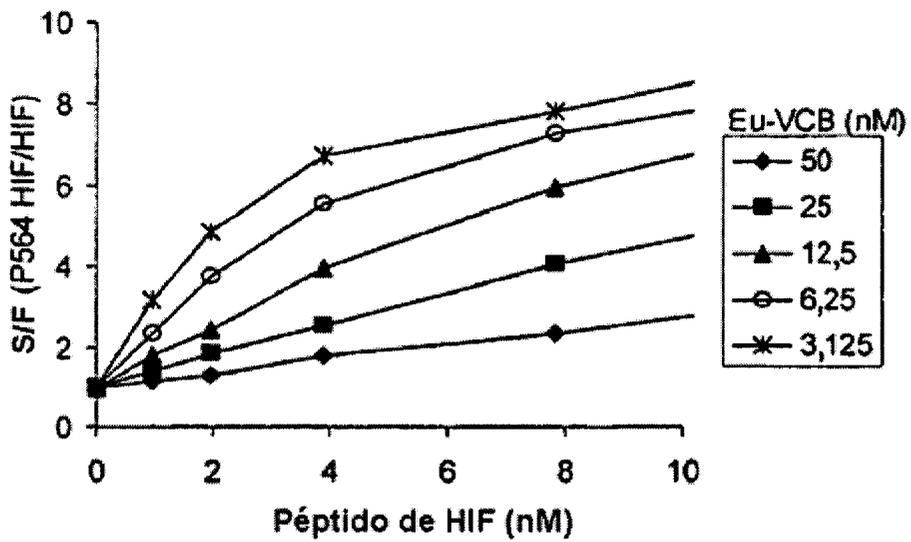
**FIG. 1**



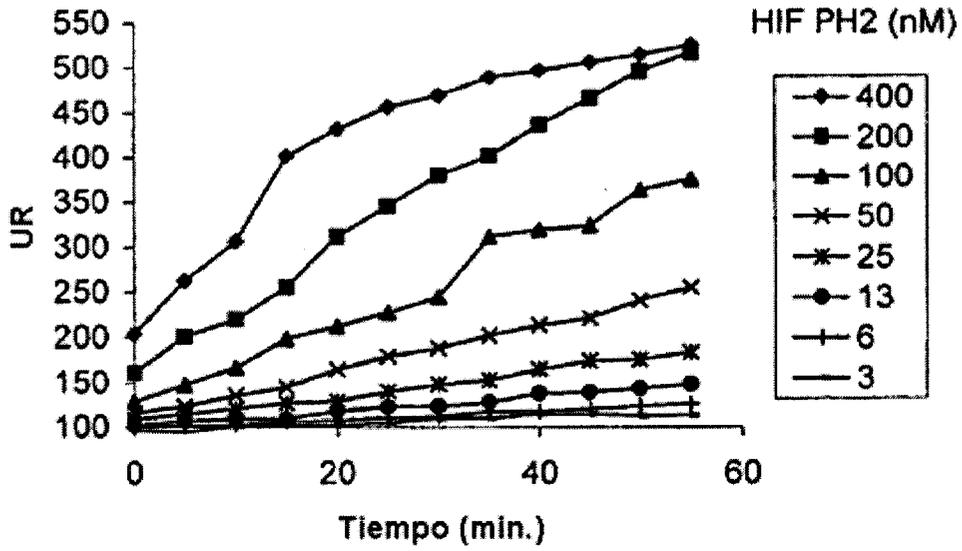
**FIG. 2A**



**FIG 2B**



**FIG. 3A**



**FIG. 3B**

