

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 613**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2010 E 10829180 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2496084**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar colitis**

30 Prioridad:

06.11.2009 US 258918 P
06.11.2009 US 258914 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GARDNER, JOSEPH H. y
SHALWITZ, ROBERT

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 541 613 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

Composiciones y métodos para tratar colitis

5 **Campo de la descripción**

[0001] En el presente documento se describen composiciones y métodos para tratar colitis y otras enfermedades inflamatorias del intestino, entre otras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y colitis isquémica.

10

Resumen

[0002] Colitis es el término usado para describir la inflamación del colon. Hay una variedad de causas de la colitis que incluyen infecciones, mal riego sanguíneo y reacciones autoinmunitarias. La pared del colon tiene numerosas capas. Hay una capa de músculo liso que envuelve el exterior y es responsable de estrujar la comida sin digerir a través de la longitud del colon. Las capas internas, o mucosa, se ponen en contacto con el fluido y permiten la absorción de agua y electrolitos para ayudar a solidificar las heces. La capa de la mucosa es donde se produce la inflamación del colon y es responsable de los síntomas de la colitis.

15

[0003] Hay dos tipos de enfermedad inflamatoria del intestino. La primera, la colitis ulcerosa, se cree que es una enfermedad autoinmunitaria en la que el sistema inmunitario del cuerpo ataca al colon y produce inflamación. La colitis ulcerosa empieza en el recto y puede extenderse gradualmente a lo largo del colon. Los signos y síntomas son generalmente dolor abdominal y deposiciones hemorrágicas.

20

[0004] La enfermedad de Crohn es un segundo tipo de enfermedad inflamatoria del intestino, y puede implicar cualquier parte del tubo digestivo desde el esófago y el estómago hasta el intestino delgado y grueso. Frecuentemente tiene lesiones discontinuas, es decir, áreas enfermas están intercaladas con áreas sanas de tejido.

25

[0005] Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII), la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, se controlan actualmente por una combinación de medicaciones que se usan en un enfoque escalonado. Inicialmente, se usan medicaciones antiinflamatorias, y si éstas son inferiores a las satisfactorias, pueden añadirse medicaciones que suprimen el sistema inmunitario. En los casos más graves, puede requerirse cirugía para eliminar todo o partes del colon e intestino delgado. El tratamiento para la colitis isquémica es inicialmente de apoyo, usando fluidos intravenosos para descansar el intestino y prevenir la deshidratación. Si no se restaura el riego sanguíneo adecuado al intestino, puede requerirse cirugía para eliminar partes del intestino que han perdido el riego sanguíneo.

30

35

[0006] Las composiciones y métodos desvelados comprenden compuestos que pueden estabilizar HIF-1 α y HIF-2 α , además de otros factores que están presentes en el sistema inmunitario comprometido, deteriorado o sobrecargado de un sujeto que padece colitis u otra enfermedad inflamatoria del intestino. Como tales, las causas de la colitis y las enfermedades relacionadas con la colitis pueden tratarse satisfactoriamente sin la necesidad de intervención quirúrgica.

40

Breve descripción de las figuras45 **[0007]**

La **Figura 1** representa la prevención de pérdida de peso en ratones con colitis inducida por TNBS debida al pre-tratamiento con un compuesto desvelado en la Tabla VIII. Los datos representados por círculos rellenos (●) representan animales de control sin colitis inducida y pretratados con vehículo, cuadrados rellenos (■) representan animales de control con colitis inducida por TNBS y pretratados con vehículo, triángulos rellenos (▲) representan animales sin colitis inducida que se pre-trataron con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII, triángulos invertidos rellenos (▼) representan animales con colitis inducida por TNBS que se pre-trataron con 0,3 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII, diamantes rellenos (◆) representan animales con colitis inducida por TNBS que se pre-trataron con 1 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII, y círculos blancos (○) representan animales con colitis inducida por TNBS que se pre-trataron con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII.

50

55

La **Figura 2a** representa el porcentaje de longitud del colon encontrado en los siguientes grupos de tratamiento: (A) ratones sanos; (B) ratones que tienen colitis inducida por TNBS pre-tratados con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII un día antes de la inducción de la enfermedad; (C) ratones que tienen colitis inducida por TNBS post-tratados con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII dos días después de la inducción de la enfermedad; y (D) ratones que tienen colitis inducida por TNBS que reciben solo tratamiento con vehículo.

60

La **Figura 2b** representa las puntuaciones de la actividad de enfermedad para (A) ratones sanos; (B) ratones que tienen colitis inducida por TNBS pre-tratados con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII un

día antes de la inducción de la enfermedad; (C) ratones que tienen colitis inducida por TNBS post-tratados con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII dos días después de la inducción de la enfermedad; y (D) ratones que tienen colitis inducida por TNBS que reciben solo tratamiento con vehículo.

La **Figura 2c** muestra la cifra total de leucocitos de ganglios linfáticos mesentéricos (GLM) para animales que reciben vehículo (A), colitis inducida por TNBS que reciben solo vehículo de etanol (B), animales sin colitis inducida por TNBS que reciben 10 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII; y animales que tienen colitis inducida por TNBS y que reciben 10 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII.

La **Figura 3** representa el cambio en los niveles de hematocrito para los diversos grupos en este estudio. El Grupo A (control sano) no se sometió a colitis inducida por TNBS y solo recibió pre-tratamiento con vehículo; el Grupo B se sometió a colitis inducida por TNBS y solo recibió pre-tratamiento con vehículo; el Grupo C no se sometió a colitis inducida por TNBS y recibió un pre-tratamiento de 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII; el Grupo D se sometió a colitis inducida por TNBS y recibió un pre-tratamiento de 0,3 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII; el Grupo E se sometió a colitis inducida por TNBS y recibió un pre-tratamiento con 1 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII; y el Grupo F se sometió a colitis inducida por TNBS y recibió un pre-tratamiento con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII.

Descripción detallada

[0008] En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen se hará referencia a varios términos que deben definirse que tienen los siguientes significados:

[0009] En toda esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera de otro modo, la palabra “comprender” o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderán que implican la inclusión de un número entero establecido o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

[0010] Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Así, por ejemplo, referencia a “un vehículo” incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

[0011] “Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia posteriormente descrito puede o puede no producirse, y que la descripción incluye casos en los que el acontecimiento o circunstancia se produce y casos en los que no.

[0012] Por “farmacéuticamente aceptable” se indica un material que no es biológicamente deseable o de otro modo no deseable, es decir, el material puede administrarse a un individuo junto con el compuesto activo relevante sin causar efectos biológicos clínicamente inaceptables o interaccionar de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido. Los intervalos pueden expresarse en el presente documento como de “aproximadamente” un valor particular y/o a “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo tal, otro aspecto incluye del valor particular y/o al otro valor particular. Similarmente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, por el uso del antecedente “aproximadamente”, se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Adicionalmente se entenderá que los puntos extremos de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el punto extremo como independientemente del punto extremo.

[0013] Un porcentaje en peso de un componente, a menos que establezca específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

[0014] “Cantidad efectiva”, como se usa en el presente documento, significa “una cantidad de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados, eficaces a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado o terapéutico”. Una cantidad efectiva puede variar según factores conocidos en la técnica, tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del ser humano o animal que está tratándose. Aunque pueden describirse pautas de dosificación particulares en los ejemplos en el presente documento, un experto en la materia apreciaría que la pauta de dosificación puede alterarse para proporcionar respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse varias dosis divididas diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de la presente divulgación pueden administrarse tan frecuentemente según sea necesario para lograr una cantidad terapéutica.

[0015] “Mezcla” o “combinación” se usan generalmente en el presente documento, significa una combinación física de dos o más componentes diferentes.

[0016] “Excipiente” se usa en el presente documento para incluir cualquier otro compuesto que puede estar contenido en o combinado con uno o más de los inhibidores desvelados que no es un compuesto terapéuticamente o biológicamente activo. Como tal, un excipiente debe ser farmacéuticamente o biológicamente aceptables o

relevante (por ejemplo, un excipiente debe ser generalmente no tóxico al sujeto). “Excipiente” incluye un compuesto individual tal y también pretende incluir una pluralidad de excipientes.

[0017] Como se usa en el presente documento, por un “sujeto” se indica un individuo. Así, el “sujeto” puede incluir animales domesticados (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, etc.) y aves. “Sujeto” también puede incluir un mamífero, tal como un primate o un ser humano.

[0018] Por “prevenir” u otras formas de la palabra, tales como “que previene” o “prevención”, se indica detener un acontecimiento o característica particular, para estabilizar o retardar el desarrollo o progresión de un acontecimiento o característica particular, o para minimizar las oportunidades de que se produzca un acontecimiento o característica particular. Prevenir no requiere la comparación con un control, ya que normalmente es más absoluto que, por ejemplo, reducir. Como se usa en el presente documento, algo podría reducirse pero no prevenirse, pero algo que se reduce también podría prevenirse. Asimismo, algo podría prevenirse pero no reducirse, pero algo que se previene también podría reducirse. Se entiende que cuando se usan reducen o previenen, a menos que se indique específicamente de otro modo, el uso de la otra palabra también se desvela expresamente.

[0019] Por “reducir” u otras formas de la palabra, tal como “reducir” o “reducción”, se indica la reducción de un acontecimiento o característica (por ejemplo, fuga vascular). Se entiende que esto está normalmente en relación con algún valor estándar o esperado, en otras palabras, es relativo, pero que no siempre es necesario para el valor patrón o relativo que va a denominarse.

[0020] El término “tratar” u otras formas de la palabra tales como “tratado” o “tratamiento” se usa en el presente documento para significar que la administración de un compuesto de la presente invención mitiga una enfermedad o un trastorno en un huésped y/o reduce, inhibe o elimina una característica o acontecimiento particular asociado a un trastorno (por ejemplo, infección producida por un microorganismo). Así, el término “tratamiento” incluye prevenir que se produzca un trastorno en un huésped, particularmente cuando el huésped tiene predisposición a adquirir la enfermedad, pero todavía no ha sido diagnosticado con la enfermedad; inhibir el trastorno; y/o aliviar o invertir el trastorno. En tanto que los métodos de la presente invención se refieran a prevenir trastornos, se entiende que el término “previenen” no requiere que el estado de enfermedad sea completamente impedido. Más bien, como se usa en el presente documento, el término prevenir se refiere a la capacidad del experto para identificar una población que es susceptible a trastornos, de forma que la administración de los compuestos de la presente invención pueda producirse antes de la aparición de una enfermedad. El término no implica que el estado de enfermedad sea completamente evitado.

[0021] Los intervalos pueden expresarse en el presente documento como de “aproximadamente” un valor particular y/o a “aproximadamente” otro valor particular. Cuando un intervalo tal se expresa, otro aspecto incluye del un valor particular y/o al otro valor particular. Similarmente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, por el uso del antecedente “aproximadamente”, se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá adicionalmente que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto extremo como independientemente del otro punto extremo. También se entiende que hay varios valores desvelados en el presente documento, y que cada valor también se desvela en el presente documento como “aproximadamente” ese valor particular, además del propio valor. Por ejemplo, si se desvela el valor “10”, entonces también se desvela “aproximadamente 10”. También se entiende que cuando se desvela un valor, entonces “inferior a o igual a” el valor, “superior a o igual al valor”, y también se describen posibles intervalos entre valores, según se entienda apropiadamente por el experto. Por ejemplo, si se desvela el valor “10”, entonces también se desvela “inferior a o igual a 10”, además de “superior a o igual a 10”. También se entiende que en toda la solicitud se proporcionan datos en varios formatos diferentes y que estos datos representan puntos extremos y puntos de partida e intervalos para cualquier combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se describen un punto de datos particular “10” y un punto de datos particular “15”, se entiende que superior a, superior a o igual a, inferior a, inferior a o igual a, e igual a 10 y 15, se consideran desvelados, además de entre 10 y 15. También se entiende que también se desvela cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, entonces 11, 12, 13 y 14 también se describen. Por “antimicrobiano” se indica la capacidad para tratar o controlar (por ejemplo, reducir, prevenir, inhibir, romper o eliminar) el crecimiento o supervivencia de microorganismos a cualquier concentración. Similarmente, los términos “antibacteriano”, “antiviral” y “antifúngico” significan respectivamente la capacidad para tratar o controlar (por ejemplo, reducir, prevenir, inhibir, romper o eliminar) el crecimiento o supervivencia bacteriana, viral y fúngica a cualquier concentración.

[0022] El término “anión” es un tipo de ión y se incluye dentro del significado del término “ión”. Un “anión” es cualquier molécula, porción de una molécula (por ejemplo, ión bipolar), agrupación de moléculas, complejo molecular, resto o átomo que contiene una carga negativa neta o que puede prepararse para contener una carga negativa neta. El término “precursor de anión” se usa en el presente documento para referirse específicamente a una molécula que puede convertirse en un anión mediante una reacción química (por ejemplo, desprotonación).

[0023] El término “catión” es un tipo de ion y se incluye dentro del significado del término “ión”. Un “catión” es

cualquier molécula, porción de una molécula (por ejemplo, ión bipolar), agrupación de moléculas, complejo molecular, resto o átomo que contiene una carga positiva neta o que puede prepararse para contener una carga positiva neta. El término “precursor de catión” se usa en el presente documento para referirse específicamente a una molécula que puede convertirse en un catión mediante una reacción química (por ejemplo, protonación o 5 alquilación).

[0024] “Agente quimioterapéutico” se usa en el presente documento para incluir cualquier otro compuesto farmacéuticamente activo que puede usarse conjuntamente con los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados, por ejemplo, fármacos citotóxicos tales como 6-hidroximetilacilfulveno, ciclofosfamida, dacarbazina, 10 carmustina, doxorubicina y metotrexato. Otros agentes quimioterapéuticos también incluyen fármacos antiinflamatorios, es decir, compuestos antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina.

[0025] A menos que se establezca lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrada solo como líneas continuas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada isómero posible, por ejemplo, cada enantiómero, 15 diaestereómero y mesocompuesto, y una mezcla de isómeros, tales como una mezcla racémica o escalémica.

[0026] La siguiente jerarquía química se usa en toda la memoria descriptiva para describir y permitir el alcance de la presente divulgación y para señalar particularmente y reivindicar claramente las unidades que comprenden los compuestos de la presente divulgación, sin embargo, a menos que se defina de otro modo 20 específicamente, los términos y usados en el presente documento son los mismos que aquellos del experto en la materia. El término “hidrocarbilo” representa cualquier unidad basada en átomos de carbono (molécula orgánica), conteniendo dichas unidades opcionalmente uno o más grupos funcionales orgánicos, que incluyen sales que comprenden átomos inorgánicos, entre otras, sales de carboxilato, sales de amonio cuaternario. Dentro del amplio significado del término “hidrocarbilo” están las clases “hidrocarbilo acíclico” e “hidrocarbilo cíclico”, términos que se 25 usan para dividir las unidades de hidrocarbilo en clases cíclicas y no cíclicas.

[0027] La siguiente jerarquía química se usa en toda la memoria descriptiva para describir y permitir el alcance de la presente divulgación y para señalar particularmente y reivindicar claramente las unidades que comprenden los compuestos de la presente divulgación, sin embargo, a menos que se defina de otro modo 30 específicamente, los términos y usados en el presente documento son los mismos que aquellos del experto en la materia. El término “hidrocarbilo” representa cualquier unidad basada en átomos de carbono (molécula orgánica), conteniendo dichas unidades opcionalmente uno o más grupos funcionales orgánicos, que incluyen sales que comprenden átomos inorgánicos, entre otras, sales de carboxilato, sales de amonio cuaternario. Dentro del amplio significado del término “hidrocarbilo” están las clases “hidrocarbilo acíclico” e “hidrocarbilo cíclico”, términos que se 35 usan para dividir las unidades de hidrocarbilo en clases cíclicas y no cíclicas.

[0028] Como se refiere a las siguientes definiciones, las unidades de “hidrocarbilo cíclico” pueden comprender solo átomos de carbono en el anillo (anillos carbocíclicos y de arilo) o pueden comprender uno o más heteroátomos en el anillo (heterocíclico y heteroarilo). Para anillos “carbocíclicos” el número más bajo de átomos de 40 carbono en un anillo es 3 átomos de carbono; ciclopropilo. Para anillos de “arilo”, el número más bajo de átomos de carbono en un anillo es 6 átomos de carbono; fenilo. Para anillos “heterocíclicos”, el número más bajo de átomos de carbono en un anillo es 1 átomo de carbono; diazirinilo. El óxido de etileno comprende 2 átomos de carbono y es un heterociclo C₂. Para anillos de “heteroarilo”, el número más bajo de átomos de carbono en un anillo es 1 átomo de carbono; 1,2,3,4-tetrazolilo. Lo siguiente es una descripción no limitante de los términos “hidrocarbilo acíclico” e 45 “hidrocarbilo cíclico”, como se usan en el presente documento.

A. Hidrocarbilo acíclico sustituido y sin sustituir:

[0029] Para los fines de la presente descripción, el término “hidrocarbilo acíclico sustituido y sin sustituir” 50 engloba 3 categorías de unidades:

1) alquilo lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen, metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), iso-propilo (C₃), n-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), terc-butilo (C₄) y similares; alquilo lineal o 55 ramificado sustituido, ejemplos no limitantes del cual incluyen hidroximetilo (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), 1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), 3-carboxipropilo (C₃) y similares.

2) alqueno lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen, etenilo (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄) y 60 similares; alqueno lineal o ramificado sustituido, ejemplos no limitantes del cual incluyen 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C₂), 4-hidroxibuten-1-ilo (C₄), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉) y similares.

3) alquino lineal o ramificado, ejemplos no limitantes del cual incluyen, etinilo (C₂), prop-2-inilo (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃) y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); alquino lineal o ramificado sustituido, 65 ejemplos no limitantes del cual incluyen 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C₉) y similares.

B. Hidrocarbilo cíclico sustituido y sin sustituir:

[0030] Para los fines de la presente descripción, el término “hidrocarbilo cíclico sustituido y sin sustituir” engloba 5 categorías de unidades:

1) El término “carbocíclico” se define en el presente documento como “que engloba anillos que comprenden de 3 a 20 átomos de carbono, en los que los átomos que comprenden dicho anillos están limitados a átomos de carbono, y adicionalmente cada anillo puede estar independientemente sustituido con uno o más restos que pueden sustituir uno o más átomos de hidrógeno”. Lo siguiente son ejemplos no limitantes de “anillos carbocíclicos sustituidos y sin sustituir” que engloban las siguientes categorías de unidades:

i) anillos carbocíclicos que tienen un único anillo de hidrocarburo sustituido o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen ciclopropilo (C₃), 2-metil-ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclopentadienilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), cicloheptilo (C₇), ciclooctanilo (C₈), 2,5-dimetilciclopentilo (C₅), 3,5-diclorociclohexilo (C₆), 4-hidroxiciclohexilo (C₆) y 3,3,5-trimetilciclohex-1-ilo (C₆).

ii) anillos carbocíclicos que tienen dos o más anillos de hidrocarburo condensados sustituidos o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen octahidropentalenilo (C₈), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), 3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-3*H*-inden-4-ilo (C₉), decalinilo (C₁₀), decahidroazulenilo (C₁₀).

iii) anillos carbocíclicos que son anillos de hidrocarburo bicíclicos sustituidos o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, 1,3-dimetil[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.2]octanilo, y biciclo[3.3.3]undecanilo.

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

i) anillos de arilo C₆ o C₁₀ sustituidos o sin sustituir; anillos de fenilo y de naftilo tanto sustituidos como sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen fenilo (C₆), naftileno-1-ilo (C₁₀), naftileno-2-ilo (C₁₀), 4-fluorofenilo (C₆), 2-hidroxifenilo (C₆), 3-metilfenilo (C₆), 2-amino-4-fluorofenilo (C₆), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C₆), 2-cianofenilo (C₆), 2,6-di-*tert*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxinaftileno-2-ilo (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftileno-1-ilo (C₁₀) y 6-ciano-naftileno-1-ilo (C₁₀).

ii) anillos de arilo C₆ o C₁₀ condensados con 1 o 2 anillos saturados, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo (C₈) e indanilo (C₉).

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

i) unidades heterocíclicas que tienen un único anillo que contiene uno o más heteroátomos, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen diazirinilo (C₁), aziridinilo (C₂), urazolilo (C₂), azetidino (C₃), pirazolidinilo (C₃), imidazolidinilo (C₃), oxazolidinilo (C₃), isoxazolinilo (C₃), tiazolidinilo (C₃), isotiazolinilo (C₃), oxatiazolidinonilo (C₃), oxazolidinonilo (C₃), hidantoinilo (C₃), tetrahidrofuranilo (C₄), pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), dihidropiranilo (C₅), tetrahidropiranilo (C₅), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅), 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepinilo (C₆), 2,3-dihidro-1*H*-indol (C₈) y 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (C₉).

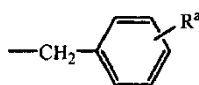
ii) unidades heterocíclicas que tienen 2 o más anillos, uno de los cuales es un anillo heterocíclico, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen hexahidro-1*H*-pirrolizinilo (C₇), 3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazolilo (C₇), 3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-indolilo (C₈), 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo (C₉) y decahidro-1*H*-cicloocta[*b*]pirrolilo (C₁₀).

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

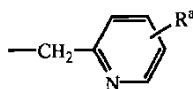
i) anillos de heteroarilo que contienen un único anillo, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen 1,2,3,4-tetrazolilo (C₁), [1,2,3]triazolilo (C₂), [1,2,4]triazolilo (C₂), triazinilo (C₃), tiazolilo (C₃), 1*H*-imidazolilo (C₃), oxazolilo (C₃), isoxazolilo (C₃), isotiazolilo (C₃), furanilo (C₄), tiofeneilo (C₄), pirimidinilo (C₄), 2-fenilpirimidinilo (C₄), piridinilo (C₅), 3-metilpiridinilo (C₅) y 4-dimetilaminopiridinilo (C₅).

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

5) Unidades de hidrocarbilo cíclicas C₁-C₆ unidas (tanto unidades carbocíclicas, unidades de arilo C₆ o C₁₀, unidades heterocíclicas como unidades de heteroarilo) que están conectadas a otro resto, unidad o núcleo de la molécula a modo de una unidad de alqueno C₁-C₆. Ejemplos no limitantes de unidades de hidrocarbilo cíclicas unidas incluyen bencilo C₁-(C₆) que tiene la fórmula:



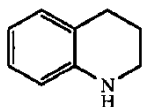
donde R^a es opcionalmente una o más sustituciones independientemente elegidas de hidrógeno. Otros ejemplos incluyen otras unidades de arilo, entre otras, (2-hidroxifenil)hexilo C₆-(C₆); naftalen-2-ilmetilo C₁-(C₁₀), 4-fluorobencilo C₁-(C₆), 2-(3-hidroxi-fenil)etilo C₂-(C₆), además de unidades carbocíclicas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



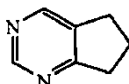
donde R^a es el mismo que se ha definido anteriormente. Además, unidades de hidrocarbilo cíclicas C₁-C₁₂ unidas incluyen unidades heterocíclicas de alqueno C₁-C₁₀ y unidades de alqueno-heteroarilo, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen aziridinilmetilo C₁-(C₂) y oxazol-2-ilmetilo C₁-(C₃).

[0031] Para los fines de la presente descripción, los anillos carbocíclicos son de C₃ a C₂₀; anillos de arilo son C₆ o C₁₀; anillos heterocíclicos son de C₁ a C₉; y anillos de heteroarilo son de C₁ a C₉.

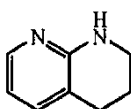
[0032] Para los fines de la presente descripción, y para proporcionar consistencia en definir la presente descripción, unidades de anillos condensados, además de anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y similares, que comprenden un único heteroátomo, se caracterizarán y se denominarán en el presente documento como que están englobadas por la familia cíclica correspondiente al anillo que contiene el heteroátomo, aunque el experto puede tener caracterizaciones alternativas. Por ejemplo, la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina que tiene la fórmula:



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



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



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

[0033] El término “sustituido” se usa en toda la memoria descriptiva. El término “sustituido” se aplica a las unidades descritas en el presente documento como “unidad o resto sustituido es una unidad o resto de hidrocarbilo, tanto acíclico como cíclico, que tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con un sustituyente o varios sustituyentes como se define en el presente documento más adelante”. Las unidades, cuando sustituyen átomos de hidrógeno, pueden sustituir un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno o tres átomos de hidrógeno de un resto hidrocarbilo de una vez. Además, estos sustituyentes pueden sustituir dos átomos de hidrógeno sobre dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, nuevo resto o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere una sustitución de un único átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y similares. Una sustitución de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y similares. Una sustitución de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes incluye epoxi y similares. La sustitución de tres hidrógenos incluye ciano y similares. El término sustituido se usa en toda la presente memoria descriptiva para indicar que un resto de hidrocarbilo, entre otros, anillo aromático, cadena de alquilo, puede tener uno o más de los átomos de hidrógeno sustituidos con un sustituyente. Cuando un resto se describe como “sustituido” puede estar sustituido cualquier número de los átomos de hidrógeno. Por ejemplo, 4-hidroxifenilo es un “anillo carbocíclico aromático sustituido (anillo de arilo)”, (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es una “unidad de alquilo C₈ lineal sustituida”, 3-guanidinopropilo es una “unidad de alquilo C₃ lineal sustituida” y 2-carboxipiridinilo es una “unidad de heteroarilo sustituido”.

[0034] Lo siguiente son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir átomos de hidrógeno sobre una unidad carbocíclica, de arilo, heterocíclica o de heteroarilo:

- i) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, metilo (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), etilo (C₂), hidroximetil-1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), n-propilo (C₃), iso-propilo (C₃), 3-carboxipropilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 2-metil-ciclopropilo (C₃), n-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄), pentilo (C₅), ciclopentilo (C₅), hexilo (C₆) y ciclohexilo (C₆) y similares;
- ii) alqueno C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etenilo (C₂), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄), 4-hidroxibuten-1-ilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentenilo (C₅), ciclopentadienilo (C₅), ciclohexenilo (C₆), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉) y similares;
- iii) alquino C₂-C₁₂ lineal o C₃-C₁₂ ramificado sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etinilo (C₂), prop-2-inilo (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C₉) y similares;
- iv) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 3,5-dinitrofenilo, 8-hidroxinaft-1-ilo, 6-sulfoninaft-2-ilo y similares;
- v) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, como se define adicionalmente en el presente documento;
- vi) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, como se define adicionalmente en el presente documento;
- vii) halógeno; por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo;
- viii) $-\text{[C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{OR}^{10}$;

R¹⁰ se elige de:

- a) -H;
- b) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;
- c) arilo o alquilenarilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
- d) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;
- e) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

ix) $-\text{[C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{N}(\text{R}^{11\text{a}})(\text{R}^{11\text{b}})$;
R^{11a} y R^{11b} se eligen cada uno independientemente de:

- a) -H;
- b) -OR¹²;
- R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal;
- c) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;
- d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
- e) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;
- f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o

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

x) $-\text{[C}(\text{R}^{23a})(\text{R}^{23b})\text{]}_x\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$;
R¹³ es:

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

b) -OR¹⁴;

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

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

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

xi) $-\text{[C}(\text{R}^{23a})(\text{R}^{23b})\text{]}_x\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$;
R¹⁶ es:

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

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

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

xii) $-\text{[C}(\text{R}^{23a})(\text{R}^{23b})\text{]}_x\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$;
R¹⁸ es:

a) -H; o

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

R¹⁹ es:

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

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

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

xiii) $-\text{[C}(\text{R}^{23a})(\text{R}^{23b})\text{]}_x\text{CN}$;

xiv) $-\text{[C}(\text{R}^{23a})(\text{R}^{23b})\text{]}_x\text{NO}_2$;

xv) $-\text{[C}(\text{R}^{23a})(\text{R}^{23b})\text{]}_x\text{R}^{21}$;

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

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

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

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

[0035] Los compuestos desvelados en el presente documento incluyen todas las formas de sal, por ejemplo, sales de tanto grupos básicos, entre otros, aminas, además de sales de grupos ácidos, entre otros, ácidos carboxílicos. Lo siguiente son ejemplos no limitantes de aniones que pueden formar sales con grupos básicos: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato y similares. Lo siguiente son ejemplos no limitantes de cationes que pueden formar sales de grupos ácidos: sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto y similares.

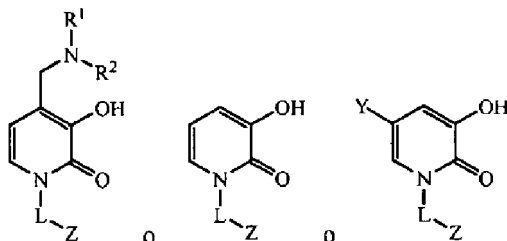
[0036] Para los fines de la presente descripción, los términos "compuesto", "análogo" y "composición de

materia” representan mutuamente igual de bien e incluyen todas las formas enantioméricas, formas diaestereoméricas, sales y similares, y los términos “compuesto”, “análogo” y “composición de materia”.

Inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa

5

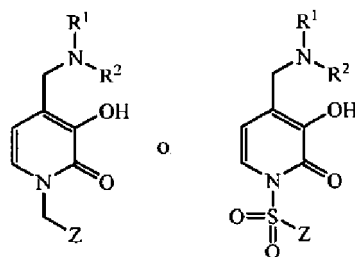
[0037] Los compuestos desvelados tienen las siguientes fórmulas:



10 en las que L se elige de CH₂ o SO₂, proporcionando así bencilo sustituido con *N* o sulfonilaril-3-hidroxi-2-(1*H*)-onas sustituidas con *N*. Y, R¹ y R² se definen adicionalmente en el presente documento más adelante.

[0038] En el presente documento se describen bencilo sustituido con *N* y sulfonilaril-4-aminometil-3-hidroxi-2-(1*H*)-onas sustituidas con *N* que son inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa que tienen la fórmula:

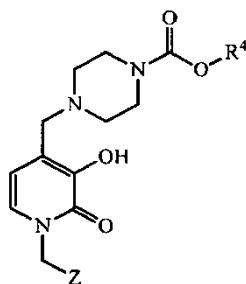
15



en las que R¹ y R² se definen adicionalmente en el presente documento más adelante.

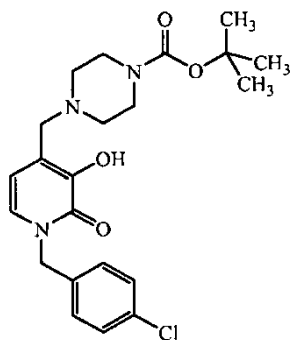
20 Piperizin-1-carboxilatos de alquilo

[0039] Una categoría de estos compuestos se refiere a 4-[[1-(*N*-(sustituido con cloro o flúor)-bencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilatos de alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado que tienen la fórmula:



25

30 donde Z es un grupo fenilo que está sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno que se eligen de cloro y flúor, y R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo de piperazina que está sustituido con unidad de alquilcarboxi donde R⁴ se elige de alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado, por ejemplo, 4[[1-(4clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-

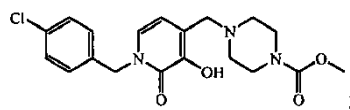


[0040] Un aspecto de unidades R^4 se refiere a compuestos en los que R^4 es *terc*-butilo (C_4). Otro aspecto de unidades R^4 se refiere a compuestos en los que R^4 es metilo (C_1). Otro aspecto de unidades R^4 se refiere a compuestos en los que R^4 es etilo (C_2). Un aspecto todavía adicional de unidades R^4 se refiere a compuestos en los que R^4 se elige de *n*-propilo (C_3), *iso*-propilo (C_3), *n*-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4) e *iso*-butilo (C_4). R^4 no es hidrógeno, por tanto, una unidad de carboxilato que tiene la fórmula: $-CO_2H$ se excluye expresamente de esta categoría, pero puede incluirse en otras categorías como se describen en el presente documento más adelante.

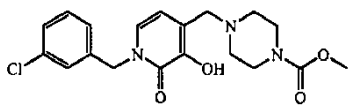
[0041] Z es fenilo sustituido con de 1 a 5 halógenos elegidos de flúor y cloro. Un aspecto de unidades Z se refiere a compuestos en los que Z es 4-clorofenilo. Otro aspecto de unidades Z se refiere a compuestos en los que Z se elige de 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo. Otro aspecto de unidades Z se refiere a compuestos en los que Z se elige de 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo y 2,6-diclorofenilo.

[0042] Lo siguiente son ejemplos no limitantes de compuestos según esta categoría:

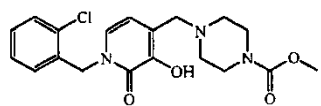
4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



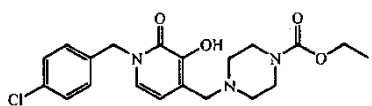
4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



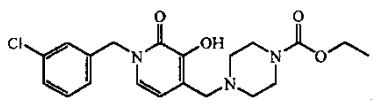
4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



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

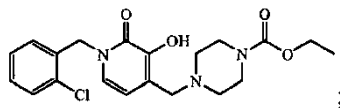


4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



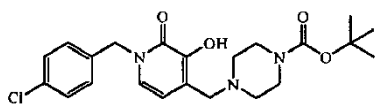
4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:

5



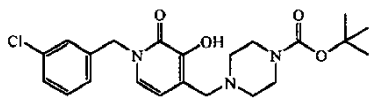
4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

10



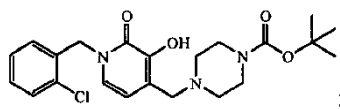
4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

15



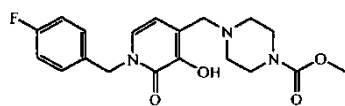
4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

20



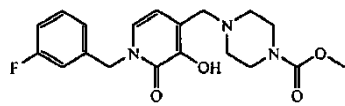
4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:

25



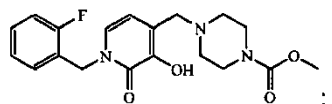
4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:

30



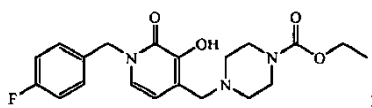
4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:

35

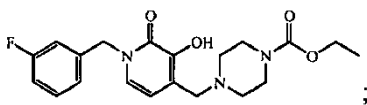


4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:

40

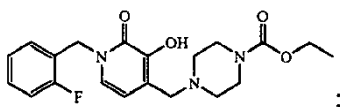


4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



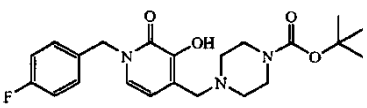
5

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



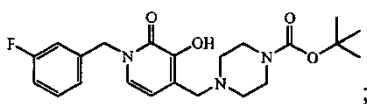
10

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



15

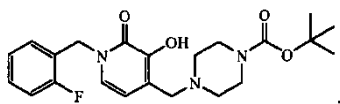
4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:



20

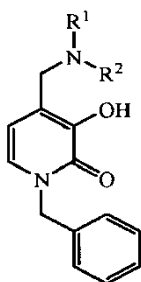
y

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



25

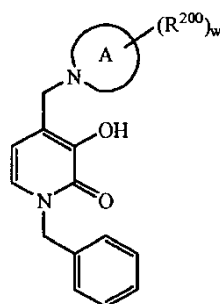
[0043] Otra categoría de compuestos se refiere a bencil-4-aminometil-3-hidropiridin-2-(1*H*)-onas sin sustituir con *N*, en las que *Z* es un grupo fenilo sin sustituir, que tiene la fórmula:



30

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

[0044] Un primer aspecto de esta categoría se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



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

[0045] Cada unidad R^{200} se elige independientemente de:

- 15 i) alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, metilo (C_1), (C_1), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_1), aminometilo (C_1), etilo (C_2), hidroximetil 1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxi-etilo (C_2), 1,2-difluoroetilo (C_2), *n*-propilo (C_3), iso-propilo (C_3), 3-carboxipropilo (C_3), ciclopropilo (C_3), 2-metil-ciclopropilo (C_3), *n*-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C_4), pentilo (C_5), ciclopentilo (C_5), hexilo (C_6) y ciclohexilo (C_6) y similares;
- 20 ii) alqueno C_2 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etenilo (C_2), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C_2), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C_3), isopropenilo (también 2-metilen-2-ilo) (C_3), buten-4-ilo (C_4), 4-hidroxibuten-1-ilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentenilo (C_5), ciclopentadienilo (C_5), ciclohexenilo (C_6), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C_9) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C_9) y similares;
- 25 iii) alquino C_1 - C_{12} lineal o C_3 - C_{12} ramificado sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etinilo (C_2), prop-2-inilo (también propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C_7); 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C_7), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C_9) y similares;
- iv) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo (C_6), naftilen-1-ilo (C_{10}), naftilen-2-ilo (C_{10}), 4-fluorofenilo (C_6), 2-hidroxifenilo (C_6), 3-metilfenilo (C_6), 2-amino-4-fluorofenilo (C_6), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C_6), 2-cianofenilo (C_6), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C_6), 3-metoxifenilo (C_6), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C_{10}), 6-ciano-naftilen-1-ilo (C_{10}) y similares;
- 30 v) heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; por ejemplo, diazirinilo (C_1), aziridinilo (C_2), urazolilo (C_2), azetidino (C_3), pirazolidinilo (C_3), imidazolidinilo (C_3), oxazolidinilo (C_3), isoxazolinilo (C_3), isoxazolilo (C_3), tiazolidinilo (C_3), isotiazolilo (C_3), isotiazolinilo (C_3), oxatiazolidinonilo (C_3), oxazolidinonilo (C_3), hidantoinilo (C_3), tetrahydrofuranilo (C_4), pirrolidinilo (C_4), morfolinilo (C_4), piperazinilo (C_4), piperidinilo (C_4), dihidropiranilo (C_5), tetrahidropiranilo (C_5), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C_5) y similares;
- 35 vi) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazolilo (C_1), [1,2,3]triazolilo (C_2), [1,2,4]triazolilo (C_2), triazinilo (C_3), tiazolilo (C_3), 1*H*-imidazolilo (C_3), oxazolilo (C_3), furanilo (C_4), tiofeneílo (C_4), pirimidinilo (C_4), piridinilo (C_5) y similares;
- 40 vii) halógeno; por ejemplo, -F, -Cl, -Br o -I;
- viii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yOR^{24}$;

R^{24} se elige de:

- 45 a) -H;
- b) alquilo C_2 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico sustituido o sin sustituir;
- c) arilo C_6 o C_{10} o alquilenarilo C_7 o C_{10} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo o bencilo
- d) heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir;
- e) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- 50 ix) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yN(R^{25a})(R^{25b})$;
- R^{25a} y R^{25b} se eligen cada uno independientemente de:

- 55 a) -H;
- b) -OR²⁶;

R²⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal;

c) alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;

d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;

e) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;

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

g) R^{25a} y R^{25b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, NHCH₃, -N(CH₃)₂, NHOH, NHOCH₃, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃) y similares;

10

x) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$;
R²⁷ es:

a) alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;

b) -OR²⁸;

R²⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o sin sustituir, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

c) -N(R^{29a})(R^{29b});

20

R^{29a} y R^{29b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{29a} y R^{29b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₂CH₃ y similares;

25

xi) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$;
R³⁰ es:

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

b) -N(R^{31a})(R^{31b});

R^{31a} y R^{31b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{31a} y R^{31b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, -OC(O)CH₃, -CH₂OC(O)CH₃, -OC(O)NH₂, -CH₂OC(O)NH₂, -OC(O)NHCH₃, -CH₂OC(O)NHCH₃, -OC(O)N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)N(CH₃)₂ y similares;

35

xii) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{NR}^{32}\text{C}(\text{O})\text{R}^{33}$;
R³² es:

a) -H; o

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

45

R³³ es:

a) alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;

b) -N(R^{34a})(R^{34b}); R^{34a} y R^{34b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{34a} y R^{34b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo, -NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CH₃, NHC(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHCH₃, -CH₂NHC(O)NHCH₃, -OC(O)N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)N(CH₃)₂ y similares;

50

xiii) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{CN}$; por ejemplo, -CN, -CH₂CN y -CH₂CH₂CN;

xiv) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{NO}_2$; por ejemplo, NO₂, -CH₂NO₂ y -CH₂CH₂NO₂;

xv) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{R}^{35}$; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃ o -CBr₃;

R³⁵ es alquilo C₁-C₁₀ lineal, C₃-C₁₀ ramificado o C₃-C₁₀ cíclico sustituido con de 1 a 21 átomos de halógeno elegidos de -F, -Cl, -Br o -I;

60

xvi) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})]_y\text{SO}_2\text{R}^{36}$;

R³⁶ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado sustituido o sin sustituir; arilo C₆, C₁₀ o C₁₄ sustituido o sin sustituir; alquilenarilo C₇-C₁₀; heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

por ejemplo, -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅ y -CH₂SO₂C₆H₅; y

65

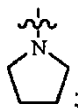
xv) dos átomos de hidrógeno sobre un anillo átomo de carbono pueden estar sustituidos para formar una

unidad de =O, =S, o =NH;

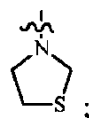
R^{37a} y R^{37b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y el índice y es un número entero de 0 a 5.

5 [0046] Una primera realización de este aspecto se refiere a compuestos en los que R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₁-C₄ de 5 miembros sustituido o sin sustituir o de heteroarilo C₁-C₄ sustituido o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen un anillo elegido de:

10 i)

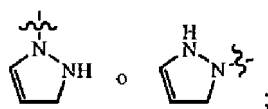


ii)



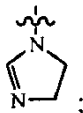
15

ii)



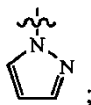
20

iii)



25

iv)

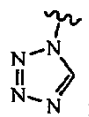


30

v)

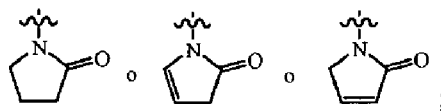


vi)

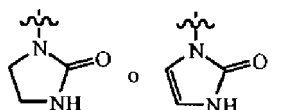


35

vii)

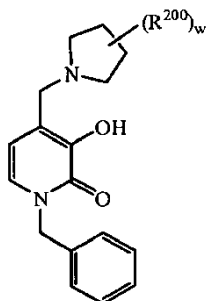


o
viii)
5



[0047] Una primera iteración de la presente realización se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa que tienen la fórmula:

10



[0048] R²⁰⁰ representa de 0 a 2 sustituciones de un anillo hidrógeno, donde las sustituciones de hidrógeno se eligen independientemente de:

15

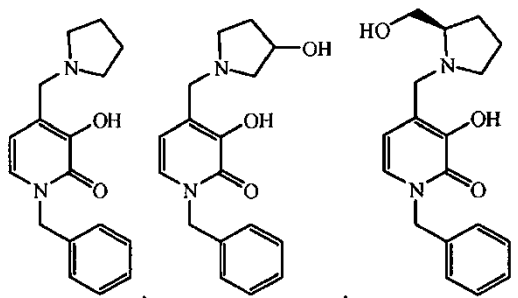
- i) alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado;
- ii) alcoxi C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado;
- iii) hidroxilo;
- iv) ciano;
- v) nitro;
- vi) amino, metilamino o dimetilamino;
- vii) carboxi, metil carboxi; o etilcarboxi;
- viii) formilo, acetilo o propionilo;
- ix) amido, metilamido o dimetilamido;
-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

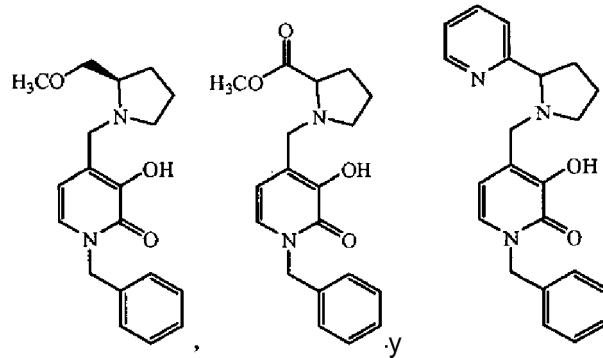
20

25

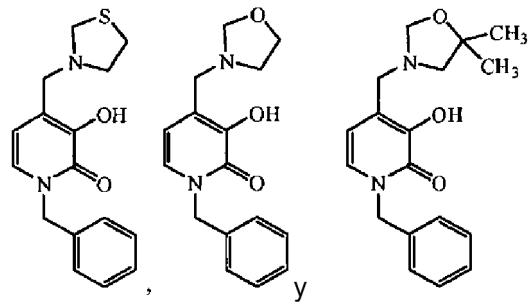
[0049] Ejemplos no limitantes de esta iteración incluyen inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa que tienen la fórmula:

30



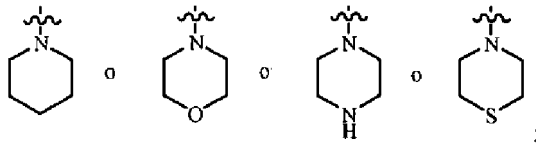


[0050] Otra iteración de la presente realización se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa en los que R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5 miembros sustituido o sin 5 sustituir que tiene más de un heteroátomo en el anillo. Ejemplos no limitantes incluyen:



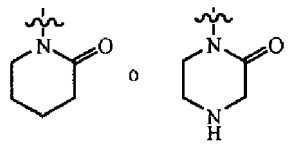
[0051] Otra realización de este aspecto se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa en los que R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₄-C₁₁ sustituido o sin sustituir o de heteroarilo C₄-C₁₁ sustituido o sin sustituir, ejemplos no limitantes de los cuales se eligen de:

i)



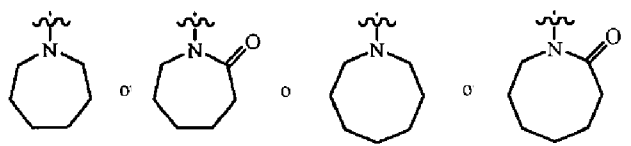
15

ii)



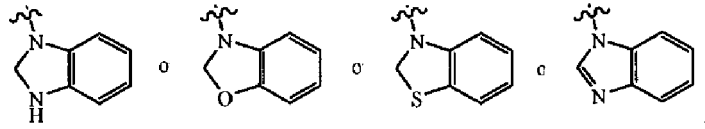
20

iii)

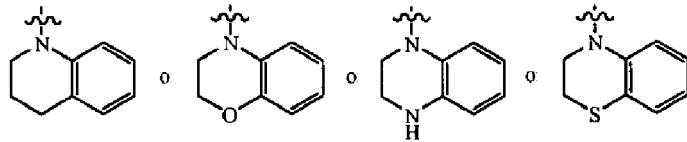


25

iv)



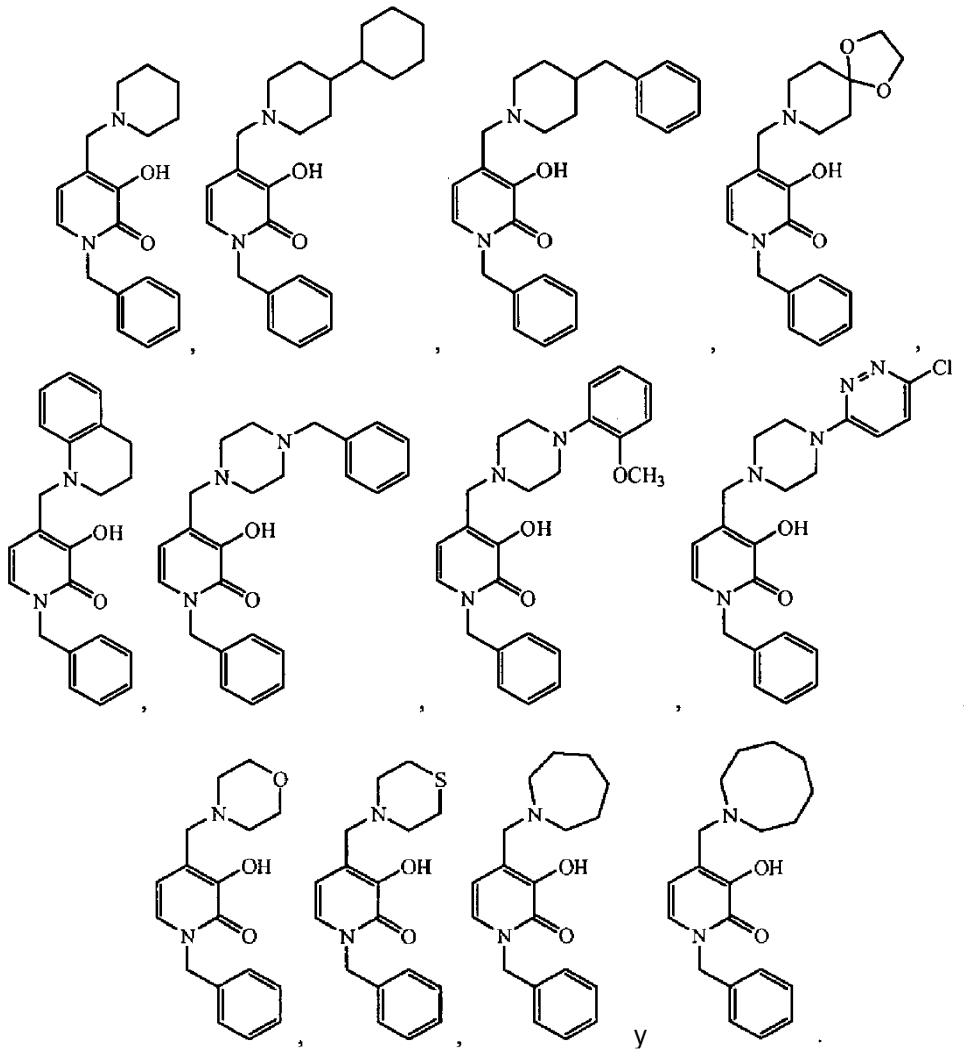
v)



5

[0052]

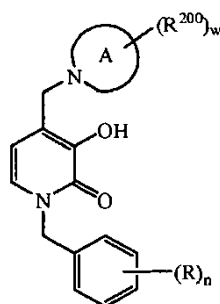
Ejemplos no limitantes de la presente realización incluyen:



10

[0053]

Otra categoría de compuestos tiene la fórmula:



donde R^{200} y el índice w son los mismos que se definen en el presente documento anteriormente. R representa de 0 a 5 sustituciones de hidrógeno, en las que cada R se elige independientemente de:

- 5
- i) alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, metilo (C_1), (C_1), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_1), aminometilo (C_1), etilo (C_2), hidroximetil-1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxietilo (C_2), 1,2-difluoroetilo (C_2), *n*-propilo (C_3), *iso*-propilo (C_3), 3-carboxipropilo (C_3), ciclopropilo (C_3), 2-metil-ciclopropilo (C_3), *n*-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4), *iso*-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C_4), pentilo (C_5), ciclopentilo (C_5), hexilo (C_6) y ciclohexilo (C_6) y similares;
- 10
- ii) alqueno C_2 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etenilo (C_2), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C_2), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C_3), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C_3), buten-4-ilo (C_4), 4-hidroxibuten-1-ilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentenilo (C_5), ciclopentadienilo (C_5), ciclohexenilo (C_6), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C_9) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C_9) y similares;
- 15
- iii) alquino C_2 - C_{12} lineal o ramificado sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etinilo (C_2), prop-2-inilo (también propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C_7); 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C_7), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C_9) y similares;
- 20
- iv) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, fenilo (C_6), naftilen-1-ilo (C_{10}), naftilen-2-ilo (C_{10}), 4-fluorofenilo (C_6), 2-hidroxifenilo (C_6), 3-metilfenilo (C_6), 2-amino-4-fluorofenilo (C_6), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C_6), 2-cianofenilo (C_6), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C_6), 3-metoxifenilo (C_6), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C_{10}), 6-ciano-naftilen-1-ilo (C_{10}) y similares;
- 25
- v) heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; por ejemplo, diazirinilo (C_1), aziridinilo (C_2), urazolilo (C_2), azetidino (C_3), pirazolidinilo (C_3), imidazolidinilo (C_3), oxazolidinilo (C_3), isoxazolinilo (C_3), isoxazolilo (C_3), tiazolidinilo (C_3), isotiazolilo (C_3), isotiazolinilo (C_3), oxatiazolidinonilo (C_3), oxazolidinonilo (C_3), hidantoinilo (C_3), tetrahydrofuranilo (C_4), pirrolidinilo (C_4), morfolinilo (C_4), piperazinilo (C_4), piperidinilo (C_4), dihidropiranilo (C_5), tetrahidropiranilo (C_5), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C_5) y similares;
- 30
- vi) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazolilo (C_1), [1,2,3]triazolilo (C_2), [1,2,4]triazolilo (C_2), triazinilo (C_3), tiazolilo (C_3), 1*H*-imidazolilo (C_3), oxazolilo (C_3), furanilo (C_4), tiofeneílo (C_4), pirimidinilo (C_4), piridinilo (C_5) y similares;
- 35
- vii) halógeno; por ejemplo, -F, -Cl, -Br o -I;
- 40
- viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

R^{10} se elige de:

- 35
- a) -H;
- b) alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- c) arilo o alquilenarilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir;
- d) heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir;
- 40
- e) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

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

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

- 45
- a) -H;
- b) -OR¹²;
- R^{12} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal;
- c) alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
- 50
- d) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir;
- e) heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir;
- f) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; o
- 55
- g) R^{11a} y R^{11b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, NHCH₃, -N(CH₃)₂, NHOH, NHOCH₃, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃) y similares;

x) $-(C(R^{23a})(R^{23b}))_x C(O)R^{13}$;
 R^{13} es:

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

b) $-OR^{14}$;

R^{14} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 lineal sustituido o sin sustituir, arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir, heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir, heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir;

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

R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir; heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; o R^{15a} y R^{15b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ y similares;

xi) $-(C(R^{23a})(R^{23b}))_x OC(O)R^{16}$;
 R^{16} es:

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

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

R^{17a} y R^{17b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir; heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; o R^{17a} y R^{17b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre;

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

a) $-H$; o

b) alquilo C_1 - C_4 lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;

R^{19} es:

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

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

R^{20a} y R^{20b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir; heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; o R^{20a} y R^{20b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$ y similares;

xiii) $-(C(R^{23a})(R^{23b}))_x CN$; por ejemplo, $-CN$, $-CH_2CN$ y $-CH_2CH_2CN$;

xiv) $-(C(R^{23a})(R^{23b}))_x NO_2$; por ejemplo, NO_2 , $-CH_2NO_2$ y $-CH_2CH_2NO_2$;

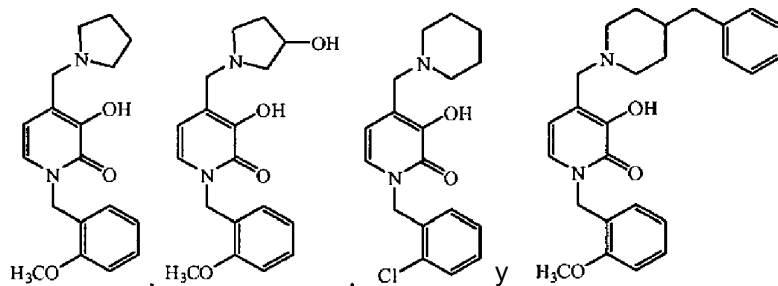
xv) $-(C(R^{23a})(R^{23b}))_x R^{21}$; por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, o $-CBr_3$; R^{21} es alquilo C_1 - C_{10} lineal, ramificado o cíclico sustituido con de 1 a 21 átomos de halógeno elegidos de $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$;

xvi) $-(C(R^{23a})(R^{23b}))_x SO_2R^{22}$;

R^{22} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado sustituido o sin sustituir; arilo C_6 , C_{10} o C_{14} sustituido o sin sustituir; alquilarilo C_7 - C_{15} ; heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; o heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o sin sustituir; por ejemplo, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$ y $-CH_2SO_2C_6H_5$;

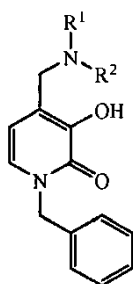
R^{23a} y R^{23b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 ; y el índice x es un número entero de 0 a 5.

[0054] Ejemplos no limitantes de esta categoría incluyen compuestos que tienen la fórmula:



y

- 5 **[0055]** Otra categoría de compuestos se refiere a *N*-bencil-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-(1*H*)-onas sin sustituir que tienen la fórmula:

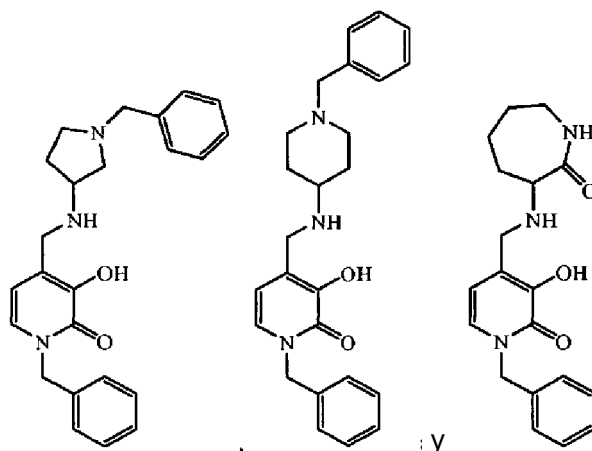


10 donde R^1 y R^2 se eligen cada uno independientemente de:

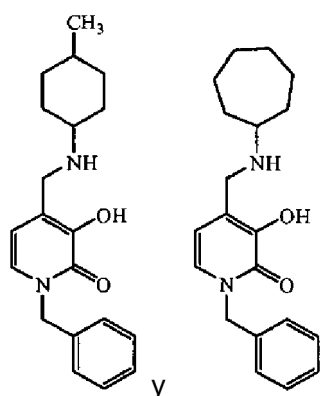
- 15 i) hidrógeno;
 ii) alquilo C_1 - C_{10} lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 iii) alqueno C_2 - C_{10} lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;
 iv) alquínico C_2 - C_{10} lineal o ramificado sustituido o sin sustituir;
 v) arilo C_6 o C_{10} sustituido o sin sustituir;
 vi) heterociclo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir; o
 vii) heteroarilo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir.

20 **[0056]** El primer aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa en los que R^2 es hidrógeno y R^1 es heterociclo C_1 - C_9 o heteroarilo C_1 - C_9 sustituido o sin sustituir. En una primera realización, R^1 es un grupo heterociclo sustituido, ejemplos no limitantes del cual incluyen aziridinilo (C_2), azetidínico (C_3), pirrolidinilo (C_4), morfolinilo (C_4), piperazinilo (C_4), piperidinilo (C_4), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C_5) y azepan-2-onilo (caprolactama) (C_6), en los que la unidad R^1 puede unirse al átomo de nitrógeno en cualquier posición en el anillo.

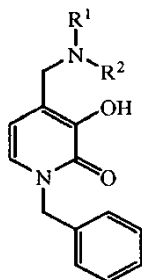
25 Además, el anillo heterocíclico C_1 - C_9 o de heteroarilo C_1 - C_9 puede estar sustituido en cualquier posición si un carbono del anillo o un anillo heteroátomo, por ejemplo, un anillo nitrógeno. Ejemplos no limitantes de la presente realización incluyen:



[0057] En otra realización, R² es hidrógeno y R¹ es cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido o sin sustituir donde el anillo de cicloalquilo puede estar sustituido en cualquier posición de anillo. Ejemplos no limitantes de la presente 5 realización incluyen:



[0058] Una categoría todavía adicional de compuestos se refiere a *N*-bencil-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-10 (1*H*)-onas sin sustituir que tienen la fórmula:

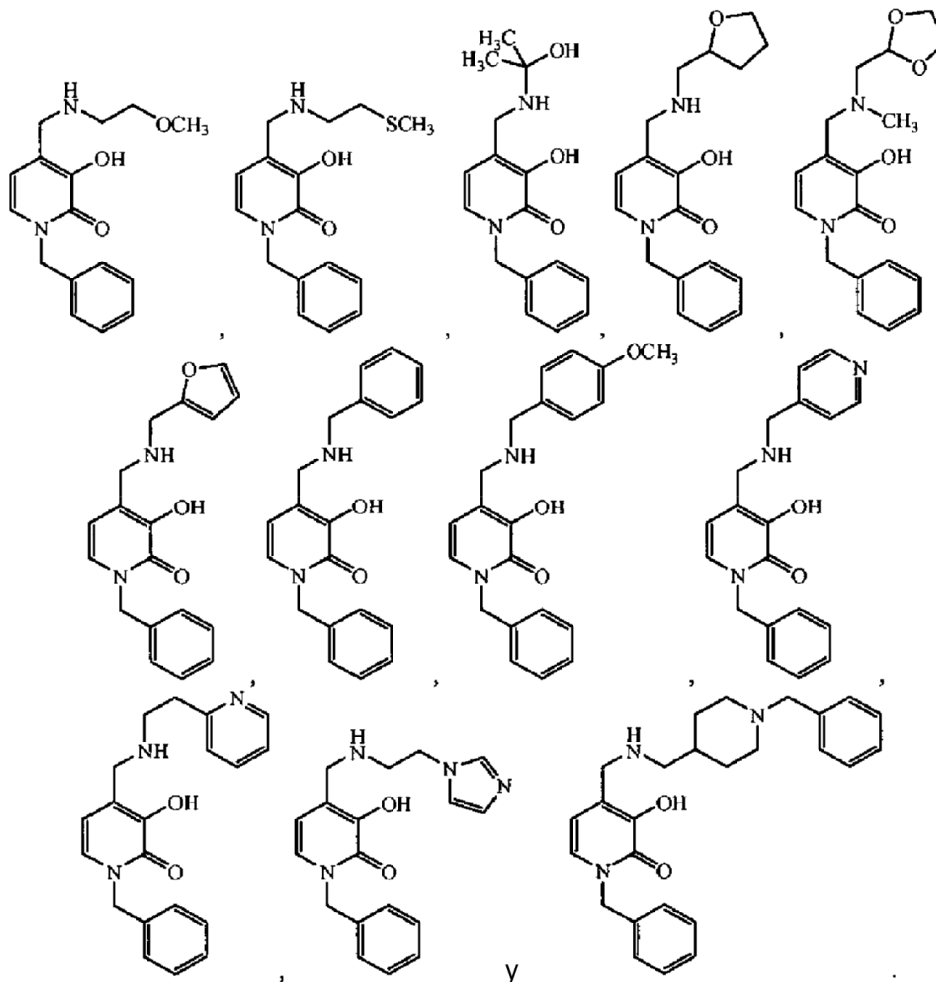


[0059] R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o 15 sin sustituir, en los que la unidad de alquilo puede estar sustituida con una o más unidades independientemente elegidas de:

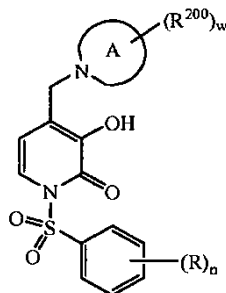
- i) alcoxi C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) ciano;
- v) amino, mono-alquil C₁-C₈-amino, di-alquil C₁-C₈-amino;
- vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
- vii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;

- viii) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
- ix) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir.

[0060] Ejemplos no limitantes de esta categoría incluyen:



[0061] Una categoría todavía adicional de los compuestos desvelados tiene la fórmula:



donde R²⁰⁰ y el índice w son los mismos que se definen en el presente documento anteriormente. R representa de 0 a 5 sustituciones de hidrógeno, donde cada R se elige independientemente de:

- 15 i) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, metilo (C₁), (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), etilo (C₂), hidroximetil-1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), 3-carboxipropilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 2-metil-ciclopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), 2,3-dihidrociclobutilo (C₄), pentilo (C₅), ciclopentilo (C₅), hexilo (C₆) y ciclohexilo (C₆) y similares;
- 20 ii) alqueno C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etenilo (C₂),

2-cloroeteno (también 2-clorovinilo) (C₂), 3-propeno (C₃), 1-propeno (también 2-metileteno) (C₃), isopropeno (también 2-metilen-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄), 4-hidroxi-1-ilo (C₄), ciclobuteno (C₄), ciclopenteno (C₅), ciclopentadieno (C₅), ciclohexeno (C₆), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉) y similares;

5 iii) alquino C₂-C₁₂ lineal o C₃-C₁₂ ramificado sustituido o sin sustituir; por ejemplo, etino (C₂), prop-2-ino (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); 5-hidroxi-5-metilhex-3-ino (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-ino (C₉) y similares;

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

15 v) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, diazirinilo (C₁), aziridinilo (C₂), urazolilo (C₂), azetidino (C₃), pirazolidinilo (C₃), imidazolidinilo (C₃), oxazolidinilo (C₃), isoxazolinilo (C₃), isoxazolilo (C₃), tiazolidinilo (C₃), isotiazolinilo (C₃), isotiazolidinonilo (C₃), oxatiazolidinonilo (C₃), oxazolidinonilo (C₃), hidantoinilo (C₃), tetrahidrofuranilo (C₄), pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), dihidropiranilo (C₅), tetrahidropiranilo (C₅), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅) y similares;

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

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

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

R¹⁰ se elige de:

a) -H;

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

c) arilo C₆ o C₁₀ o alquilenarilo C₇ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;

d) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;

e) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, -OH, -CH₂OH -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

30

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

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

a) -H;

35 b) -OR¹²;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal;

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

d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;

e) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;

40

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

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

por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHOH, NHOCH₃, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃) y similares;

45

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

R¹³ es:

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

50

b) -OR¹⁴;

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

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

55

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

por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₂CH₃ y similares;

60

xi) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{21\text{b}})]_x\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$;

R¹⁶ es:

65

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

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

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

xii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR^{18}C(O)R^{19}$;
 R^{18} es:

a) -H; o

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

R^{19} es:

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

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

R^{20a} y R^{20b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{20a} y R^{20b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre; por ejemplo, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$ y similares;

xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xCN$; por ejemplo, $-CN$, $-CH_2CN$ y $-CH_2CH_2CN$;

xiv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNO_2$; por ejemplo, NO_2 , $-CH_2NO_2$ y $-CH_2CH_2NO_2$;

xv) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xR^{21}$; por ejemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$ o $-CBr_3$;

R^{21} es alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico sustituido con de 1 a 21 átomos de halógeno elegidos de -F, -Cl, -Br o -I;

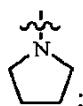
xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xSO_2R^{22}$;

R^{22} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado sustituido o sin sustituir; arilo C₆, C₁₀ o C₁₄ sustituido o sin sustituir; alquilenarilo C₇-C₁₅; heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; por ejemplo, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$ y $-CH_2SO_2C_6H_5$;

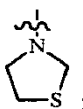
R^{23a} y R^{23b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y el índice x es un número entero de 0 a 5.

35 **[0062]** Un aspecto de realización de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α proliil hidroxilasa en los que R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₁-C₄ de 5 miembros sustituido o sin sustituir o de heteroarilo C₁-C₄ sustituido o sin sustituir, ejemplos no limitantes del cual incluyen un anillo elegido de:

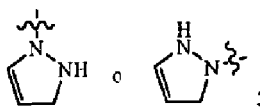
i)



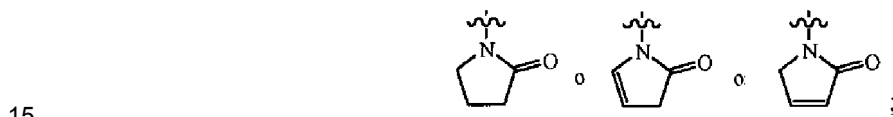
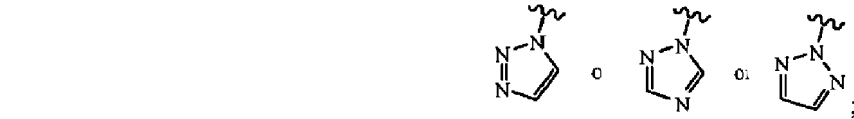
ii)



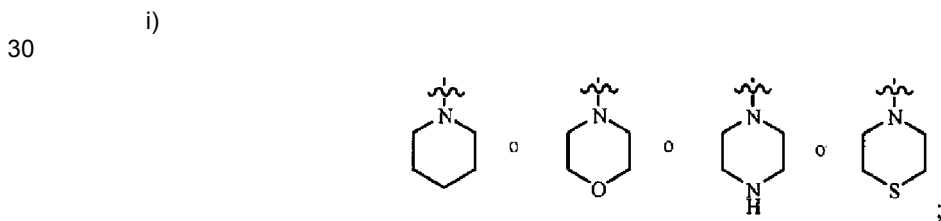
ii)



iii)

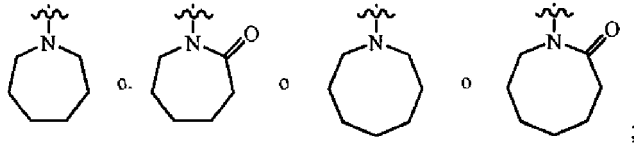


25 **[0063]** Otro aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolin hidroxilasa en los que R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₄-C₁₁ sustituido o sin sustituir o de heteroarilo C₄-C₁₁ sustituido o sin sustituir, ejemplos no limitantes del cual se eligen de:



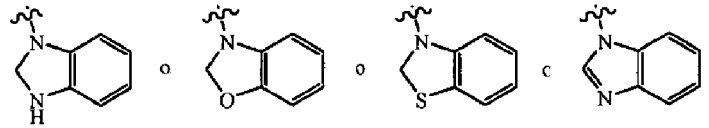
35

iii)



5

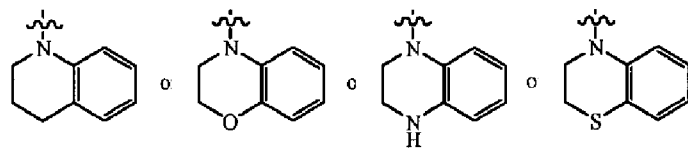
iv)



10

o

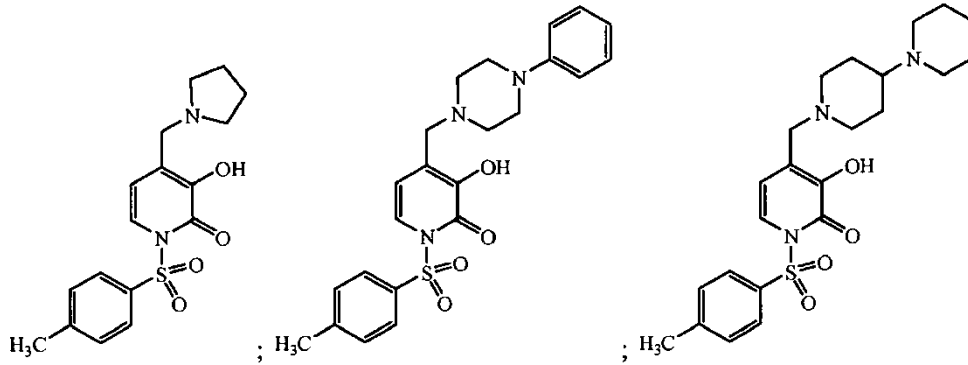
v)

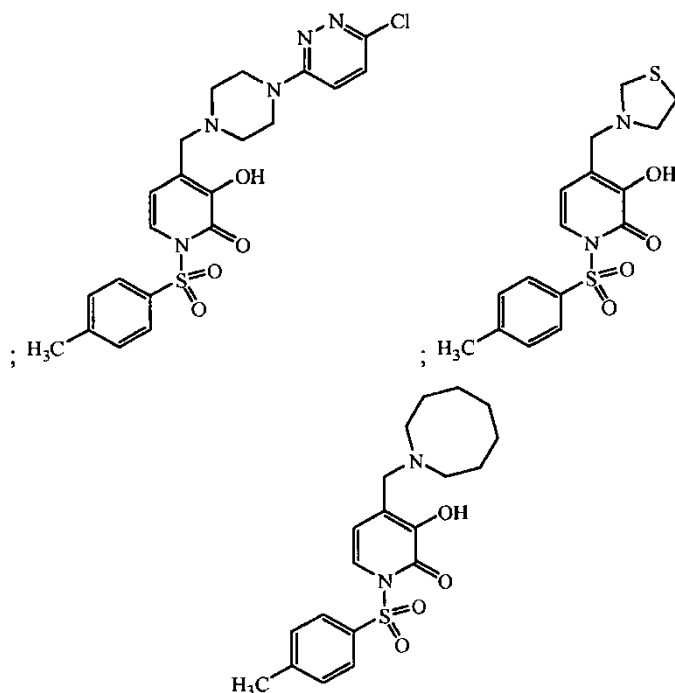


15

[0064]

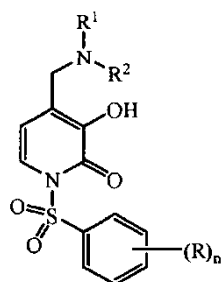
Ejemplos no limitantes de esta categoría incluyen compuestos que tienen la fórmula:





y

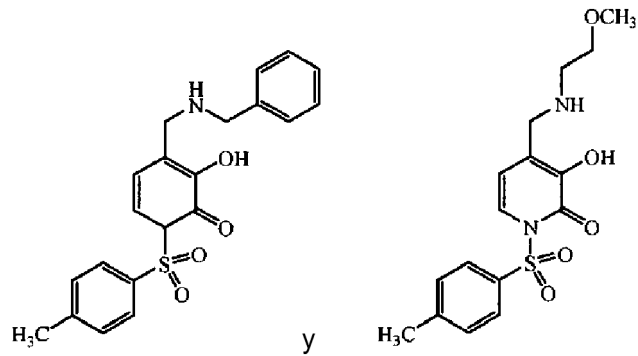
5 [0065] Otra categoría de los compuestos desvelados tiene la fórmula:



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

- 15
- i) alcoxi C₁-C₈ lineal, C₃-C₈ ramificado o C₃-C₈ cíclico;
 - ii) hidroxilo;
 - iii) halógeno;
 - iv) ciano;
 - v) amino, mono-alquilC₁-C₈-amino, di-alquil C₁-C₈-amino;
 - vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
 - vii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
 - 20 viii) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
 - ix) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir.

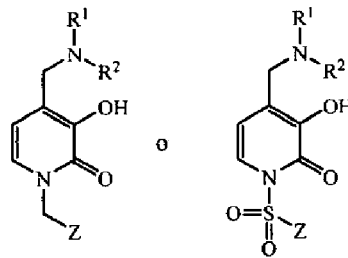
[0066] Ejemplos no limitantes de esta categoría incluyen:



y

5

[0067] Una categoría todavía adicional de los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



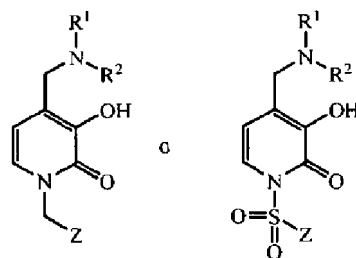
10

o

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

15

[0068] Una categoría todavía adicional de los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados tienen la fórmula:

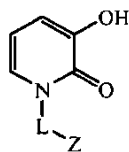


20

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

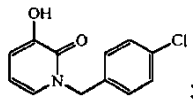
25

[0069] También en el presente documento se describen bencilo sustituido con N o sulfonilaril-3-hidroxipiridin-2-(1H)-onas sustituidas con N que tienen la fórmula:



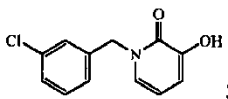
que pueden usarse para estimular la respuesta inmunitaria celular en un sujeto. Para estos compuestos, Z y L son los mismos que se han desvelado en el presente documento anteriormente. Ejemplos no limitantes de estos 5 compuestos incluyen:

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



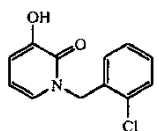
10

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

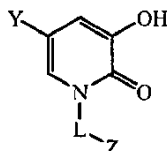


15

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



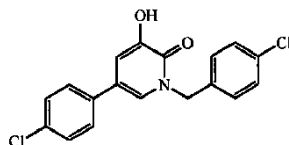
20 **[0070]** Adicionalmente, en el presente documento se describen bencilo sustituido con *N* o sulfonilaril-5-sustituido-3-hidroxipiridin-2-(1*H*)-onas sustituidas con *N* que tienen la fórmula:



25 donde Y es fenilo sustituido o sin sustituir, Z y L son los mismos que se definen en el presente documento anteriormente.

30 **[0071]** Un aspecto de Y se refiere a un grupo fenilo que está sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno, por ejemplo, Y se elige de 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo. Otro aspecto de las unidades Y se refiere a compuestos en los que Y se elige de 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo y 2,6-diclorofenilo.

35 **[0072]** Un ejemplo no limitante de compuestos según esta categoría incluyen 1-(4-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona que tiene la fórmula:



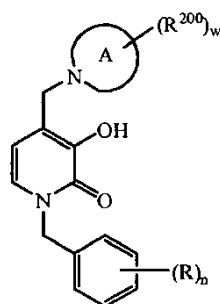
[0073] Ejemplos no limitantes adicionales incluyen:

40 1-(2-clorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
1-(2-clorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
1-(2-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
1-(3-clorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;

- 1-(3-clorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 5 1-(2-fluorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 10 1-(3-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 15 1-(2-clorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 20 1-(4-clorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 25 1-(2-fluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 30 1-(4-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona; y
 1-(4-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona.

[0074] Los compuestos desvelados se organizan en varias categorías para el fin estrictamente no limitante de describir alternativas para estrategias sintéticas para la preparación de subgéneros de compuestos dentro del alcance de los compuestos desvelados que no están estrictamente ejemplificados en el presente documento. Esta organización mental en categorías no implica nada con respecto al aumento o disminución de la eficacia biológica con respecto a cualquiera de los compuestos o composiciones de materia descritos en el presente documento.

[0075] La categoría I de los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



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

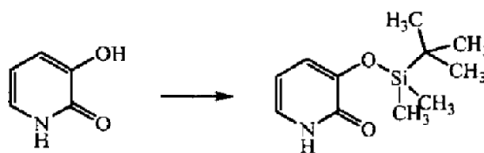
TABLA I

Nº	R	Anillo A
A1	3-metoxi	pirrolidin-1-ilo
A2	3-metoxi	3-hidroxipirrolidin-1-ilo
A3	3-metoxi	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo
A4	3-metoxi	2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo
A5	3-metoxi	2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo

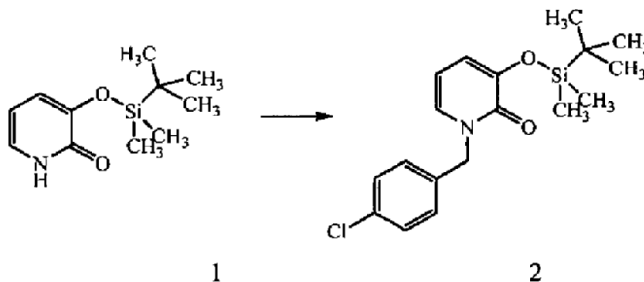
Nº	R	Anillo A
A6	3-metoxi	tiazolidin-3-ilo
A7	3-metoxi	1 <i>H</i> -imidazol-1-ilo
A8	3-metoxi	piperidin-1-ilo
A9	3-metoxi	4-bencilpiperidin-1-ilo
A10	3-metoxi	1,4'-bipiperidinil-1'-ilo
A11	3-metoxi	piperazin-1-ilo
A12	3-metoxi	4-bencilpiperazin-1-ilo
A13	3-metoxi	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetilo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

[0076] Los compuestos desvelados de esta categoría pueden prepararse mediante el procedimiento brevemente expuesto en el presente documento a continuación en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1.

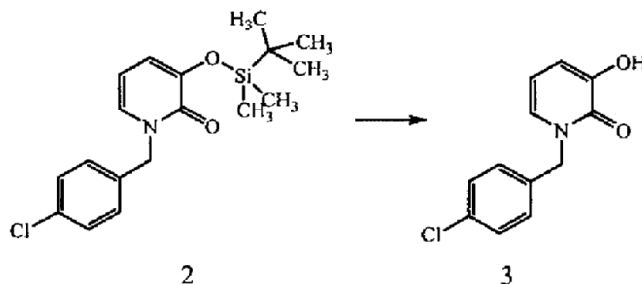
Esquema I



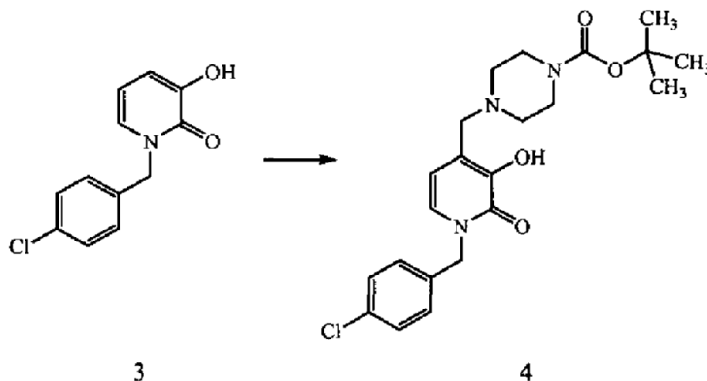
Reactivos y condiciones: (a) TBDMSCl, imidazol, DMF; ta, 30 min.



Reactivos y condiciones: (b) cloruro de (4-cloro)bencilo, Cs₂CO₃, THF; ta.



Reactivos y condiciones: (c) HCl 5 M, EtOH; 30 min.



[0077] Reactivos y condiciones: (d)(i) H₂CHO, AcOH, t-Boc-piperazina, EtOH; 3 días.

EJEMPLO 1

5

{[1-(4-Clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4)

[0078] Preparación de 3-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-1*H*-piridin-2-ona (1): Se suspendieron 3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona (15 g, 135 mmoles) e imidazol (23 g, 338 mmoles) en dimetilformamida (200 ml) bajo atmósfera inerte. Se añade gota a gota una disolución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (20,5 g, 136 mmoles) en dimetilformamida (200 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la reacción se dejó con agitación durante la noche. A continuación, la disolución resultante se vertió en agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con metil *terc*-butil éter (3 x 500 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (300 ml), salmuera (300 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto en bruto cristaliza en heptanos proporcionando 16,3 g (rendimiento del 53 %) del producto deseado. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,98 (1H, m); 6,91 (1H, dd, J = 1.

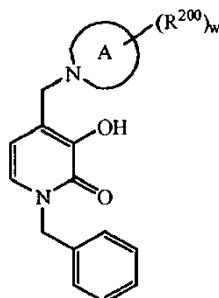
Hz, $J = 6,8$ Hz); 6,81 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 7,2$ Hz); 6,02 - 6,007 (1H, m); 0,90 (9H, s), y 0,17 (6H, s).

[0079] Preparación de 3-(*terc*-butildimetilsilanilo)-1-(3-clorobencil)-1*H*-piridin-2-ona (2): A 0 °C bajo una atmósfera inerte se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4-clorobencilo (4,44 mmoles) en THF (10 ml) a una disolución de 3-(*terc*-butildimetilsilanilo)-1*H*-piridin-2-ona, 1, (1 g, 4,44 mmoles) y CsCO₃ (2,17 g, 6,66 mmoles) en THF (10 ml). La disolución de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación continuó durante la noche. La disolución resultante se diluyó con agua (40 ml) y entonces se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto en bruto se purifica sobre sílice (EtOAc:heptano 4:1) proporcionando el producto deseado como un sólido blanco.

[0080] Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2(1*H*)-ona (3): A una disolución de 3-(*terc*-butildimetilsilanilo)-1-(3-clorobencil)-1*H*-piridin-2-ona, 2, (2,36 g, 10 mmoles) en EtOAc (25 ml) se añadió HCl 5 M (25 ml) con agitación vigorosa a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó por CCF para la desaparición del material de partida y se completó en el plazo de 30 minutos. Se decantó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se recrystalizó en diclorometano. El rendimiento fue casi cuantitativo. RMN ¹H (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,12 (2H, s); 6,13 (1 H, t, $J = 7,04$); 6,71 (1H, dd, $J = 7,04$, 1,59); 7,23-7,28 (2H, m); 7,36-7,43 (2H, m); 9,10 (1H, s a).

[0081] Preparación de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4): Se disolvieron piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (97,6 mmoles), formaldehído (8 ml de una disolución al 37 %, 97,6 mmoles) y ácido acético (8 ml) en etanol (350 ml) y la disolución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución de 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2(1*H*)-ona, 3, (48,8 mmoles) en etanol (350 ml) durante 30 minutos. Después de 3 días de agitación, se añadió formaldehído (3 ml) y la reacción se calentó a 50 °C, después de lo cual la disolución de reacción se concentró a presión reducida dando aproximadamente 500 ml. El producto deseado se obtiene por cristalización en etanol. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,46 (s, 9H); 2,38-2,57 (m, 4H); 3,40-3,49 (m, 4H); 3,51 (s, 2H); 5,13 (s, 2H); 6,13 (d, $J = 7,16$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 7,16$ Hz, 1H); 7,20-7,41 (m, 4H); 8,33-8,85 (m, 1H). Los datos biológicos desvelados se refieren a A41.

[0082] La categoría II de los inhibidores de la prolil hidroxilasa desvelados se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



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

40

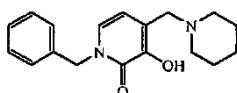
TABLA II

N°	Anillo A
B1	pirrolidin-1-ilo
B2	3-hidroxi-1-pirrolidin-1-ilo
B3	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo
B4	2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo
B5	2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo
B6	tiazolidin-3-ilo
B7	1 <i>H</i> -imidazol-1-ilo
B8	piperidin-1-ilo
B9	4-bencilpiperidin-1-ilo
B10	1,4'-bipiperidinil-1'-ilo
B11	piperazin-1-ilo
B12	4-bencilpiperazin-1-ilo
B13	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetilo

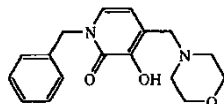
N°	Anillo A
B14	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilo
B15	1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo
B16	morfolin-4-ilo
B17	tiomorfolin-4-ilo
B18	azepan-1-ilo
B19	azocan-1-ilo
B20	3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo

[0083] Los compuestos según la categoría II pueden prepararse según el procedimiento brevemente expuesto en el Esquema I y desvelado en el Ejemplo 1. Lo siguiente son otros ejemplos de inhibidores según la categoría II.

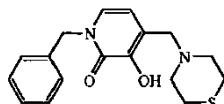
5



[0084] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,81 (m, 6H), 3,07 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, CD₃OD) δ 85,5; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,3, 22,7, 51,8, 52,5, 53,1, 106,4, 117,4, 127,7, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 147,4, 158,0; ES EM (M+1) 299,12; HR-EM Calcd. para C₁₈H₂₂N₂O₂, 298,38. Hallado (M+1) 299,17.

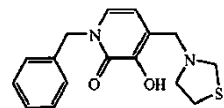


[0085] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,25 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ¹³C (300 MHz, DMSO) δ 51,6, 51,8, 53,4, 63,5, 107,9, 119,1, 127,8, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 147,5, 158,3; ES EM (M+1) 301,12; HR-EM Calcd. para C₁₇H₂₀N₂O₃, 300,35.



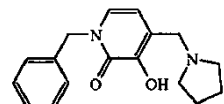
20

[0086] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(tiomorfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,92 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 9,97 (s, 1H); RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO) δ 88,4; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 24,3, 51,9, 53,4, 53,7, 107,9, 110,9, 127,8, 128,0, 128,2, 128,8, 137,2, 147,6, 157,6; ES EM (M+1) 317,14; HR-EM Calcd. para C₁₇H₂₀N₂O₂S, 316,42. Hallado: (M+1) 317,13.

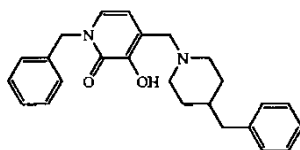


[0087] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(1-tiazolidin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,09 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 10,48 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (300 MHz, DMSO) δ 87,9; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 28,3, 48,3, 50,1, 56,3, 57,0, 107,4, 122,1, 127,8, 128,2, 128,8, 137,4, 146,3, 157,6; ES EM (M+1) 303,08; Anal. Calcd para C₁₈H₁₉N₂O₄SF, C, 51,92; H, 4,60; N, 6,73; S, 7,70. Hallado: C, 51,67; H, 4,48; N, 6,69; S, 7,65.

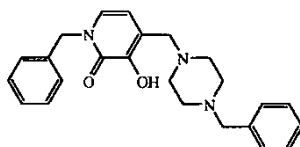
35



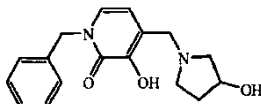
[0088] **1-Bencil-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,96 (s, 4H), 3,16 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,7; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 22,8, 50,9, 51,8, 53,7, 107,3, 118,0, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 146,7, 157,6; ES EM (M+1) 285,13; Anal. Calcd. para C₁₉H₂₁F₃N₂O₄, C, 57,28; H, 5,31; N, 7,03. Hallado: C, 57,10; H, 5,11; N, 7,02.



- 5 **[0089]** **1-Bencil-3-hidroxi-4-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (DMSO) δ 1,43 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 11H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,8; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ; ES EM (M+1) 389,21; HR-EM Calcd. para C₂₅H₂₈N₂O₂, 388,50. Hallado (M+1) 389,22.

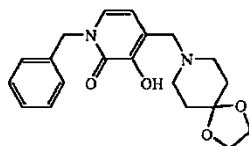


- 10 **[0090]** **1-Bencil-3-hidroxi-4-(4-bencilpiperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,11 (s ancho, 4H), 3,81 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,46 (m, 5H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,2; ¹³C (75 MHz, DMSO) δ; ES EM (M+1) 390,21; HR-EM Calcd. para C₂₄H₂₇N₃O₂, 389,49. Hallado (M+1) 390,21.



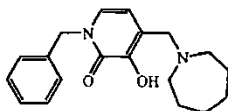
15

- 20 **[0091]** **1-Bencil-3-hidroxi-4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,90 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,47 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 89,0; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 51,8, 52,6, 61,3, 68,6, 107,4, 117,9, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 146,7, 157,6; ES EM (M+1) 301,13; HR-EM Calcd. para C₁₇H₂₀N₂O₃, 300,35. Hallado: (M+1) 301,15.

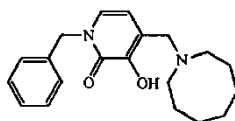


- 25 **[0092]** **1-Bencil-3-hidroxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,90 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,93 (s, 4H), 4,19 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 10,01 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,3; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 31,7, 50,7, 51,9, 52,5, 64,5, 101,1, 108,0, 116,5, 127,8, 128,0, 128,3, 128,9, 137,3, 147,5 157,6; ES EM (M+1) 357,19; HR-EM Calcd. para C₂₀H₂₄N₄O₂, 356,42. Hallado (M+1) 357,18.

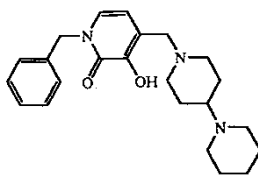
30



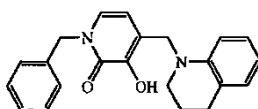
- 35 **[0093]** **1-Bencil-3-hidroxi-4-azepan-1-ilmetilpiridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,61 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,9; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 22,8, 26,4, 51,8, 53,4, 54,4, 107,6, 117,2, 127,9, 128,0, 18,2, 128,9, 137,3, 147,2, 157,6; ES EM (M+1) 313,18; HR-EM Calcd. para C₁₉H₂₄N₂O₄, 312,41. Hallado (M+1) 313,19.



- 40 **[0094]** **1-Bencil-3-hidroxi-4-(azocan-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (m, 10H), 3,18 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,9; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ; ES EM (M+1) 327,2; HR-EM Calcd. para C₂₀H₂₆N₂O₂, 326,43. Hallado (M+1) 327,20.

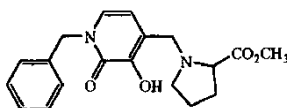


5 **[0095] 1-Bencil-3-hidroxi-(1,4'-bipiperidinil-1'-ilmetil)piridin-2(1H)-ona:** RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 1,43-1,98 (m, 10H), 2,21 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 3,43 (m, 3H), 4,12 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 9,85 (s ancho, 1H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,7; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 21,6, 22,9, 23,8, 49,6, 50,5, 51,8, 53,0, 59,5, 108,0, 127,8, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 147,5, 157,6; ES EM (M+1) 382,4; HR-EM Calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 383,51. Hallado (M+1) 382,25.

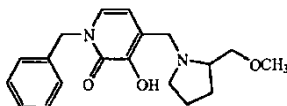


10

15 **[0096] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 3,13 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,34 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,23-7,41 (m, 10H), 10,15 (s ancho, 1H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,9; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 25,4; 49,3, 51,8, 52,7, 52,9, 107,6, 11,6, 116,8, 126,9, 127,0, 127,9, 128,0, 128,1, 128,2, 128,8, 128,9, 131,7, 137,3, 147,3, 157,6; ES EM (M+1) 347,40; HR-EM Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 346,42. Hallado (M+1) 347,17.

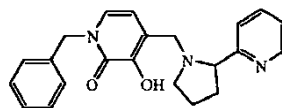


20 **[0097] 1-[(1-Bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil]pirrolidina-2-carboxilato de metilo:** RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 2,01 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,30 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,27 (d, 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,3; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; ES EM (M+1) 343,20; HR-EM Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 342,39. Hallado (M+1).

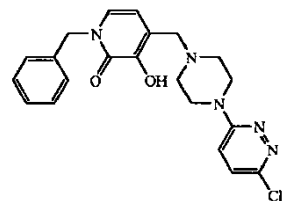


25

30 **[0098] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 1,71 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); 9,60 (s ancho, 1H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,3; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; ES EM (M+1) 329,2; HR-EM Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, 328,41. Hallado (M+1).

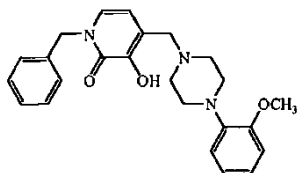


35 **[0099] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 2,12 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,15 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,44 (m, 1H), 8,05 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,0; ES EM (M+1) 362,22; HR-EM Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, 361,44. Hallado (M+1).



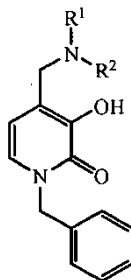
40

[0100] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,18 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,48 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 11,5 (s ancho, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 42,1, 50,3, 51,9, 52,5, 108,2, 116,2; 118,0, 128,0, 128,2, 128,9, 129,8, 137,3, 147,4, 157,6, 158,8; ES EM (M+1) 476,09. HR-EM Calcd. para C₂₁H₂₂ClN₅N₃O₂, 411,88. Hallado (M+1) 412,76.



[0101] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,95 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,34 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 47,2, 51,8, 53,0, 55,3, 108,1, 112,2, 114,8, 116,2, 118,6, 121,2, 123,8, 127,8, 128,0, 128,9, 137,3, 139,6, 147,5, 152,2, 157,6; ES EM (M+1) 405,82; HR-EM Calcd. para C₂₄H₂₇N₃O₃, 405,49. Hallado (M+1) 406,21.

15 **[0102]** La categoría III de los inhibidores de prolil hidroxilasa desvelados se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



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

- 25 i) alcoxi C₁-C₈ lineal, C₃-C₈ ramificado o C₃-C₈ cíclico;
 ii) hidroxilo;
 iii) halógeno;
 iv) ciano;
 v) amino, mono-alquilC₁-C₈-amino, di-alquilC₁-C₈-amino;
 vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado;
 30 vii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
 viii) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o
 ix) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir.

[0103] La Tabla III en el presente documento más adelante proporciona ejemplos no limitantes de compuestos englobados por esta categoría.

35

TABLA III

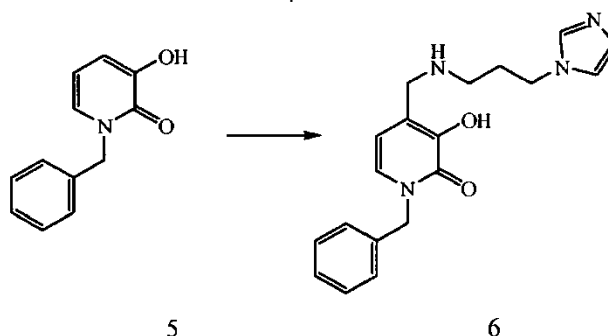
Nº	R ¹	R ²
C1	bencilo	hidrógeno
C2	4-metoxibencilo	hidrógeno
C3	4-fluorobencilo	hidrógeno
C4	4-clorobencilo	hidrógeno
C5	4-metilbencilo	hidrógeno
C6	2-(piridin-2-il)etilo	hidrógeno
C7	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	hidrógeno
C8	tetrahidrofuran-2-ilmetilo	hidrógeno
C9	2-metoxietilo	hidrógeno
C10	1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo	hidrógeno
C11	piridin-4-ilmetilo	hidrógeno
C12	furan-2-ilmetilo	hidrógeno
C13	2-(metiltio)etilo	hidrógeno

Nº	R ¹	R ²
C14	1-feniletilo	hidrógeno
C15	3-imidazol-1-ilpropilo	hidrógeno
C16	cicloheptilo	hidrógeno
C17	4-metilciclohexilo	hidrógeno
C18	1-bencilpiperidin-4-ilo	hidrógeno
C19	azepan-2-on-3-ilo	hidrógeno
C20	1-bencilpirrolidin-3-ilo	hidrógeno
C21	bencilo	metilo
C22	4-metoxibencilo	metilo
C23	4-fluorobencilo	metilo
C24	4-clorobencilo	metilo
C25	4-metilbencilo	metilo
C26	2-(piridin-2-il)etilo	metilo
C27	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	metilo
C28	tetrahidrofuran-2-ilmetilo	metilo
C29	2-metoxietilo	metilo
C30	1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo	metilo
C31	piridin-4-ilmetilo	metilo
C32	furan-2-ilmetilo	metilo
C33	2-(metiltio)etilo	metilo
C34	1-feniletilo	metilo
C35	3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propilo	metilo
C36	cicloheptilo	metilo
C37	4-metilciclohexilo	metilo
C38	1-bencilpiperidin-4-ilo	metilo
C39	azepan-2-on-3-ilo	metilo
C40	1-bencilpirrolidin-3-ilo	metilo

[0104] Los compuestos desvelados de esta categoría pueden prepararse mediante el procedimiento brevemente expuesto en el presente documento a continuación en el Esquema II y descrito en el Ejemplo 2.

5

Esquema II



5

6

[0105] Reactivos y condiciones: (a)(i) HCHO, EtOH; 0,5 h (ii) 3-(1-*H*-imidazol-1-il)propan-1-amina; 2 h.

10 EJEMPLO 2

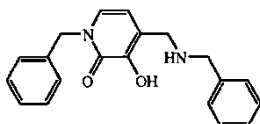
1-Bencil-3-hidroxi-4-[[3-(1-*H*-imidazol-1-il)propilamino]metil]-piridin-2(1*H*)-ona (6)

[0106] Puede prepararse *N*-bencil-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona (5) según el Ejemplo 1 sustituyendo el cloruro de (4-cloro)bencilo con bromuro de bencilo o cloruro de bencilo en la etapa (b).

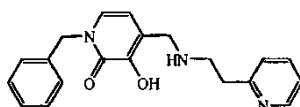
[0107] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[3-(1-*H*-imidazol-1-il)propilamino]metil]piridin-2(1*H*)-ona (6): Se combinan *N*-bencil-3-hidroxipiridin-2(1*H*)-ona (5) (250 mg, 1,23 mmoles) y formaldehído (200 mg, 273 eq.) en etanol acuoso (10 ml) y se agitan durante 30 minutos. Entonces se añade 3-(1-*H*-imidazol-1-il)propan-1-amina (340 mg, 2,7 mmoles) y la reacción se agita durante 12 horas. El disolvente se elimina mediante evaporación y el residuo se disuelve en metanol (2 ml) y se purifica mediante HPLC prep eluyendo con agua/acetonitrilo proporcionando el producto deseado como la sal de trifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,19 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,30 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); 5,17 (s, 2H), 6,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 6H), 7,26 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,11 (s, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 26,5, 44,0, 46,0, 51,8, 106,8, 118,7, 120,5,

122,2, 127,9, 128,2, 128,9, 135,8, 137,4, 146,0, 158,2; ES EM (M+1) 339,05; HR-EM Calcd. para C₁₉H₂₂N₄O₂, 338,44. Hallado (M+1) 339,18.

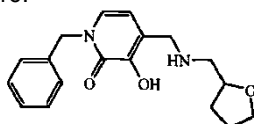
[0108] Lo siguiente son ejemplos no limitantes adicionales de este aspecto de los inhibidores de HIF-1 α proil 5 hidroxilasa desvelados.



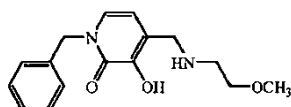
[0109] 1-Bencil-3-hidroxi-4-(bencilaminometil)piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 4,01 (s, 2H), 10 4,20 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (m, 11H), 9,16 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,6; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ; ES EM (M+1) 321,16; Anal. Calcd. para C₂₂H₂₁F₃N₂O₄, C, 60,83; H, 4,87; N, 6,45. Hallado: C, 60,75; H, 4,56; N, 6,34.



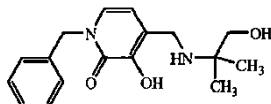
15 **[0110]** 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(piridin-2-il)etilamino]metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,26 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,17 (s, 2H); 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,86 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,84 (m, 2H), 9,32 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,6; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 31,5, 44,1, 46,3, 51,8, 106,9, 114,8, 127,1, 128,1, 128,8, 137,4, 143,8, 146,1, 155,3, 157,5, 158,4; ES EM (M+1) 336,18; HR-EM 20 Calcd para C₂₀H₂₁N₃O₂, 335,40. Hallado: 336,16.



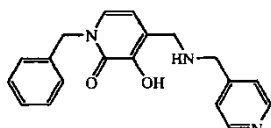
25 **[0111]** 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(piridin-2-il)etilamino]metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,56 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,09 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); 8,91 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ; ES EM (M+1) 315,16; HR-EM. Calcd. para C₁₈H₂₂N₂O₃, 314,38. Hallado (M+1) 315,16.



30 **[0112]** 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(2-metoxietilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,13 (s ancho, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,59 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,91 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,4; RMN ¹³C (252 MHz, DMSO) δ ; ES EM (M+1) 289,13; HR-EM Calcd. para C₁₆H₂₀N₂O₃, 288,34. Hallado (M+1) 289,15.

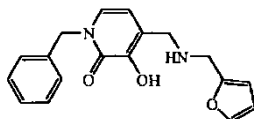


35 **[0113]** 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,47 (s ancho, 2H), 9,94 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,7; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ; ES EM (M+1) 303,19; 40 HR-EM Calcd. para C₁₇H₂₂N₂O₃, 302,37. Hallado (M+1) 303,17.

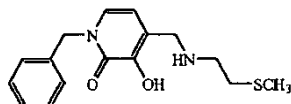


45 **[0114]** 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(piridin-4-ilmetilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 4,07 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); 7,62 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,71 (d, J = 4,5 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,0; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ; ES EM (M+1) 322,17; HR-EM Calcd. para

C₁₉H₁₉N₃O₂, 321,37. Hallado (M+1) 322,15.



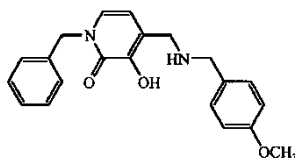
- 5 **[0115] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[furan-2-ilmetil]amino]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 4,00 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,80 (m, 1H), 9,27 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,3; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ; ES EM (M+1) 323,15; HR-EM Calcd. para C₁₈H₁₈N₂O₃, 310,35. Hallado (M+1).



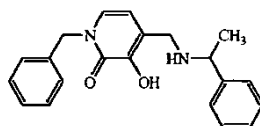
10

- [0116] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metiltio)etilamino]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,10 (s, 3H), 2,74 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 89,0; ES EM (M+1) 305,14, HR-EM Calcd. para C₁₆H₂₀N₂O₂S, 304,41. Hallado (M+1).

15



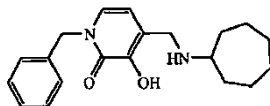
- 20 **[0117] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[4-metoxibencilamino]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 3,70 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H), 7,34 (m, 6H); 9,07 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 89,0 ES EM (M+1) 351,10; HR-EM Calcd. para C₂₁H₂₂N₂O₃, 350,41. Hallado (M+1) 351,17.



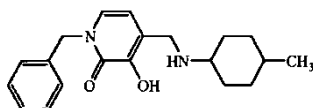
25

- [0118] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[1-feniletilamino]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,71-3,93 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 11H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,9; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 19,6, 42,5, 51,7, 58,0, 106,8, 119,3, 128,0, 128,1, 128,2, 128,9, 129,3, 129,4, 137,3, 145,9, 158,3; ES EM (M+1) 335,13; HR-EM Calcd. para C₂₁H₂₂N₂O₂, 334,41. Hallado (M+1) 335,17.

30



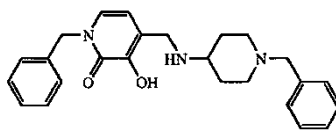
- 35 **[0119] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[cicloheptilaminometil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,55 (m, 10H), 2,03 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,99 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), 8,65 (s ancho, 2H), 9,98 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,6; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 23,0, 27,2, 30,4, 41,6, 51,7, 58,9, 107,0, 111,7, 127,9, 128,0, 128,2, 128,8, 137,4, 146,0, 157,5; ES EM (M+1) 327,13; HR-EM Calcd. para C₂₀H₂₆N₂O₂, 326,43. Hallado (M+1) 327,20.



40

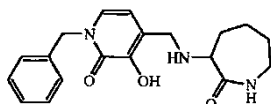
- [0120] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[4-metilciclohexilamino]metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,05 (s ancho, 2H), 9,98 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,9; ES EM (M+1) 327,14; HR-EM Calcd. para C₂₀H₂₆N₂O₂, 326,43; Hallado (M+1) 372,20.

45



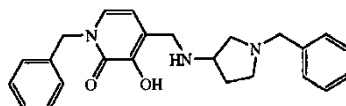
5 **[0121] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-bencilpiperidin-4-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,77 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 3,46 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,49 (s, 5H), 9,12 (s ancho, 1H), 10,05 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,8; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 27,1, 43,4, 51,8, 52,1, 54,2, 54,7, 57,6, 106,9, 118,5, 128,0, 128,1, 128,8, 129,3, 129,8, 130,7, 131,3, 137,3, 146,2, 157,4; ES EM (M+1) 404,56; HR-EM Calcd. para C₂₅H₂₈N₃O₂, 403,52. Hallado (M+1) 404,23.

10

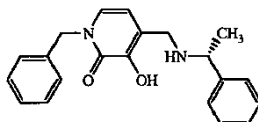


15 **[0122] 3-[(1-Bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilamino]azepan-2-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,25 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,31 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 9,07 (s ancho, 2H), 9,90 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,4; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 27,0, 27,2, 28,4, 43,4, 51,7, 59,3, 107,1, 118,9, 127,8, 127,9, 128,1, 128,9, 137,4, 146,0, 157,5, 166,3; ES EM (M+1) 342,01; HR-EM Calcd. para C₁₉H₂₃N₃O₃, 341,40. Hallado (M+1) 342,18.

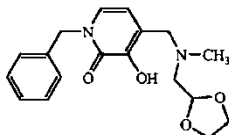
20



25 **[0123] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-bencilpirrolidin-3-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,22 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30-7,52 (m, 11H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 27,1, 43,4, 51,8, 52,1, 54,2, 54,7, 57,5, 106,9, 118,5, 128,0, 128,8, 129,3, 129,8, 130,7, 131,3, 137,3, 146,2, 157,5; ES EM (M+1) 390,14; HR-EM Calcd. para C₂₄H₂₇N₃O₂, 389,49. Hallado (M+1) 390,21.



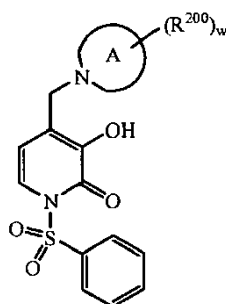
30 **[0124] (R)-1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,74 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 89,4; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 19,6, 42,6, 51,7, 58,0, 106,9, 18,7, 128,0, 128,1, 128,8, 129,3, 129,4, 137,2, 137,4, 145,9, 157,5; ES EM (M+1) 335,13; Anal. Calcd. para C₂₁H₂₂N₂O₂, 334,41. Hallado (M+1) 335,31.



35

40 **[0125] 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[[1,3]dioxolan-2-ilmetilmetilamino)metil]piridin-2(1H)-ona:** RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,81 (s, 3H), 3,35 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 5,17 (s, 2H); 5,27 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,5; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ; ES EM (M+1) 331,18; HR-EM Calcd. para C₁₈H₂₂N₂O₄, 330,38. Hallado (M+1) 331,16.

[0126] La categoría IV de los inhibidores de prolil hidroxilasa desvelados se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



donde A representa un anillo opcionalmente sustituido con una o más unidades R^{200} . La Tabla IV proporciona ejemplos no limitantes de esta categoría.

5

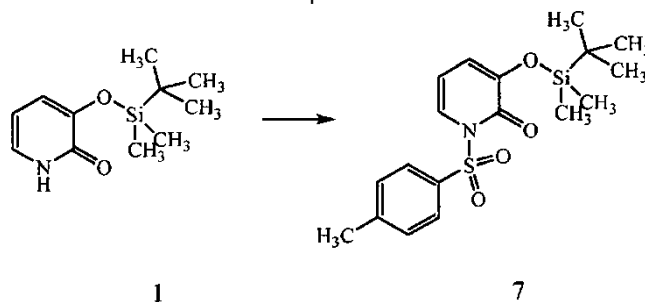
TABLA IV

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

[0127] Los compuestos desvelados de esta categoría pueden prepararse mediante el procedimiento brevemente expuesto en el presente documento a continuación en el Esquema III y descrito en el Ejemplo 3.

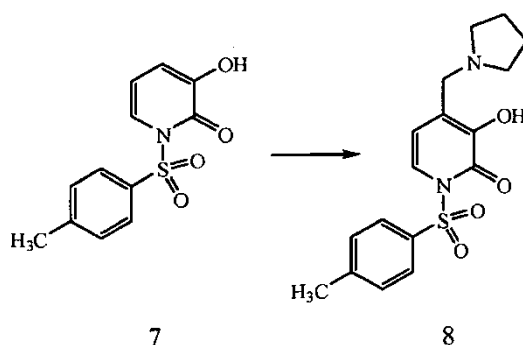
10

Esquema III



[0128] Reactivos y condiciones: (a) (i) *n*-BuLi, TsCl, THF; -78 °C hasta ta, 1 h; (ii) HCl, MeOH; ta, 1 h.

15



[0129] Reactivos y condiciones: (b) pirrolidina, HCHO, H₂O/EtOH; ta, 12 h.

5 EJEMPLO 3

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

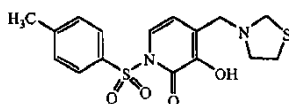
[0130] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (7): A disolución con agitación de 3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]piridin-2(1H)-ona (1) (4,66 g, 20,7 mmoles) en THF seco (150 ml), mantenida a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno seco, se añade *n*-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano, 21,0 mmoles). Después de 20 minutos, se añade cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (3,95 g, 20,7 mmoles) como disolución de THF. La disolución se deja calentar hasta temperatura ambiente durante una hora, se añade agua (10 ml) y el contenido del recipiente de reacción se extrae con EtOAc (3x), se lava con salmuera (1x), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se recoge en etanol (10 ml) y se trata con HCl conc. (2 ml). La mezcla se deja agitar durante 1 hora y el disolvente se elimina a presión reducida proporcionando el compuesto deseado como un sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 6,14 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,65 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 6,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

20

[0131] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (8): Se combinan 1-(4'-metilbencenosulfonil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (7) (250 mg, 0,94 mmoles) y formaldehído (200 mg, 2,07 mmoles) en etanol acuoso (10 ml) y se agitan durante 30 minutos. Entonces se añade pirrolidina (149 mg, 2,07 mmoles) y la reacción se agita durante 12 horas. El disolvente se elimina mediante evaporación y el residuo se disuelve en metanol (5 ml) y se purifica mediante HPLC prep eluyendo con agua/acetonitrilo proporcionando el producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,87 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,93 (s ancho, 1H); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,4; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 22,7, 50,5, 53,7, 108,7, 118,6, 119,4, 128,4, 129,7, 130,1, 133,1, 146,8, 147,7, 156,2; ES EM (M+1) 349,25; HR-EM Calcd. para C₁₇H₂₀N₂O₄S, 348,42. Hallado (M+1) 349,42.

30

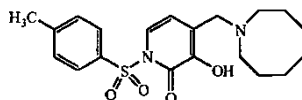
[0132] Lo siguiente son ejemplos no limitantes adicionales de inhibidores de prolil hidroxilasa según esta categoría.



35

[0133] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-tiazolidin-3-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,6 MHz, 2H), 3,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 87,9; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 21,9, 24,6, 25,8, 50,3, 51,6, 108,7, 118,6, 120,8, 129,7, 130,1, 133,1, 146,9, 148,1, 156,1, 158,4, 158,8; ES EM (M+1) 367,18; HR-EM Calcd. para C₁₆H₁₈N₂O₄S₂, 366,46. Hallado (M+1) 367,43.

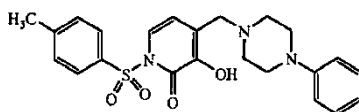
40



45

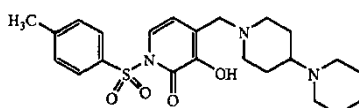
[0134] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-azocan-1-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (m, 10H), 2,44 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,7; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 21,9, 23,7, 24,6, 25,8, 50,3, 51,6, 108,7, 118,9, 120,8, 129,8, 130,1, 133,1, 146,9, 148,2, 156,1; ES EM (M+1)

391,18; HR-EM Calcd. para $C_{20}H_{26}N_2O_4S$, 390,18. Hallado (M+1) 391,23.



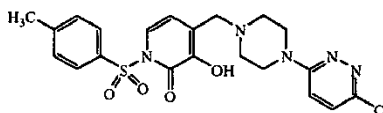
5 **[0135] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)-piridin-2(1H)-ona:** RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 3,13 (m, 8H), 3,43 (s, 2H), 6,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 42,6, 45,6, 46,2, 50,8, 51,9, 109,6, 116,4, 116,8, 117,7, 120,6, 121,1, 129,5, 129,6, 129,8, 130,1, 133,2, 146,8, 149,5, 156,1; ES EM (M+1) 440,15; HR-EM Calcd. para $C_{23}H_{25}N_3O_5S$, 439,53. Hallado (M+1) 440,16.

10



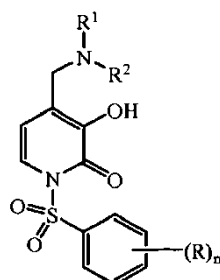
15 **[0136] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetilpiridin-2(1H)-ona:** RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 1,43 (m, 1h), 1,67 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,54 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,73 (d, 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); RMN ^{19}F (252 MHz, DMSO) δ 88,7; RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 21,4, 22,9, 23,6, 48,4, 49,5, 59,4, 109,3, 114,8, 117,6, 120,5, 122,7, 129,7, 130,1, 133,1, 146,9, 148,6, 156,2; ES EM (M+1) 446,19; HR-EM Calcd. para $C_{23}H_{31}N_3O_4S$, 445,58. Hallado (M+1) 446,21.

20



25 **[0137] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona:** RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 2,44 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,53 (m 2H), 7,68 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 11,3 (s ancho, 1H), ES EM (M+1) 476,92. HR-EM Calcd. para $C_{21}H_{25}ClN_5O_4S$, 475,95. Hallado (M+1) 476,11.

[0138] La categoría V de inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



30

[0139] R representa de 1 a 5 sustituciones opcionales de un átomo de hidrógeno del anillo de fenilo, R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado sustituido o sin sustituir, donde la unidad de alquilo pueda estar sustituida con una o más unidades independientemente elegidas de:

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

45 **[0140]** La Tabla V proporciona ejemplos no limitantes de esta categoría de inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa.

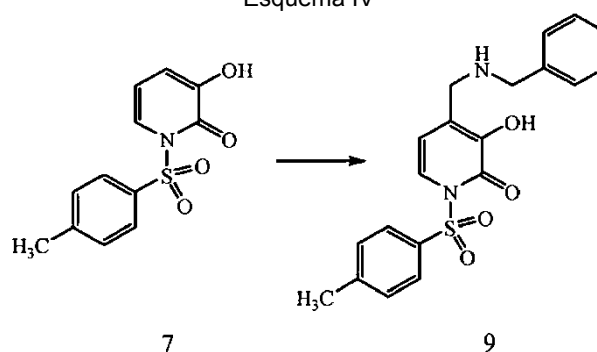
TABLA V

Nº	R	R ¹	R ²
E1	4-metilo	bencilo	hidrógeno
E2	4-metilo	4-metoxibencilo	hidrógeno
E3	4-metilo	4-fluorobencilo	hidrógeno
E4	4-metilo	4-clorobencilo	hidrógeno
E5	4-metilo	4-metilbencilo	hidrógeno
E6	4-metilo	2-(piridin-2-il)etilo	hidrógeno
E7	4-metilo	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	hidrógeno
E8	4-metilo	tetrahidrofuran-2-ilmetilo	hidrógeno
E9	4-metilo	2-metoxietilo	hidrógeno
E10	4-metilo	1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo	hidrógeno
E11	4-metilo	piridin-4-ilmetilo	hidrógeno
E12	4-metilo	furan-2-ilmetilo	hidrógeno
E13	4-metilo	2-(metiltio)etilo	hidrógeno
E14	4-metilo	1-feniletilo	hidrógeno
E15	4-metilo	3-imidazol-1-ilpropilo	hidrógeno
E16	4-metilo	cicloheptilo	hidrógeno
E17	4-metilo	4-metilciclohexilo	hidrógeno
E18	4-metilo	1-bencilpiperidin-4-ilo	hidrógeno
E19	4-metilo	azepan-2-on-3-ilo	hidrógeno
E20	4-metilo	1-bencilpirrolidin-3-ilo	hidrógeno
E21	4-metilo	bencilo	metilo
E22	4-metilo	4-metoxibencilo	metilo
E23	4-metilo	4-fluorobencilo	metilo
E24	4-metilo	4-clorobencilo	metilo
E25	4-metilo	4-metilbencilo	metilo
E26	4-metilo	2-(piridin-2-il)etilo	metilo
E27	4-metilo	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	metilo
E28	4-metilo	tetrahidrofuran-2-ilmetilo	metilo
E29	4-metilo	2-metoxietilo	metilo
E30	4-metilo	1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo	metilo
E31	4-metilo	piridin-4-ilmetilo	metilo
E32	4-metilo	furan-2-ilmetilo	metilo
E33	4-metilo	carboximetilo	metilo
E34	4-metilo	2-(metiltio)etilo	metilo
E35	4-metilo	1-feniletilo	metilo
E36	4-metilo	3-imidazol-1-ilpropilo	metilo
E37	4-metilo	cicloheptilo	metilo
E38	4-metilo	4-metilciclohexilo	metilo
E39	4-metilo	1-bencilpiperidin-4-ilo	metilo
E40	4-metilo	azepan-2-on-3-ilo	metilo
E41	4-metilo	1-bencilpirrolidin-3-ilo	metilo

[0141] Los compuestos desvelados de esta categoría pueden prepararse mediante el procedimiento brevemente expuesto en el presente documento a continuación en el Esquema IV y descrito en los Ejemplos 4.

5

Esquema IV



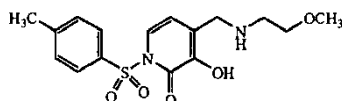
[0142] Reactivos y condiciones: (a) bromuro de bencilo, HCHO, H₂O/EtOH; ta, 12 h.

EJEMPLO 4

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

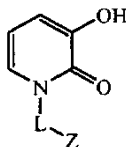
5 [0143] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(bencilaminometil)piridin-2(1H)-ona (9): Se combinan 1-(4'-metilbencenosulfonil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (7) (250 mg, 0,94 mmoles) y formaldehído (200 mg, 2,07 mmoles) en etanol acuoso (10 ml) y se agitan durante 30 minutos. Entonces se añade bencilamina (229 mg, 2,07 mmoles) y la reacción se agita durante 12 horas. El disolvente se elimina mediante evaporación y el residuo se disuelve en metanol (5 ml) y se purifica mediante HPLC prep eluyendo con agua/acetonitrilo proporcionando el producto deseado como la sal de trifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,44 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz), 7,40 (m, 7H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,71 (s ancho, 2H), 10,44 (s ancho, 1H); ES EM (M+1) 396,67; HR-EM Calcd. para C₂₀H₂₀N₂O₄S, 384,45. Hallado (M+1) 385,12.

15 [0144] Lo siguiente es otro ejemplo no limitante de esta categoría de inhibidores de HIF-1α proil hidroxilasa.



20 [0145] 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[(2-metoxietilamino)metil]-piridin-2(1H)-ona: RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz); RMN ¹⁹F (252 MHz, DMSO) δ 88,6; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 43,8, 46,2, 46,5, 58,5, 67,2, 106,7, 119,2, 120,2, 123,9, 128,4, 129,7, 130,1, 133,1, 146,8, 147,0, 156,0; ES EM (M+1) 353,12. HR-EM Calcd. para C₁₆H₂₀N₂O₅S, 352,41. Hallado (M+1) 353,11.

25 [0146] La categoría VI de inhibidores de HIF-1α proil hidroxilasa se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



donde L se elige de CH₂ o SO₂, y Z es fenilo sustituido o sin sustituir. Ejemplos no limitantes de inhibidores según esta categoría se describen en la Tabla VI a continuación.

30

TABLA VI

Nº	L	Z
F1	CH ₂	2-clorofenilo
F2	CH ₂	3-clorofenilo
F3	CH ₂	4-clorofenilo
F4	CH ₂	2-fluorofenilo
F5	CH ₂	3-fluorofenilo
F6	CH ₂	4-fluorofenilo
F7	CH ₂	2,3-diclorofenilo
F8	CH ₂	2,4-diclorofenilo
F9	CH ₂	2,5-diclorofenilo
F10	CH ₂	2,6-diclorofenilo
F11	CH ₂	3,4-diclorofenilo
F12	CH ₂	3,5-diclorofenilo
F13	CH ₂	2,3-difluorofenilo
F14	CH ₂	2,4-difluorofenilo
F15	CH ₂	2,5-difluorofenilo
F16	CH ₂	2,6-difluorofenilo
F17	CH ₂	3,4-difluorofenilo
F18	CH ₂	3,5-difluorofenilo
F19	CH ₂	2-cianofenilo
F20	CH ₂	3-cianofenilo
F21	CH ₂	4-cianofenilo
F22	SO ₂	2-clorofenilo
F23	SO ₂	3-clorofenilo
F24	SO ₂	4-clorofenilo
F25	SO ₂	2-fluorofenilo

Nº	L	Z
F26	SO ₂	3-fluorofenilo
F27	SO ₂	4-fluorofenilo
F28	SO ₂	2,3-diclorofenilo
F29	SO ₂	2,4-diclorofenilo
F30	SO ₂	2,5-diclorofenilo
F31	SO ₂	2,6-diclorofenilo
F32	SO ₂	3,4-diclorofenilo
F33	SO ₂	3,5-diclorofenilo
F34	SO ₂	2,3-difluorofenilo
F35	SO ₂	2,4-difluorofenilo
F36	SO ₂	2,5-difluorofenilo
F37	SO ₂	2,6-difluorofenilo
F38	SO ₂	3,4-difluorofenilo
F39	SO ₂	3,5-difluorofenilo
F40	SO ₂	2-cianofenilo
F41	SO ₂	3-cianofenilo
F42	SO ₂	4-cianofenilo

[0147] Los compuestos englobados dentro de esta categoría pueden prepararse según el Esquema I para Z igual a CH₂ y según el Esquema III para Z igual a SO₂.

5 Sales farmacéuticamente aceptables

[0148] Los compuestos desvelados útiles para tratar colitis y otras enfermedades inflamatorias del intestino y síndromes pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse por el formulador proporcionando una forma del inhibidor desvelado que es más compatible con la administración prevista del inhibidor a un sujeto o para compatibilidad de formulación.

[0149] Lo siguiente son ejemplos de procedimientos para preparar la sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor desvelado, {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

[0150] Se calentó a reflujo una suspensión de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (242 mg, 0,56 mmoles) en MeOH (15 ml) hasta que se obtuvo una disolución homogénea. Se detuvo el calentamiento y se añadió HCl 0,1 N (6,7 ml, 1,2 eq.) mientras que todavía estaba caliente y la disolución se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo amorfo se cristalizó en acetona (5 ml). El sólido se recogió por filtración.

[0151] Se calentó a reflujo una suspensión de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (217 mg, 0,5 mmoles) en MeOH (15 ml) hasta que se obtuvo una disolución homogénea. Se detuvo el calentamiento y se añadió ácido metanosulfónico (115,2 mg, 1,2 eq.) mientras que todavía estaba caliente y la disolución se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo amorfo se cristalizó en acetona (5 ml). El sólido se recogió por filtración.

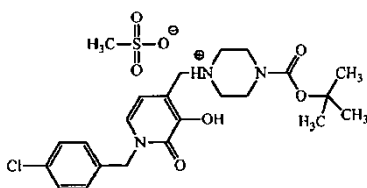
[0152] La Tabla VII en el presente documento a continuación proporciona ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo formadas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Inicio

TABLA VII

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

* Determinado por análisis de HPLC

[0153] Se usó análisis de RMN ¹H para determinar la forma de la sal, por ejemplo, la de la sal de mesilato formada en el presente documento anteriormente tuvo la siguiente fórmula:



[0154] Se usó análisis de RMN ¹H para determinar en qué posición en la molécula estaba teniendo lugar esa formación de sal. Los desplazamientos químicos para los protones sobre el grupo metileno que une con puentes los anillos de piperazina y piridinona se desplazó de 3,59 ppm en la base libre a 4,31 ppm de la sal. Además, los grupos metileno de piperazina adyacentes a la amina terciaria se desplazaron de 2,50 ppm a aproximadamente 3,60 ppm. Los desplazamientos químicos para los restantes protones no variaron mucho. Estos datos indican que el nitrógeno de la amina terciaria del anillo de piperazina está protonado en formas de sal. Además, la integración de los protones metilo de la unidad de metanosulfonilo con respecto al compuesto central indica la presencia de un equivalente del ácido.

[0155] El formulador puede determinar la solubilidad de las sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores desvelados por cualquier método deseable. Lo siguiente es un ejemplo no limitante de un procedimiento para evaluar la solubilidad de una sal de un inhibidor desvelado. Una suspensión de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo-metanosulfonato (26,6 mg) en agua desionizada destilada (3,0 ml) se sonica durante 20 min con temperatura del baño de agua inferior a 25 °C. La suspensión se filtra para eliminar cualquier sal insoluble. La disolución de filtrado clara (200 µl) se diluye con agua desionizada destilada (800 µl) y se somete a análisis de HPLC. Lo siguiente son resultados para las sales farmacéuticamente aceptables brevemente expuestas en la Tabla VII anterior.

Sal	Solubilidad (mg/ml)	Pureza*
Base libre	~0,001	99,3 %
clorhidrato	5,9	99,7 %
hidrogenosulfonato	13,2	99,7 %
p-toluenosulfonato	2,3	99,8 %
metanosulfonato	16,6	99 %

* Determinado por análisis de HPLC

[0156] Lo siguiente son ejemplos no limitantes de otros ácidos que pueden usarse para formar sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores desvelados: acetato, citrato, maleato, succinato, lactato, glicolato, tartrato, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, propionato, butirato, piruvato, oxalato, malonato, fumarato y similares.

[0157] La inflamación aguda y crónica del intestino se produce por varias enfermedades. Normalmente, las células epiteliales sobre la superficie de tejido de la mucosa tienen un estado inducido de hipoxia debido a la presencia de inflamación. La respuesta del cuerpo a esta condición hipóxica es aumentar la presencia de factor-1 alfa inducible de hipoxia (HIF-1α) que conduce a la expresión de genes diana HIF-1 aguas abajo, entre otros, eritropoyetina. Como tal, HIF-1α es un mediador importante en la respuesta del cuerpo a la inflamación. La concentración celular de HIF-1α está regulada por enzimas proil hidroxilasa que sirven para desestabilizar el HIF-1α durante periodos de normoxia produciendo la destrucción de esta proteína.

[0158] Así, la inhibición de HIF-1α proil hidroxilasa conduce a la elevada estabilización de HIF-1α, produciendo la regulación por incremento de HIF-1 que conduce a una elevada respuesta a inflamación correspondiente. En sujetos que padecen una o más enfermedades epiteliales inflamatorias, el tratamiento con uno o más inhibidores de HIF-1α proil hidroxilasa eficaces puede aumentar el nivel de respuesta inflamatoria celular del cuerpo. Además, durante periodos de baja inflamación en el caso de enfermedades crónicas, los inhibidores de HIF-1α proil hidroxilasa pueden aumentar la cantidad de curación células epiteliales con respecto a la que el cuerpo proporcionaría normalmente. Como tal, la administración de uno o más inhibidores de HIF-1α proil hidroxilasa a un sujeto que padece una enfermedad inflamatoria tal como enfermedad de Crohn, o alternativamente a un sujeto diagnosticado con una enfermedad inflamatoria, proporciona un método para curar, controlar, mediar, reducir o afectar de otro modo la gravedad de la afección.

MÉTODOS

[0159] Los compuestos de la invención son para su uso en el tratamiento de una enfermedad epitelial inflamatoria en un sujeto. En el presente documento se describen métodos para tratar un sujeto que tiene o que padece una o más enfermedades o afecciones que afectan el tejido epitelial intestinal. En un aspecto, en el presente documento se desvela un método para tratar un sujeto que tiene una enfermedad inflamatoria del intestino, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1α proil hidroxilasa desvelados o

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ejemplos no limitantes de enfermedades inflamatorias del intestino incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por desviación, síndrome de Behçet y colitis indeterminada. Como tal, se describen los siguientes métodos en los que los compuestos de la invención pueden usarse. Los métodos desvelados también se refieren a métodos para
5 tratar un sujeto que ha sido diagnosticado con una o más de las siguientes afecciones, síndromes, enfermedades, patologías, dolencias, enfermedades y similares.

[0160] Un método para tratar enfermedad de Crohn en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente
10 aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con enfermedad de Crohn una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se desvela en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con enfermedad de Crohn una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se desvela en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los
15 mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0161] Un método para tratar colitis ulcerosa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente
20 aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis ulcerosa una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis ulcerosa una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los
25 mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0162] Un método para tratar colitis colagenosa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables
30 de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis colagenosa una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis colagenosa una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en
35 combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0163] Un método para tratar colitis linfocítica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente
40 aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis linfocítica una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis linfocítica una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los
45 mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0164] Un método para tratar colitis isquémica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente
50 aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis isquémica una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis isquémica una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los
55 mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0165] Un método para tratar colitis por desviación en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente
60 aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis por desviación una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis por desviación una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales
65 farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0166] Un método para tratar colitis ulcerosa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente
70 aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis ulcerosa

una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis ulcerosa una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0167] Un método para tratar síndrome de Behçet en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con síndrome de Behçet una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con síndrome de Behçet una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0168] Los compuestos de la invención pueden usarse en métodos para tratar un sujeto que tiene o que padece una o más condiciones de enfermedades epiteliales inflamatorias, síndromes, enfermedades, patologías, dolencias y similares. En un aspecto, en el presente documento se desvela un método para tratar un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria de las vías respiratorias, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria de las vías respiratorias una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria de las vías respiratorias una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0169] En otro aspecto, en el presente documento se desvela un método para tratar un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria de la mucosa, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria de la mucosa una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria de la mucosa una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0170] En otro aspecto, en el presente documento se desvela un método para tratar un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria de la piel, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria de la piel una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria de la piel una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0171] En un aspecto todavía adicional, en el presente documento se desvela un método para tratar un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria del tubo GI, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria del tubo GI una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria del tubo GI una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

[0172] En otro aspecto más, en el presente documento se desvela un método para tratar un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria del revestimiento de uno o más órganos principales y/o glándulas endocrinas, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa

desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria del revestimiento de uno o más órganos principales y/o glándulas endocrinas una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene

5 enfermedad epitelial inflamatoria del revestimiento de uno o más órganos principales y/o glándulas endocrinas una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios de otros agentes farmacéuticos.

10

[0173] En aún otro aspecto, en el presente documento se desvela un método para tratar un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria del tejido vascular, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial

15 inflamatoria del tejido vascular una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene enfermedad epitelial inflamatoria del tejido vascular una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se ha desvelado en el presente documento que comprende una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una

20

[0174] Todavía adicionalmente en el presente documento se desvela el uso de una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para preparar un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria en tejido epitelial intestinal, tal como enfermedad

25 inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por desviación, síndrome de Behçet y colitis indeterminada. En el presente documento también se desvela el uso de una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para preparar un medicamento para tratar una enfermedad epitelial inflamatoria, que incluye las vías respiratorias, mucosa, piel, tubo GI, revestimiento de órganos

30

FORMULACIONES

Medicamentos y composiciones farmacéuticas

35

[0175] La presente descripción se refiere además a composiciones farmacéuticas que pueden usarse en un método para tratar una o más de las enfermedades desveladas. Además, las formulaciones desveladas pueden usarse para preparar un medicamento o una composición farmacéutica útil para tratar una o más de las enfermedades desveladas, afecciones, males, síndromes y similares. Los medicamentos desvelados o

40 composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la presente descripción.

[0176] Un aspecto de las composiciones desveladas comprende:

45

- a) una cantidad efectiva de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
- b) uno o más excipientes.

[0177] Para los fines de la presente descripción, el término “excipiente” y “vehículo” se usan indistintamente en toda la descripción de la presente descripción y dichos términos se definen en el presente documento como “componentes que se usan en la práctica de la formulación de una composición farmacéutica segura y eficaz”.

50

[0178] El formulador entenderá que los excipientes se usan principalmente para servir en la administración de un compuesto farmacéutico seguro, estable y funcional, sirviendo no solo como parte del vehículo global para la administración, sino también de medio para lograr la eficaz absorción por el receptor del principio activo. Un excipiente puede cumplir una función tan simple y directa como ser una carga inerte, o un excipiente como se usa en el presente documento puede ser parte de un sistema de estabilización del pH o recubrimiento para asegurar la administración de los componentes con seguridad al estómago. El formulador también puede aprovecharse del hecho de que los compuestos de la presente descripción tienen potencia celular mejorada, propiedades

55

60

[0179] Ejemplos no limitantes de composiciones según la presente descripción incluyen:

65

- a) de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg de uno o más inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

b) uno o más excipientes.

[0180] Otro ejemplo según la presente descripción se refiere a las siguientes composiciones:

- 5 a) de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de uno o más inhibidores de HIF-1 α proliil hidroxilasa desvelados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
b) uno o más excipientes.

[0181] Otro ejemplo según la presente descripción se refiere a las siguientes composiciones:

- 10 a) de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de uno o más inhibidores de HIF-1 α proliil hidroxilasa desvelados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
b) uno o más excipientes.

15 **[0182]** Aún otro ejemplo de composiciones según la presente descripción comprende:

- a) una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de HIF-1 α proliil hidroxilasa desvelados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
20 b) uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos como se ha descrito adicionalmente en el presente documento.

[0183] Una categoría de agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos incluye fármacos citotóxicos, por ejemplo, 6-hidroximetilacilfulveno, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, doxorubicina y metotrexato.

25

[0184] Otra categoría de agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos incluye, pero no se limita a:

- acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; 30 bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crísnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; 35 duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitricina; enloplatino; enpromato; epiropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante, 40 o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; ioproplatino; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; 45 mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamincina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomincina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromincina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromincina; clorhidrato de puromincina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato 50 de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; 55 sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina. Otros antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxitammina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulinico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; 60 antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de los genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosorina; derivados de 65 beta-lactama; beta-aletina; beta-clamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno;

bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 del virus de la viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasas (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinaxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; 5 combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diacicuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; 10 dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; eprubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de los receptores del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; 20 jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; 25 marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogarilo; merbarona; meterilina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario de emparejamiento incorrecto; mitoguzona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+estreptocinasa de pared celular de miobacteria; mopidamol; 30 inhibidor de los genes de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en multisupresor tumoral 1; antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; 35 ondansetron; ondansetron; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palaumina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; paceliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida, alcohol perillílico; fenacinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de los 40 activadores del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfomicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de 45 ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogetimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safigol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígenos monocatenaria; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato 50 sódico, solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicarnicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiasina 1; escualamina; inhibidor de citoblastos; inhibidores de la división de citoblastos; estipiámina; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de los péptidos intestinales vasoactivos superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; 55 temoporquina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptores de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de citoblastos totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasas; tirstofinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del 60 crecimiento derivado del seno urogenital, antagonistas de receptores de urocina; vapreotida; variolina B; sistema vectorial, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb y zinostatina estimalámero. En una realización, el antineoplásico es 5-fluorouracilo, taxol o leucovorina.

65 **[0185]** Otros agentes quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con los inhibidores de HIF-1α

desvelados incluyen, pero no se limitan a, inhibidores mitóticos (alcaloides de la vinca). Estos incluyen vincristina, vinblastina, vindesina y Navelbine™ (vinorelbina, 5'-noranhydroblastina). En aún otras realizaciones, los agentes quimioterapéuticos para el cáncer incluyen inhibidores de la topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina. Como se usa en el presente documento, "compuestos de camptotecina" incluyen Camptosar™ (HCl de irinotecan), Hycamtin™ (HCl de topotecan) y otros compuestos derivados de camptotecina y sus análogos. Otra categoría de agentes quimioterapéuticos para el cáncer que pueden usarse en los métodos y composiciones desvelados en el presente documento son derivados de podofilotoxina, tales como etopósido, tenipósido y mitopozida. La presente descripción engloba adicionalmente otros agentes quimioterapéuticos para el cáncer conocidos como agentes alquilantes, que alquilan el material genético en células tumorales. Éstos incluyen, sin limitación, cisplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, trimetilentiofosforamida, carmustina, busulfano, clorambucilo, belustina, mostaza de uracilo, clomafazina y dacarbazina. La descripción engloba antimetabolitos como agentes quimioterapéuticos. Ejemplos de estos tipos de agentes incluyen citosina arabinósido, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, azatioprina y procarbazona. Una categoría adicional de agentes quimioterapéuticos para el cáncer que puede usarse en los métodos y composiciones desvelados en el presente documento incluye antibióticos. Ejemplos incluyen, sin limitación, doxorubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, mitramicina, mitomicina, mitomicina C y daunomicina. Hay numerosas formulaciones liposómicas comercialmente disponibles para estos compuestos. La presente descripción engloba adicionalmente otros agentes quimioterapéuticos para el cáncer que incluyen, sin limitación, anticuerpos antitumorales, dacarbazina, azacitidina, amsacrina, melfalan, ifosfamida y mitoxantrona.

[0186] Los inhibidores de HIF-1 α proliil hidroxilasa desvelados en el presente documento pueden administrarse en combinación con otros agentes antitumorales, que incluyen agentes citotóxicos/ antineoplásicos y agentes antiangiogénicos. Los agentes citotóxicos/ antineoplásicos se definen como agentes que atacan y destruyen células cancerosas. Algunos agentes citotóxicos/ antineoplásicos son agentes alquilantes, que alquilan el material genético en células tumorales, por ejemplo, cis-platino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, trimetilentiofosforamida, carmustina, busulfano, clorambucilo, belustina, mostaza de uracilo, clomafazina y dacabazona. Otros agentes citotóxicos/ antineoplásicos son antimetabolitos para células tumorales, por ejemplo, citosina arabinósido, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, azatioprina y procarbazona. Otros agentes citotóxicos/ antineoplásicos son antibióticos, por ejemplo, doxorubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, mitramicina, mitomicina, mitomicina C y daunomicina. Hay numerosas formulaciones liposómicas comercialmente disponibles para estos compuestos. Todavía otros agentes citotóxicos/ antineoplásicos son inhibidores mitóticos (alcaloides de la vinca). Éstos incluyen vincristina, vinblastina y etopósido. Diversos agentes citotóxicos/ antineoplásicos incluyen taxol y sus derivados, L-asparaginasa, anticuerpos antitumorales, dacarbazina, azacitidina, amsacrina, melfalan, VM-26, ifosfamida, mitoxantrona y vindesina.

[0187] Aún otro ejemplo adicional de composiciones según la presente descripción comprende:

- a) una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de HIF-1 α proliil hidroxilasa desvelados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
- b) una o más vacunas para el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

[0188] Las composiciones desveladas y la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos útiles para tratar colitis y otras enfermedades inflamatorias del intestino y síndromes solos, o en combinación con otro fármaco u otro agente terapéutico, entre otros, agente quimioterapéutico o compuesto quimioterapéutico, pueden variar según la vía de administración prevista.

[0189] Las preparaciones administradas por vía oral pueden estar en forma de sólidos, líquidos, emulsiones, suspensiones o geles, o en forma unitaria de dosificación, por ejemplo, como comprimidos o cápsulas. Los comprimidos pueden combinarse en combinación con otros componentes normalmente usados, tales como talco, aceites vegetales, polioles, gomas, gelatina, almidón y otros vehículos. Los compuestos útiles para tratar colitis y otras enfermedades inflamatorias del intestino y síndromes pueden dispersarse en o combinarse con un vehículo líquido adecuado en disoluciones, suspensiones o emulsiones.

[0190] Las composiciones parenterales previstas para inyección, tanto subcutáneamente, intramuscularmente como intravenosamente, pueden prepararse como líquidos o formas sólidas para disolución en líquido antes de inyección, o como emulsiones. Tales preparaciones son estériles, y los líquidos que van a inyectarse intravenosamente deben ser isotónicos. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, dextrosa, solución salina y glicerol.

[0191] La administración de sales farmacéuticamente aceptables de las sustancias descritas en el presente documento se incluye dentro del alcance de la presente descripción. Tales sales pueden prepararse a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminoácidos básicos y similares. Para una discusión útil de sales farmacéuticas, véase S.M. Berge y col., Journal of

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

[0192] Las sustancias para inyección pueden prepararse en forma de dosificación unitaria en ampollas, o en recipientes multidosis. Los compuestos útiles para tratar colitis y otras enfermedades inflamatorias del intestino y síndromes o composiciones que comprenden uno o más compuestos útiles para tratar colitis y otras enfermedades inflamatorias del intestino y síndromes que van a administrarse pueden estar presentes en formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o preferentemente acuosos. Alternativamente, la sal del inhibidor de HIF-1 α prolil hidroxilasa puede estar en forma liofilizada para reconstitución, en el momento de la administración, con un vehículo adecuado, tal como agua libre de pirógenos estéril. Ambos líquidos, además de formas liofilizadas que van a reconstituirse, comprenderán agentes, preferentemente tampones, en cantidades necesarias para ajustar adecuadamente el pH de la disolución inyectada. Para cualquier uso parenteral, particularmente si la formulación va a administrarse intravenosamente, la concentración total de solutos debe controlarse para hacer la preparación isotónica, hipotónica o débilmente hipertónica. Se prefieren materiales no iónicos, tales como azúcares, para ajustar la tonicidad, y se prefieren particularmente sacarosa. Cualquiera de estas formas puede comprender además agentes de formulación adecuados, tales como almidón o azúcar, glicerol o solución salina. Las composiciones por dosificación unitaria, tanto líquidas como sólidas, pueden contener del 0,1 % al 99 % de material de polinucleótido.

PROCEDIMIENTOS

Ensayo de actividad de EGLN-1

[0193] La actividad enzimática de EGLN-1 (o EGLN-3) se determina usando espectrometría de masas (EM de tiempo de vuelo e ionización por desorción láser asistida por matriz), EM TOF-MALDI. Se prepara EGLN-1-179/426 humana recombinante como se ha descrito anteriormente y en los datos complementarios. La EGLN-3 humana recombinante de longitud completa se prepara de un modo similar; sin embargo, es necesario usar la fusión His-MBP-TVMV-EGLN-3 para el ensayo debido a la inestabilidad de la proteína escindida. Para ambas enzimas, como sustrato se usa el péptido HIF-1 α correspondiente a los residuos 556-574. La reacción se realiza en un volumen total de 50 μ l que contiene TrisCl (5 mM, pH 7,5), ascorbato (120 μ M), 2-oxoglutarato (3,2 μ M), HIF-1 α (8,6 μ M) y albúmina de suero bovino (0,01 %). La cantidad de enzima predeterminada para hidroxilar el 20 % del sustrato en 20 minutos se añade para empezar la reacción. Cuando se usan inhibidores, los compuestos se preparan en sulfóxido de dimetilo a una concentración de ensayo final de 10 veces. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene transfiriendo 10 μ l de mezcla de reacción a 50 μ l de una disolución de matriz de espectrometría de masas (ácido α -ciano-4-hidroxicinámico, 5 mg/ml en 50 % de acetonitrilo/0,1 % de TFA, NH₄PO₄ 5 mM). Se aplican en manchas dos microlitos de la mezcla sobre una placa diana de EM TOF-MALDI para análisis con un analizador de EM TOF-MALDI 4700 Proteomics de Applied Biosystems (Foster City, CA) equipado con un láser de Nd:YAG 35 (355 nm, ancho de pulsos de 3 ns, tasa de repetición de 200 Hz). El producto de péptido hidroxilado se identifica a partir del sustrato por el aumento de 16 Da. Los datos definidos como porcentaje de la conversión del sustrato en el producto se analizan en GraphPad Prism 4 para calcular valores de CI₅₀.

Ensayo de ELISA de VEGF

[0194] Se siembran células HEK293 en placas recubiertas con poli-lisina de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo en DMEM (10 % de FBS, 1 % de NEAA, 0,1 % de glutamina). Tras la incubación durante la noche, las células se lavan con 100 μ l de Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA) para eliminar el suero. El compuesto en DMSO se diluye sucesivamente (empezando con 100 μ M) en Opti-MEM y se añade a las células. El medio acondicionado se analiza para VEGF con un kit de inmunoensayo de VEGF humano Quantikine (R&D Systems, Mineápolis, MN). Las mediciones de la densidad óptica a 450 nm se registran usando Spectra Max 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los datos definidos como % de estimulación de DFO se usan para calcular valores de CE₅₀ con el software GraphPad Prism 4 (San Diego, CA).

Estudio de las extremidades traseras isquémicas de ratón

[0195] Todo el trabajo con animales se realiza según la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy of Sciences; Copyright ©1996). En estos experimentos se usaron ratones C57B1/6 macho de 9-10 semanas de edad de Charles River Laboratory (Portage, MI). Los ratones se dosifican por vía oral con vehículo (tampón carbonato acuoso, 50 mM; pH 9,0) o con el compuesto que va a probarse en vehículo a 50 mg/kg o 100 mg/kg. Los animales se dosifican tres veces: día 1 a 8 AM y 5 PM, y en el día 2 a 8 AM. Una hora después de la primera dosis se realiza la ligadura unilateral arterial bajo anestesia usando isoflurano. La arteria femoral se liga proximal al origen de la arteria poplítea. La extremidad contralateral se somete a un procedimiento quirúrgico de referencia. La ligadura se realiza en un modo alterno entre las extremidades traseras derecha e izquierda. Dos horas después de la dosificación a 8 AM en el día 2, la sangre se obtiene por punción ventricular mientras que los ratones se anestesian con isoflurano. Las muestras de suero para análisis de EPO se obtienen usando tubos de separación de suero de coágulo en gel. Se recogen corazón, hígado y músculos gastrocnemios, se congelan criogénicamente en líquido nitrógeno y se guardan a -80°C hasta uso.

Ensayo de EPO en suero de ratón

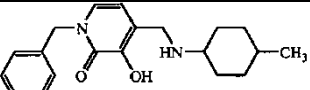
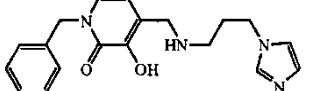
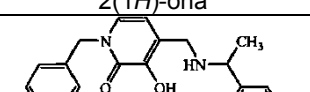
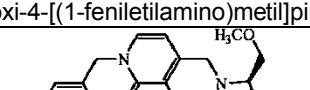
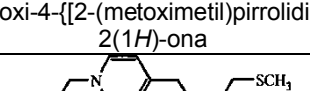
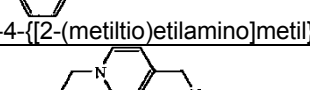
[0196] La EPO en suero de ratón se detecta usando el kit de ELISA Mouse Quantikine Erythropoietin de R&D Systems según instrucciones del fabricante.

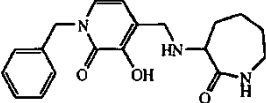
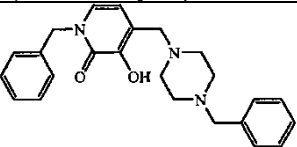
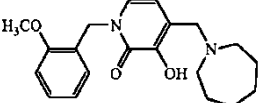
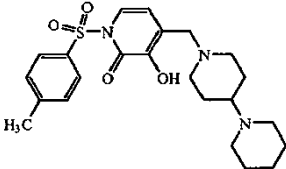
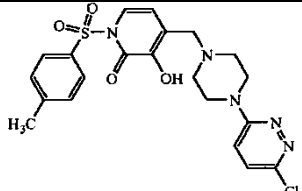
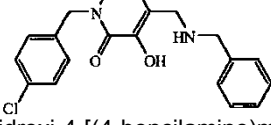
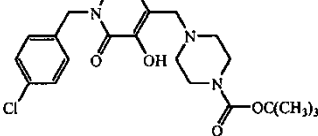
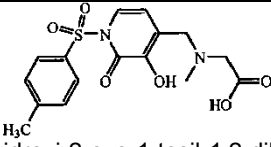
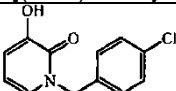
Análisis de transferencia Western de HIF de tejido de ratón

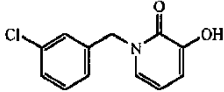
- [0197]** Tejidos de ratones guardados a -80°C se espolvorean con mortero y pistilo enfriado con nitrógeno líquido.
- 10 Los extractos nucleares se preparan usando un kit NE-PER (Pierce Biotechnology). Para la inmunoprecipitación, el extracto nuclear se añade a anticuerpo monoclonal para HIF-1 α (Novus, Littleton, CO) a una relación de tejido con respecto a anticuerpo de 200:1. La suspensión se incuba en un tubo de microcentrífuga cónico durante 4 horas a 4°C . Entonces se añaden al tubo perlas de agarosa acopladas a proteína A/G (40 μl de una suspensión al 50 %). Tras caer durante la noche a 4°C , las perlas se lavan 3 veces con solución salina tamponada con fosfato fría en hielo.
- 15 Entonces, las perlas se preparan para SDS-PAGE con 40 μl de tampón de muestra Laemmli. Las proteínas separadas en SDS-PAGE se transfieren sobre hojas de nitrocelulosa con el sistema de módulo de transferencia XCell-II (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las transferencias se bloquean con 5 % de BSA antes de la incubación con un anticuerpo de conejo para HIF-1 α a una dilución 1:100 (Novus). Entonces, las transferencias se lavan con tampón solución salina tamponada con Tris/Tween-20 y se incuban con anticuerpo secundario de cabra anti-conejo
- 20 conjugado con peroxidasa de rábano picante (Pierce, Rockford, IL). Las transferencias se revelan con el reactivo ECL (Amersham, Piscataway, NJ). Las imágenes de las transferencias se capturan con un escáner Epson Expression 1600.

[0198] La Tabla VIII a continuación proporciona ejemplos no limitantes de la respuesta *in vivo* para compuestos según la presente descripción, por ejemplo, inhibición de HIFPH2 (EGLN1) y estimulación de VEGF.

TABLA VIII

Nº	Compuesto	CI ₅₀ de HIFPH2 (μM)	CI ₅₀ de VEGF (μM)
C17	 1-bencil-3-hidroxi-4-[(4-metilciclohexilamino)metil]piridin-2(1H)-ona	11	27,4
C35	 1-bencil-3-hidroxi-4-[[3-(1H-imidazol-1-il)propilamino]metil]piridin-2(1H)-ona	12	42,5
C14	 1-bencil-3-hidroxi-4-[(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona	12	20,6
B5	 (R)-1-bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona	9	53
C33	 1-bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metiltio)etilamino]metil]piridin-2(1H)-ona	16	53
B14	 1-bencil-3-hidroxi-4-[[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona	11	78

Nº	Compuesto	Cl ₅₀ de HIFPH2 (µM)	Cl ₅₀ de VEGF (µM)
C19	 <p>3-[(1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilamino]azepan-2-ona</p>	12	62,9
B9	 <p>1-bencil-3-hidroxi-4-[(4-bencilpiperazin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona</p>	17	12,6
A18	 <p>1-(2-metoxibencil)-3-hidroxi-4-(azepan-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona</p>	18	29,2
D10	 <p>1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-hidroxi-4-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)piridin-2(1H)-ona</p>	4,4	27
D14	 <p>1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-hidroxi-4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona</p>	12	19
C1	 <p>1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-4-[(4-bencilamino)metil]piridin-2(1H)-ona</p>	12	42
A41	 <p>4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	14	16,6
E33	 <p>ácido 2-[[[(3-hidroxi-2-oxo-1-tosil-1,2-dihidropiridin-4-il)metil](metil)amino]acético</p>	21	2,1
F3	 <p>1-(4-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona</p>	1,2	7,4

Nº	Compuesto	Cl ₅₀ de HIFPH2 (µM)	Cl ₅₀ de VEGF (µM)
F2	 1-(3-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona	5	>100

[0199] El compuesto F2 se probó adicionalmente en el ensayo de EPO en suero de ratón descrito en el presente documento anteriormente y se encontró que tenía una CE₅₀ de EPO = 14 µM.

- 5 [0200] Los compuestos desvelados, composiciones y métodos estabilizan HIF-1α y HIF-2α, además de otros factores que están presentes en un sistema inmunitario comprometido o que está deteriorado o sobrecargado por la presencia de un estado de enfermedad y las manifestaciones del estado de enfermedad, entre otras, diarrea y dolor intestinal. Los compuestos desvelados pueden usarse para tratar colitis y otras enfermedades inflamatorias del intestino, entre otras, colitis indeterminada, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y colitis isquémica
10 y pueden co-administrarse con otro fármaco para terapia de enfermedad del intestino.

Estudio de colitis inducida

- 15 [0201] Se indujo colitis en los animales sujeto usando ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfónico (TNBS) como se describe en Karhausen JO, et al. "Epithelial hypoxia inducible factor-1 is protective in murine experimental colitis". J. Clin. Invest. 2004;114:1098-1106. Brevemente, se sensibilizaron ratones por aplicación epicutánea de 1 % de TNBS (Sigma-Aldrich) en 100 % de etanol en los días 1-7, seguido de administración intrarrectal de 5 µl/g de peso corporal de disolución al 2,5 % de TNBS en 50 % de etanol en el día +7. Los animales de control con vehículo recibieron un volumen correspondiente del 50 % de etanol solo. Solo se incluyeron en el estudio los animales que mostraron una
20 respuesta inicial al tratamiento; esta respuesta se definió como una pérdida del 5 % de peso después de la inducción de colitis. Como otro parámetro, se determinó la longitud del colon por medición de la distancia desde el aspecto más distal del ciego hasta el aspecto más terminal del recto.

- [0202] El compuesto A41 se administró diariamente mediante inyección subcutánea de 100 µl al cogote. Los
25 animales se trataron con tanto 0,3, 1,0 como 5,0 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII o 100 µl de vehículo de ciclodextrina. Se observaron muda y calvicie en los sitios de inyección en todos los grupos. También se observó fibrosis leve durante la autopsia debida a la repetida inyección en el sitio del cogote y formación de vehículo.

- [0203] Se midieron los pesos de los animales cada 24 horas durante el transcurso del experimento desde un día
30 antes de la inducción de la enfermedad (Día -1). Tras el sacrificio, se midió la longitud del colon para evaluar la fibrosis y el acortamiento. Los colonos se cortaron para el análisis. Se tomaron muestras y se fijaron en 4 % de formalina para el análisis histológico. Se tomó sangre por punción cardíaca para el análisis de hematocrito y el resto se guardó para el análisis de suero.

- 35 [0204] La **Figura 1** representa los resultados de este estudio. El grupo de control que no recibió colitis inducida por TNSB y solo recibió vehículo se muestra por la línea indicada con círculos rellenos (●). Esta línea es plana y muestra que esencialmente este grupo no perdió peso. Los datos representados por cuadrados rellenos (■) representan animales de control que tuvieron colitis inducida por TNSB y solo recibieron pre-tratamiento con vehículo. Por tanto, para los dos grupos de animales que no recibieron una dosis de pre-tratamiento de un compuesto desvelado en la
40 Tabla VIII, los círculos rellenos (●) representan animales sanos mientras que los cuadrados rellenos (■) representan animales con colitis inducida por TNSB. Comparando estas dos líneas, se demuestra que la colitis inducida por TNSB causó al menos aproximadamente el 20 % de pérdida de peso en animales sin tratar que tenían enfermedad inducida.

- 45 [0205] Los animales que tuvieron colitis inducida por TNSB que se pre-trataron con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII (círculos blancos (○)) mantuvieron su peso durante el transcurso de este estudio. Los animales sin colitis inducida por TNSB que se pre-trataron con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII (triángulos rellenos (▲)) tuvieron una ligera pérdida de peso, pero la masa corporal volvió a casi normal durante el transcurso de este estudio.

- 50 [0206] Los animales que tuvieron colitis inducida por TNSB que se pre-trataron con 1 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII (diamantes rellenos (◆)) perdieron aproximadamente el 10 % de su masa corporal en el día 1, pero empezaron a recuperar la masa corporal durante el equilibrio del estudio. Los animales que tuvieron colitis inducida por TNSB que se pre-trataron con 0,3 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII (triángulos
55 invertidos rellenos (▼)) perdieron menos de su masa corporal a una tasa más lenta en el día 3.

[0207] Las **Figuras 2a, 2b y 2c** representan la inversa de tres indicadores clínicos de enfermedad para los animales en el plazo de 4 días del estudio. La longitud del colon es un marcador de inflamación colónica y se refleja

como elevado acortamiento debido a elevada fibrosis asociada a la inflamación.

[0208] La **Figura 2a** representa el porcentaje de longitud del colon hallado en los siguientes grupos de tratamiento: (A) ratones sanos; (B) ratones que tienen colitis inducida por TNBS tratados con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII desde el Día -1; (C) ratones que tienen colitis inducida por TNBS tratados con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII desde el Día +2; y (D) ratones que tienen colitis inducida por TNBS que reciben solo vehículo.

[0209] La **Figura 2b** representa las puntuaciones de la actividad de enfermedad para los animales tratados en este estudio. La gravedad de la inflamación se documentó macroscópicamente, considerando cambios del peso corporal y aspecto general (pelo, vivacidad). Se puntuaron las heces y la hemorragia rectal, y color, distensión y aspecto seroso del colon directamente después de la abertura del abdomen. Se asignó una puntuación macroscópica máxima de 12 puntos, según lo siguiente: como los ratones adolescentes ganan al menos el 5 % de peso corporal por semana, el cambio del peso corporal superior al 5 % se puntuó 0, 0-5 % de aumento = 1, pérdida de peso corporal = 2. El pelo fue normal (0) o apagado (1); los ratones estuvieron animados (0) o apáticos (1). Las heces fueron normales (0), semilíquidas (1) o líquidas (2). A la hemorragia rectal se le dio 1 punto. El color del colon fue normal (0) o rojo (1); la distensión estuvo ausente (0) o notable (1). El aspecto seroso fue normal (0) o engrosado (1). Los grupos representados en la **Figura 2b** son los siguientes: (A) ratones sanos; (B) ratones que tienen colitis inducida por TNBS tratados con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII desde el Día - 1; (C) ratones que tienen colitis inducida por TNBS tratados con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII desde el Día +2; y (D) ratones que tienen colitis inducida por TNBS que reciben solo vehículo.

[0210] Véase Cooper HS et al. "Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis". Lab Invest. 1993 Aug;69(2):238-249.

[0211] La **Figura 2c** muestra la cifra total de leucocitos de ganglios linfáticos mesentéricos (GLM) para animales que reciben vehículo (A), colitis inducida por TNBS que reciben solo vehículo de etanol (B), animales sin colitis inducida por TNBS que reciben 10 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII (C); y animales que tienen colitis inducida por TNBS y que reciben 10 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII (D). Como puede apreciarse de estos datos, los animales que reciben un tratamiento con un compuesto desvelado en la Tabla VIII tuvieron una menor cifra de leucocitos que los animales con colitis inducida que no reciben fármaco.

[0212] La **Figura 3** representa el cambio en los niveles de hematocrito para los diversos grupos en este estudio. El Grupo A (control sano) no se sometió a colitis inducida por TNBS y solo recibió un vehículo de pre-tratamiento; el Grupo B se sometió a colitis inducida por TNBS y solo recibió un pre-tratamiento con vehículo; el Grupo C no se sometió a colitis inducida por TNBS, pero recibió un pre-tratamiento de 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII; el Grupo D se sometió a colitis inducida por TNBS y recibió un pre-tratamiento con 0,3 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII; el Grupo E se sometió a colitis inducida por TNBS y recibió un pre-tratamiento con 1 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII; y el Grupo F se sometió a colitis inducida por TNBS y recibió un pre-tratamiento con 5 mg/kg de un compuesto desvelado en la Tabla VIII. Como se demuestra por estos datos, para animales pre-tratados con un compuesto desvelado en la Tabla VIII no hubo cambio en los niveles de hematocrito.

Modelo de xenoinjerto: Carcinoma de colon 26 de ratón

[0213] Se inocularon subcutáneamente ratones sin pelo (Harlan Sprague Dawley, Inc., Indianápolis IN) en el flanco derecho con 0,1 ml de una mezcla al 0,9 % de NaCl que contenía una suspensión de células de tumor de colon 26 de ratón (aprox. 1×10^6 células/ratón). Nueve días tras la inoculación, los tumores resultantes se midieron usando compases calibradores de vernier y el peso del tumor se calculó usando la fórmula:

$$\text{Peso del tumor (mg)} = \frac{\text{anchura (mm)}^2 \times \text{longitud (mm)}}{2}$$

en la que la anchura puede tomarse como el diámetro más pequeño y la longitud el diámetro más largo del tumor. Entonces se seleccionaron veinticuatro ratones que tenían tumores en el intervalo de 75-144 mg. Los ratones se aleatorizaron en tres grupos de ocho ratones cada uno. Se tomó el peso corporal de cada animal cuando los ratones se emparejaron en el día uno y se registró. Entonces se tomaron los pesos corporales dos veces a la semana a partir de aquí conjuntamente con las mediciones del tumor. Véase Britten C.D. y col., "Enhanced antitumor activity of 6-hydroxymethylacylfulvene in combination with irinotecan and 5-fluorouracil in the HT29 human colon tumor xenograft model". Cancer Res 1999;59:1049-53, incorporado por referencia en el presente documento en su totalidad.

[0214] Empezando en el día 1, se administró intravenosamente 5-fluorouracilo (5-FU) una vez al día durante cinco días a cada animal (Grupos 1-3). A partir del día 2, se administró subcutáneamente un compuesto desvelado en la

Tabla VIII cada dos días durante 3 dosis (Días 2, 4, y 6) a dosis de tanto 5 mg/kg (Grupo 2) como 10 mg/kg (Grupo 3). El estudio terminó en el día 27 cuando el peso del tumor del grupo de control alcanzó un promedio de 1926,9 mg. Los ratones se sacrificaron y se recogieron los tumores de todos los ratones. Todos los animales sobrevivieron al desarrollo completo de este estudio. Se registró el peso real de cada tumor. La Tabla IX a continuación muestra los resultados de este estudio.

TABLA IX

Grupo	Fármaco	Dosis (mg/kg)	Vía	Peso del tumor	Inhibición del crecimiento del tumor	Encogimiento medio del tumor
1	5-FU	10	IV	1926,9 ± 284,9	--	--
2	5-FU	10	IV	1398,0 ± 384,6	18,5 (7/8)	52,0 (1/8)
	inhibidor*	5	SC			
3	5-FU	10	IV	1118,2 ± 378,9	24,3 (6/8)	87,5 (1/8)
	inhibidor*	10	SC			

* El inhibidor es un compuesto desvelado en la Tabla VIII

10 [0215] Como se demuestra en la Tabla IX, el peso del tumor global se redujo significativamente en los dos grupos que recibieron un compuesto desvelado en la Tabla VIII en combinación con 5-fluorouracilo en comparación con el grupo 1 que recibió 5-fluorouracilo solo. El encogimiento medio del tumor para animales en el grupo 3 fue del 87 %, teniendo un animal encogimiento completo del tumor.

Kits

15 [0216] También se describen kits que comprenden los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa que van a administrarse a un ser humano o un mamífero que padece o diagnosticado con una o más enfermedades o afecciones que afectan tejido epitelial intestinal, entre otras, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por desviación, síndrome de Behçet y colitis indeterminada. Los kits pueden comprender una o más dosis unitarias envasadas de una composición que comprende uno o más inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa que va a administrarse a un ser humano o mamífero. Las ampollas de dosificación unitaria o recipientes multidosis, en las que los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa que van a administrarse se envasan antes de uso, pueden comprender un envase herméticamente sellado que encierra una cantidad de polinucleótido o disolución que contiene una sustancia adecuada para una dosis farmacéuticamente efectiva de la misma, o múltiplos de una dosis efectiva. El inhibidor de HIF-1 α proil hidroxilasa puede envasarse como una formulación estéril, y el envase herméticamente sellado se diseña para preservar la esterilidad de la formulación hasta uso.

30 [0217] Los inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa desvelados también puede estar presentes en líquidos, emulsiones o suspensiones para la administración de agentes terapéuticos activos en forma de aerosol a cavidades del cuerpo tales como la nariz, garganta o vías bronquiales. La relación de inhibidores de HIF-1 α proil hidroxilasa con los otros agentes de combinación en estas preparaciones variará según requiera la forma de dosificación.

35 [0218] Dependiendo del modo previsto de administración, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de formas de dosificación sólidas, semi-sólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, lociones, cremas, geles o similares, preferentemente en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración individual de una dosificación precisa. Las composiciones incluirán, como se observa anteriormente, una cantidad efectiva del inhibidor de HIF-1 α proil hidroxilasa en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, diluyentes, etc.

45 [0219] Para composiciones sólidas, vehículos sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se describe en el presente documento y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, dextrosa acuosa salina, glicerol, etanol y similares, para así formar una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que va a administrarse también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitano, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc. Se conocen métodos de preparación actuales de tales formas de dosificación, o serán evidentes, para aquellos expertos en esta materia; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado anteriormente.

55 [0220] La administración parental, si se usa, se caracteriza generalmente por inyección. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, bien como disoluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de inyección, o como emulsiones. Un enfoque más recientemente

revisado para la administración parental implica el uso de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de forma que se mantenga un nivel de dosificación constante. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 3.710.795, que se incorpora por referencia en el presente documento.

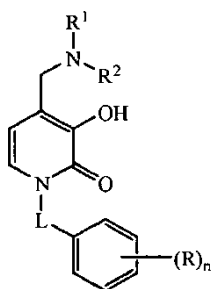
5 **[0221]** Cuando los inhibidores de HIF-1 α prolil hidroxilasa van a administrarse a un mamífero, el mamífero puede ser un primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. Los términos humano y mamífero no indican una edad o sexo particular. Así, pretenden estar cubiertos sujetos adultos y recién nacidos, además de fetos, tanto masculinos como femeninos. Un paciente, sujeto, ser humano o mamífero se refiere a un sujeto afectado por una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

10

[0222] Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente descripción, sería obvio para aquellos expertos en la materia que pueden hacerse diversos otros cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad efectiva de uno o más compuestos que tienen la fórmula:



5

donde L se elige de CH₂ o SO₂;

R representa de 0 a 5 sustituciones de hidrógeno;

el índice n es un número entero de 0 a 5;

10 R¹ y R² se eligen cada uno independientemente de:

i) hidrógeno;

ii) alquilo C₁-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;

15 iii) alqueno C₂-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico sustituido o sin sustituir;

iv) alquínilo C₂-C₁₀ lineal o ramificado sustituido o sin sustituir;

v) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;

vi) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;

vii) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o

20 viii) R¹ y R² pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir o de heteroarilo sustituido o sin sustituir que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo/de los mismos,

para su uso en el tratamiento de una enfermedad epitelial inflamatoria en un sujeto.

25 2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde el uno o más compuestos están en forma de una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada entre sal de clorhidrato, sal de hidrogenosulfato, sal de sulfato, sal de p-toluenosulfonilo, sal de metanosulfonilo y mezclas de las mismas.

3. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde L es CH₂.

30

4. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde cada R es una sustitución de hidrógeno independientemente seleccionada entre:

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

35 ii) alqueno C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;

iii) alquínilo C₂-C₁₂ lineal o C₃-C₁₂ ramificado sustituido o sin sustituir;

iv) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;

v) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;

40 vi) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

vii) halógeno;

viii) $-\text{[C(R}^{23a}\text{)(R}^{23b}\text{)]}_x\text{OR}^{10}$;

R¹⁰ se selecciona entre:

a) -H;

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

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

d) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;

e) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

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

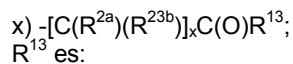
R^{11a} y R^{11b} se eligen cada uno independientemente de:

a) -H;

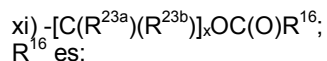
b) -OR¹²;

55 R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal;

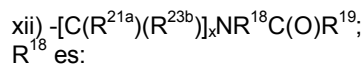
- c) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;
 d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;
 e) heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir;
 f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o
 g) R^{11a} y R^{11b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;



- a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;
 b) -OR¹⁴;
 R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o sin sustituir, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir, heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;
 c) -N(R^{15a})(R^{15b});
 R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{15a} y R^{15b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre;

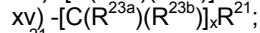
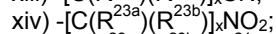
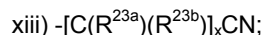


- a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;
 b) -N(R^{17a})(R^{17b});
 R^{17a} y R^{17b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir;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

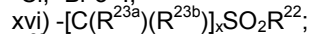


- a) -H; o
 b) alquilo C₁-C₄ lineal, C₃-C₄ ramificado o C₃-C₄ cíclico sustituido o sin sustituir;
 R¹⁹ es:

- a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico sustituido o sin sustituir;
 b) -N(R^{20a})(R^{20b});
 R^{20a} y R^{20b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal o C₂-C₄ ramificado sustituido o sin sustituir; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o sin sustituir; heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir; o R^{20a} y R^{20b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;



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



R²² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ lineal o C₂-C₄ ramificado sustituido o sin sustituir; arilo C₆, C₁₀ o C₁₄ sustituido o sin sustituir; alquilenarilo C₇-C₁₅; heterociclo C₁-C₉ sustituido o sin sustituir; o heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o sin sustituir;

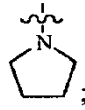
R^{23a} y R^{23b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y el índice x es un número entero de 0 a 5.

5. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₁-C₄ de 5 miembros sustituido o sin sustituir o de heteroarilo C₁-C₄ sustituido o sin sustituir.

6. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo que tiene la fórmula:

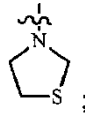
65

i)



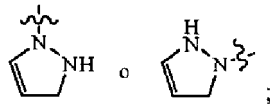
5

ii)

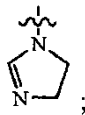


10

iii)

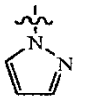


iv)



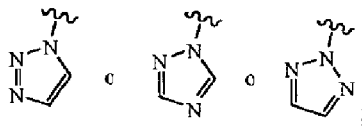
15

v)



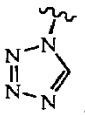
20

vi)



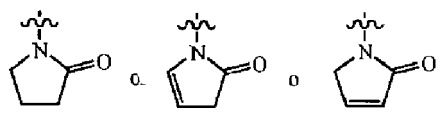
25

vii)

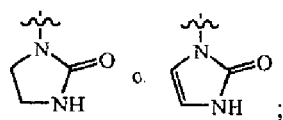


30

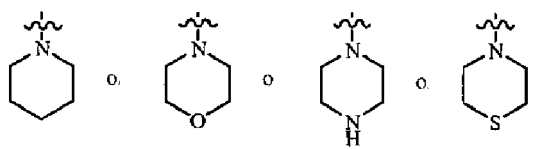
viii)



ix)

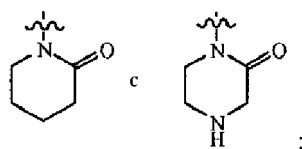


x)



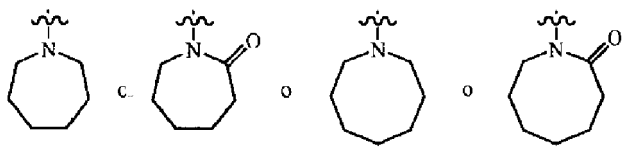
5

xi)



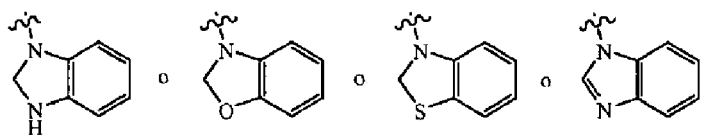
10

xii)



15

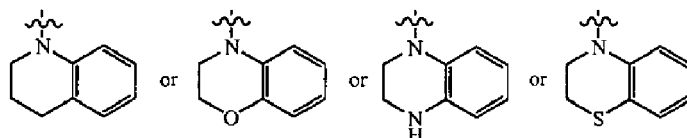
xiii)



o

20

xiv)



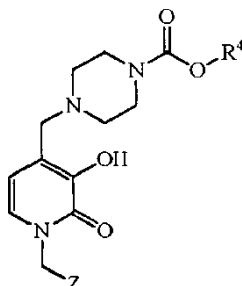
30

7. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar un anillo seleccionado entre pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo, 2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo, 2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo, tiazolidin-3-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-bencilpiperidin-1-ilo, 1,4'-bipiperidinil-1'-ilo, piperazin-1-ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, 4-(2-metoxifenil)-piperazin-1-ilmetilo, 4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, azocan-1-ilo y 3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-ilo.

8. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R^2 es hidrógeno y R^1 se selecciona entre bencilo, 4-metoxibencilo, 4-fluorobencilo, 4-clorobencilo, 4-metilbencilo, 2-(piridin-2-il)etilo,

[1,3]dioxolan-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 2-metoxietilo, 1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo, piridin-4-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, 2-(metiltio)etilo, 1-feniletilo, 3-imidazol-1-ilpropilo, cicloheptilo, 4-metilciclohexilo, 1-bencilpiperidin-4-ilo, azepan-2-on-3-ilo y 1-bencilpirrolidin-3-ilo.

5 9. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde el uno o más compuestos tienen la fórmula:



donde Z es fenilo sustituido con de 1 a 5 halógenos seleccionados entre flúor y cloro;

10 R⁴ es alquilo C₁-C₄ lineal o alquilo C₃-C₄ ramificado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto para su uso según la reivindicación 9, donde R⁴ se elige de metilo, etilo y *terc*-butilo.

15 11. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, donde Z se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo o 4-fluorofenilo.

12. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde el uno o más compuestos es 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo o una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada entre sal de clorhidrato, sal de hidrogenosulfato, sal de sulfato, sal de *p*-toluenosulfonilo, sal de metanosulfonilo y mezclas de las mismas.

13. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde el uno o más compuestos se selecciona entre:

- 25 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 30 4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 35 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de metilo;
 4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de etilo;
 4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 40 4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo; y
 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil] piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la enfermedad epitelial inflamatoria es una enfermedad que afecta al tejido epitelial intestinal; o donde la enfermedad epitelial inflamatoria se selecciona entre una enfermedad que afecta a las vías respiratorias, mucosa, piel, tubo GI, revestimiento de órganos principales y glándulas endocrinas, tejido vascular, y combinaciones de los mismos; o donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por desviación, síndrome de Behçet o colitis indeterminada.

50 15. Una composición que comprende

a) una cantidad efectiva de uno o más compuestos tal como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) uno o más excipientes,

55 para su uso en el tratamiento de una enfermedad epitelial inflamatoria en un sujeto.

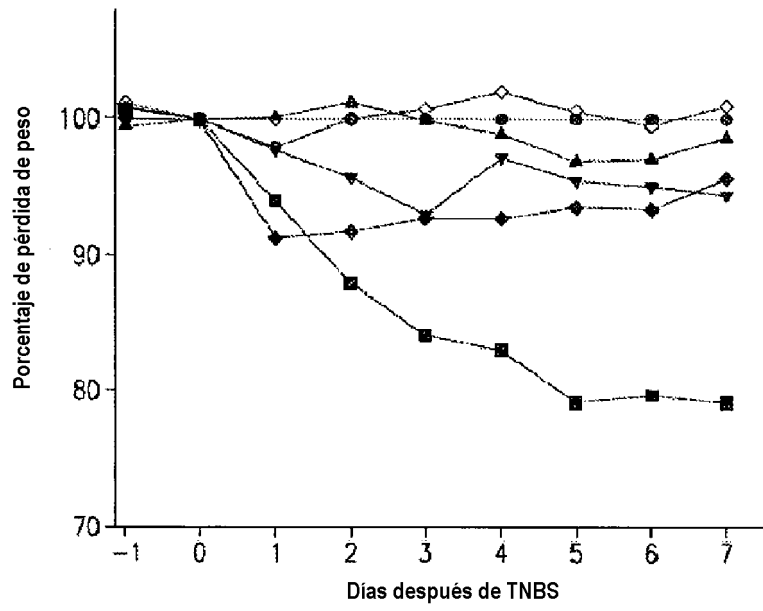


FIG. 1

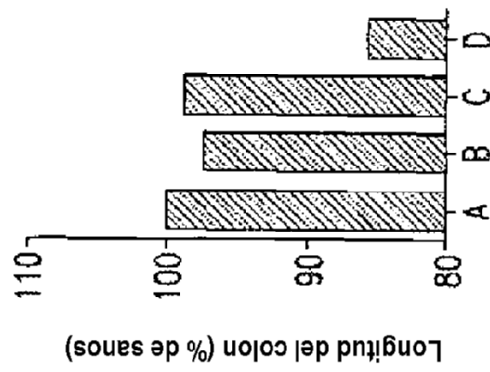


FIG.2a

Puntuación de actividad de la enfermedad (intervalo: 1-12)

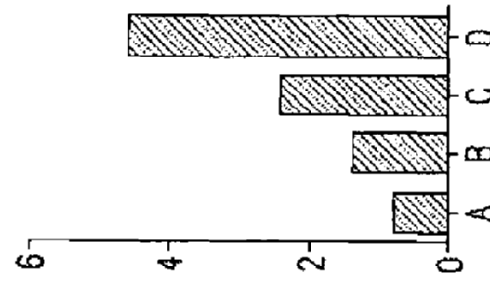


FIG.2b

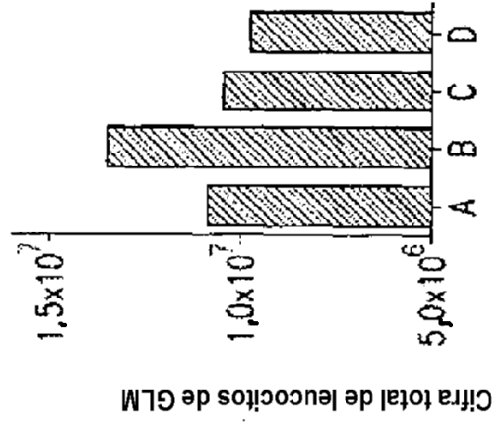


FIG.2c

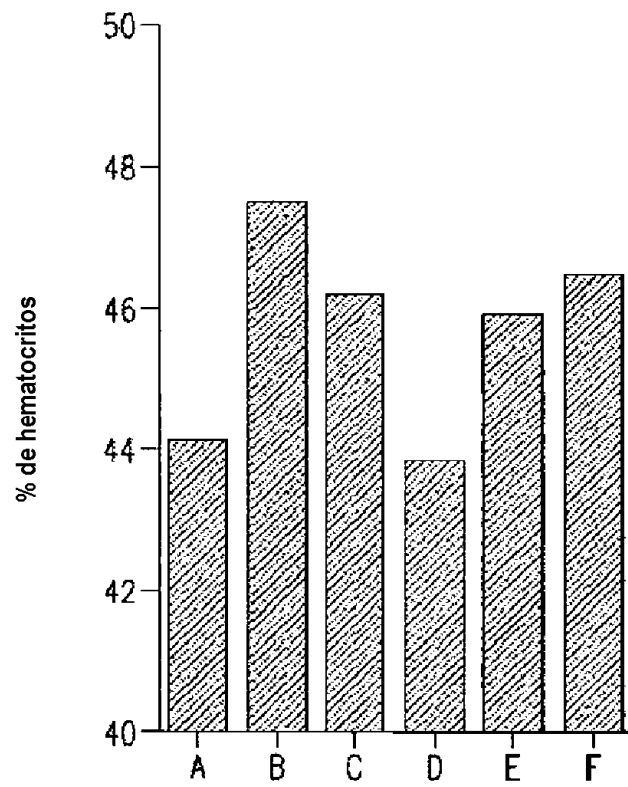


FIG.3