

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 998**

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 14193060 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017** **EP 2853265**

54 Título: **Métodos para aumentar la estabilización del factor-1 alfa inducible por hipoxia**

30 Prioridad:

06.11.2009 US 258914 P
06.11.2009 US 258918 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SHALWITZ, ROBERT y
GARDNER, JOSEPH, H.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 644 998 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para aumentar la estabilización del factor-1 alfa inducible por hipoxia

Campo de la divulgación

5 En la presente memoria se describen inhibidores de prolil-hidroxilasa que pueden estabilizar el factor-1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α), así como el factor-2 alfa inducible por hipoxia (HIF-2 α). Se describen también en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos descritos. Se describen también además métodos para estimular la respuesta inmunitaria celular en un mamífero tales como el aumento de la fagocitosis, por ejemplo, prolongando la vida de los fagocitos, entre otros, los queratinocitos, los neutrófilos. Como tales, los compuestos descritos proporcionan métodos para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la respuesta inmunitaria del cuerpo.

Sumario

15 La invención proporciona composiciones que comprenden un inhibidor de HIF-1 α prolil-hidroxilasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones, para uso en el tratamiento de una infección en un sujeto aumentando la respuesta inmunitaria celular, para uso en el tratamiento de una herida en un sujeto, y/o para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto.

20 Los compuestos descritos estabilizan el HIF-1 α y el HIF-2 α , así como otros factores que están presentes en un sistema inmunitario afectado o que están agotados o sobrecargados por la presencia de un estado patológico y las manifestaciones del estado patológico, entre otras, septicemia. Los compuestos descritos se pueden utilizar para tratar el cáncer y se pueden co-administrar con otros fármacos de tratamiento del cáncer. Además, los compuestos descritos se pueden utilizar para reforzar la respuesta inmunitaria de un mamífero cuando se co-administran con una vacuna, por ejemplo, vacunas contra la gripe, vacunas contra la malaria, vacunas contra la fiebre amarilla, vacunas contra el cáncer, y similares.

Breve descripción de las figuras

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

25 La Figura 2 representa la potenciación de la destrucción por los neutrófilos de *S. aureus* (cepa Newman) con concentraciones 50 μ M y 200 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente al control (DMSO) a 60 y 90 minutos.

La Figura 3 representa la potenciación de la línea celular monocítica humana (U937) contra *S. aureus* (cepa Newman) con una concentración 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a muestras no tratadas.

30 La Figura 4 representa el porcentaje medio de bacterias supervivientes en las células U937 tratadas frente a las no tratadas después de infección con *S. aureus* (cepa Newman) después de 1 hora de pretratamiento (negro) o 2 horas (rayado) de pretratamiento con una concentración 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

35 La Figura 5 representa el porcentaje medio de bacterias supervivientes en las células U937 tratadas frente a las no tratadas después de infección con dos cepas de *S. aureus*, Newman (negro) o *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) (rayado), después de 1 hora de pretratamiento con 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

La Figura 6 representa el porcentaje medio de bacterias supervivientes en las células U397 tratadas frente a las no tratadas después de infección con dos cepas de *S. aureus*, Newman (negro) o MRSA (rayado), y tratamiento con 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

40 La Figura 7 representa el porcentaje medio de bacterias supervivientes en las células U937 tratadas frente a las no tratadas después de infección con dos cepas de *S. aureus*, Newman (barras rayadas) o MRSA (barras negras), después de tratamiento con mimosina 100 mM (A), 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII (B), o 2 mg/mL de vancomicina (C) a las 2 horas después de la infección.

45 La Figura 8 representa el porcentaje medio de bacterias supervivientes en las células U937 tratadas frente a las no tratadas después de infección con *S. aureus* (Newman) después de ningún tratamiento, 1 hora de pretratamiento, o 2 horas de pretratamiento, con 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

La Figura 9 representa el porcentaje medio de bacterias supervivientes en células HaCaT tratadas frente a no tratadas infectadas con dos cepas de *S. aureus*, Newman (barras rayadas) o MRSA (barras negras) y pretratadas durante 1 hora con DMSO (control), mimosina 800 μ M, 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII o 1 μ g/mL de vancomicina. Los datos mostrados son a las 2 horas después del tratamiento.

La Figura 10 representa el porcentaje medio de bacterias supervivientes en células HaCaT tratadas frente a no tratadas infectadas con dos cepas de *S. aureus*, Newman (barras rayadas) o MRSA (barras negras), después de pretratamiento con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

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

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

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

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

25 La Figura 15 representa los resultados del Ejemplo 11 en donde 3 grupos de animales se tratan con *Staphylococcus aureus* cepa Newman sensible a antibióticos. Los datos muestran la reducción significativa en el tamaño de las lesiones cutáneas (heridas) para los animales del grupo 1 (círculos sólidos (●)) tratados con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a los animales que recibieron un bolo de DMSO (cuadrados sólidos (■)). La Figura 15, 30 representa los ratones infectados con la cepa Newman de *S. aureus* seguido por tratamiento con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII o con DMSO (control) a las 2 horas después de la infección. Los datos muestran la reducción estadísticamente significativa en el tamaño de las lesiones cutáneas (heridas) para los animales tratados con compuesto, un compuesto descrito en la Tabla VIII (círculos sólidos (●)) o con DMSO (cuadrados sólidos (■)).

35 La Figura 16 representa también los resultados del Ejemplo 11 que muestran la reducción en el tamaño de las lesiones cutáneas (heridas) para los animales del grupo 1 (círculos sólidos (●)) tratados con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a los animales que no son tratados (triángulos sólidos (▲)). La Figura 16 representa ratones infectados con la cepa Newman de *S. aureus* seguido por tratamiento con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII o sin tratamiento, a las 2 horas después de la infección. Los datos muestran la reducción en el 40 tamaño de las lesiones cutáneas (heridas) para los animales tratados con compuesto, un compuesto descrito en la Tabla VIII (círculos sólidos (●)) o sin tratar (triángulos sólidos (▲)).

La Figura 17 es un histograma que representa los resultados del Ejemplo 12 en donde 3 grupos de animales se tratan con *Staphylococcus aureus* cepa Newman sensible a antibióticos [ATCC # 25904]. Los datos muestran los resultados para el grupo no tratado representados en (A), los resultados para el grupo tratado con DMSO representados en (B) y los resultados para el grupo tratado con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII representados en (C). 45

La Figura 18 representa también los resultados del Ejemplo 12 en donde el número de unidades formadoras de colonias en el riñón se representan para los diferentes grupos: el grupo no tratado está representado en (A), el grupo tratado con DMSO está representado en (B) y el grupo tratado con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII está representado en (C). 50

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

55 La Figura 20 es un histograma que representa también los resultados del Ejemplo 12 en donde el número de unidades formadoras de colonias para las lesiones de la piel observadas en los animales tratados con el control del

vehículo (ciclodextrano) está representado en (A) y los resultados para el grupo tratado con 0,5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII están representados en (B).

Descripción detallada

5 En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos que se definirán para tener los siguientes significados:

A lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "comprendiendo", se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas establecidos, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

10 Se debe observar que, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" "el" y "la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un vehículo" incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o circunstancia descrito a continuación, puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no lo hace.

15 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es biológicamente, o de otro modo, indeseable, es decir, el material puede ser administrado a un individuo junto con el compuesto activo relevante sin causar efectos biológicos clínicamente inaceptables ni interactuar de modo perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido. Los intervalos se pueden expresar en la presente memoria como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular.
20 Cuando se expresa dicho intervalo, otro aspecto incluye del un valor particular y/o al otro valor particular. Similarmente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se debe entender además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, como independientemente del otro punto final.

25 Un porcentaje en peso de un componente, salvo que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que está incluido el componente.

"Cantidad eficaz" como se usa en la presente memoria significa "una cantidad de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolii-hidroxilasa descritos, eficaz a las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios para lograr el resultado terapéutico o deseado". Una cantidad eficaz puede variar según factores conocidos en la técnica, tales como el estado de enfermedad, la edad, el sexo, y el peso del ser humano o del animal a ser tratado. Aunque en los ejemplos de la presente memoria pueden estar descritos regímenes de dosificación particulares, los expertos en la técnica apreciarán que el régimen de dosificación puede ser alterado para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas o se puede reducir la dosis proporcionalmente según las exigencias de la situación terapéutica. Además, las composiciones de esta divulgación se pueden administrar tan frecuentemente como sea necesario para alcanzar una cantidad terapéutica.
30
35

"Mezcla" o "combinación" como se usa en general en la presente memoria, significa una combinación física de dos o más componentes diferentes.

40 "Excipiente" se utiliza en la presente memoria para incluir cualquier otro compuesto que pueda estar contenido en o combinado con uno o más de los inhibidores descritos que no es un compuesto terapéuticamente o biológicamente activo. Como tal, un excipiente debe ser farmacéuticamente o biológicamente aceptable o relevante (por ejemplo, un excipiente en general debe ser no tóxico para el sujeto). "Excipiente" incluye uno solo de tales compuestos y también se pretende que incluya una pluralidad de excipientes.

45 Como se usa en la presente memoria, por un "sujeto" se entiende un individuo. Por lo tanto, el "sujeto" puede incluir animales domésticos (por ejemplo, gatos, perros, etc.), animales de granja (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, etc.), y aves. "Sujeto" puede incluir también un mamífero, tal como un primate o un ser humano.

50 Por "prevenir" u otras formas de la palabra, tales como "previniendo" o "prevención" se entiende parar un suceso o característica particular, estabilizar o retrasar el desarrollo o progresión de un suceso o característica particular, o minimizar las posibilidades de que se produzca un suceso o característica particular. Prevenir no requiere la comparación con un control, ya que típicamente es más absoluto que, por ejemplo, reducir. Como se usa en la presente memoria, algo podría ser reducido, pero no prevenido, pero algo que es reducido también podría ser prevenido. Del mismo modo, algo podría ser prevenido, pero no reducido, pero algo que es prevenido también podría ser reducido. Se entiende que cuando se utilizan reducir o prevenir, a menos que se indique específicamente otra cosa, se describe también expresamente el uso de la otra palabra.

Por "reducir" u otras formas de la palabra, tales como "reduciendo" o "reducción", se entiende disminuir un suceso o característica (por ejemplo, pérdida vascular). Se entiende que esto es típicamente en relación con algún valor estándar o esperado, en otras palabras, es relativo, pero que no siempre es necesario que se haga referencia al valor estándar o relativo.

- 5 El término "tratar" o otras formas de la palabra, tales como "tratado" o "tratamiento" se utiliza aquí para significar que la administración de un compuesto de la presente divulgación mitiga una enfermedad o un trastorno en un hospedante y/o reduce, inhibe, o elimina una característica o suceso particular asociado con un trastorno (por ejemplo, infección causada por un microorganismo). Así, el término "tratamiento" incluye, prevenir que se produzca un trastorno en un hospedante, particularmente cuando el hospedante tiene predisposición a adquirir la enfermedad, pero todavía no ha recibido un diagnóstico de la enfermedad; inhibir el trastorno; y/o aliviar o invertir el trastorno. En la medida en que los métodos de la presente divulgación se dirigen a prevenir los trastornos, se entiende que el término "prevenir" no requiere que la enfermedad sea completamente frustrada. Más bien, tal como se usa en la presente memoria, el término prevenir se refiere a la capacidad del experto en la materia para identificar una población que es susceptible a trastornos, de tal manera que la administración de los compuestos de la presente divulgación se pueda producir antes de la aparición de una enfermedad. El término no implica que la enfermedad sea completamente evitada.

- 20 Los intervalos se pueden expresar en la presente memoria como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otro aspecto incluye del un valor particular y/o al otro valor particular. Similarmente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se debe entender además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, como independientemente del otro punto final. También se entiende que hay un número de valores descritos en la presente memoria, y que cada valor está descrito también aquí como "aproximadamente" ese valor particular, además del propio valor. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces se describe también "aproximadamente 10". Se entiende también que cuando se describe un valor, entonces se describen también "menor que o igual al valor", "mayor que o igual al valor", y los posibles intervalos entre valores, como entienden apropiadamente los expertos en la técnica. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces se describe también "menor que o igual a 10", así como "mayor que o igual a 10". Se entiende también que a lo largo de la solicitud se proporcionan datos en varios formatos diferentes y que estos datos representan puntos finales 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 se consideran descritos mayor que, mayor que o igual a, menor que, menor que o igual a, e igual a 10 y 15, así como entre 10 y 15. Se entiende también que cada unidad entre dos unidades particulares está también descrita. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, entonces también se describen 11, 12, 13, y 14.

- 35 Por "antimicrobiano" se entiende la capacidad para tratar o controlar (por ejemplo, reducir, prevenir, inhibir, romper o eliminar) el crecimiento o la supervivencia de microorganismos en cualquier concentración. Del mismo modo, los términos "antibacteriano", "antivírico", y "antifúngico" significan, respectivamente, la capacidad para tratar o controlar (por ejemplo, reducir, prevenir, inhibir, romper o eliminar) el crecimiento o la supervivencia bacteriana, vírica, y fúngica en cualquier concentración.

- 40 El término "anión" es un tipo de ion y se incluye dentro del significado del término "ion". Un "anión" es cualquier molécula, porción de una molécula (por ejemplo, zwitterión), agrupación de moléculas, complejo molecular, resto, o átomo que contiene una carga negativa neta o que se puede hacer que contenga una carga negativa neta. El término "precursor de anión" se utiliza en la presente memoria para referirse específicamente a una molécula que se puede convertir en un anión a través de una reacción química (por ejemplo, desprotonación).

- 45 El término "catión" es un tipo de ion y se incluye dentro del significado del término "ion". Un "catión" es cualquier molécula, porción de una molécula (por ejemplo, zwitterión), agrupación de moléculas, complejo molecular, resto, o átomo, que contiene una carga positiva neta o que se puede hacer que contenga una carga positiva neta. El término "precursor de catión" se utiliza en la presente memoria para referirse específicamente a una molécula que se puede convertir en un catión a través de una reacción química (por ejemplo, protonación o alquilación).

- 50 "Agente quimioterapéutico" se utiliza en la presente memoria para incluir cualquier otro compuesto farmacéuticamente activo que se pueda utilizar juntamente con los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos, por ejemplo, fármacos citotóxicos tales como 6-hidroximetilacilfulveno, ciclofosfamida, dacarbazina, carmustina, doxorubicina, y metotrexato. Otros agentes quimioterapéuticos incluyen también fármacos antiinflamatorios, esto es, compuestos antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina.

- 55 A menos que se establezca lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados solamente como líneas sólidas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada posible isómero, por ejemplo, cada enantiómero, diastereoisómero, y compuesto meso, y una mezcla de isómeros, tales como una mezcla racémica o no racémica.

El factor de transcripción Factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) es uno de los reguladores clave de la homeostasis del oxígeno. Regula las respuestas fisiológicas a niveles bajos de oxígeno (hipoxia) y la fisiopatología del infarto de

miocardio, cáncer, ictus y enfermedad pulmonar crónica. El HIF-1 es una proteína heterodimérica que consiste en dos subunidades, HIF-1 α y HIF-1 β . Mientras que el HIF-1 β se expresa constitutivamente, la expresión del HIF-1 α es inducida por concentraciones de oxígeno inferiores al 6 %. Los heterodímeros de HIF-1 se unen al elemento de respuesta a hipoxia (HRE), una secuencia de consenso 5-RCGTG-3. Hasta la fecha, se han identificado varias docenas de genes regulados por HIF-1, incluyendo los genes que codifican las proteínas implicadas en la angiogénesis, el metabolismo energético, la eritropoyesis, la proliferación y la viabilidad celular, la remodelación vascular y las respuestas vasomotoras. Por lo tanto, la modulación de la activación de HIF en las células es crítica para prevenir, controlar, curar o afectar de otra forma a una amplia variedad de enfermedades, estados patológicos y afecciones.

El factor de transcripción 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α) desempeña un papel central en la adaptación celular a una disponibilidad de oxígeno reducida. Bajo estrés hipóxico, el HIF-1 α activado fuerza la homeostasis del oxígeno no solamente manteniendo la producción de energía intracelular a través de la inducción de la angiogénesis y la glucólisis, sino también limitando el consumo de energía en virtud de la inhibición de la proliferación celular y reparación del ADN. En general, el HIF-1 α activa sus genes diana, entre otros, EPO, VEGF, y PGK1 a través de la unión al elemento sensible a hipoxia en el promotor del gen (Wang, G.L. *et al.*, J Biol Chem (1993); 268: 21513-21518).

El HIF-1 α en condiciones normales de salud en donde las células tienen un suministro de oxígeno suficiente se convierte fácilmente en una forma degradada por una de varias enzimas 4-prolil-hidroxilasas, entre otras, EGLN1 (denominada en la presente memoria HIFPH2). Como se ha indicado anteriormente, cuando las células sufren hipoxia, esta transformación enzimática es lenta o se detiene totalmente y el HIF-1 α empieza a acumularse en la célula. Cuando se produce esta acumulación de HIF-1 α , esta proteína se combina con HIF-1 β para formar el complejo del factor de transcripción activo HIF-1. Este factor de transcripción activa entonces varias rutas biológicas que están presentes como una respuesta y como un medio para aliviar el estado de hipoxia del cuerpo. Estas respuestas incluyen, entre otras, alteración angiogénica, alteración eritropoyética (EPO), alteración del metabolismo de la glucosa (PGK), alteración de la matriz celular, y potenciación de la capacidad de los fagocitos para responder a los patógenos.

La Figura 1 resume el metabolismo de HIF-1 α durante condiciones de salud normales. Las subunidades de HIF α son inestables en condiciones de normoxia; las células sintetizan y degradan continuamente estas proteínas. La corta semivida de HIF-1 α es el subproducto de una familia de prolil-hidroxilasas dependientes de O₂ y de hierro (PH1-3), cuya acción dirige a las subunidades de HIF α para la degradación por la ruta ubiquitina-proteasoma en un proceso dependiente de la interacción con la proteína supresora de tumores de von Hippel-Lindau (VHL). En la Figura 1, PDHs representa las prolil-hidroxilasas que actúan en presencia de una asparaginil-hidroxilasa para hidroxilar las prolinas 402 y 564, así como las asparaginas 804. Desde este punto, debido a que también se impide la asociación del HIF-1 α hidroxilado con p300-CPB debido a otros factores, la ubiquitina-ligasa empieza a metabolizar el HIF-1 α hidroxilado a través de la ruta de vHL.

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

Por lo tanto, existe la necesidad sentida desde hace tiempo, de métodos para controlar la actividad de HIF-1 α que pueda realizarse eficazmente por compuestos que inhiban las enzimas 4-prolil-hidroxilasas que degradan el HIF-1 α . Esta inhibición de las enzimas 4-prolil-hidroxilasas, entre otras, HIFPH2 (denominada también en la presente memoria EGLN1 o PHD2) y HIFPH3 (denominada también en la presente memoria EGLN3 o PHD-3), proporciona así un método para aumentar la concentración de HIF-1 α en las células y de este modo proporcionar métodos para tratar una variedad de enfermedades o estados patológicos.

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

Selección de la estabilización del HIF1 en las células

Se selecciona HIF-1 α como diana para la destrucción mediante prolil hidroxilación, una modificación dependiente del oxígeno que lo señala para el reconocimiento por el complejo de E3 ubiquitina ligasa que contiene el supresor de tumores de von Hippel-Lindau (VHL). Tres prolil-hidroxilasas denominadas previamente en la bibliografía EGLN1,

EGLN2 y EGLN3 (también conocidas como, han sido identificadas en los mamíferos, entre las cuales, EGLN1 (también conocida como HIFPH2 o PHD2) y EGLN3 (también conocida como HIFPH3 o PHD3), son inducibles por hipoxia a sus niveles de ARNm en un modo dependiente de HIF-1 α . Los niveles de HIF-1 α se controlan por estas proli-4-hidroxilasas hidroxilando los residuos de prolina de HIF-1 α Pro-402 y Pro-564 en seres humanos (Ivan, M. *et al.*, (2001) "HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing". Science 292, 464-468; Jaakkola, P. *et al.*, (2001) "Targeting of HIF-1 α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation". Science 292, 468-472; y Masson, N. *et al.*, (2001) "Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor- α chains activated by prolyl hydroxylation". EMBO J. 20, 5197-5206). En condiciones de hipoxia, la actividad de EGLN1 y EGLN3 se suprime.

- 5
- 10 La producción de fosfoglicerato-cinasa (PGK) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se estimula por una acumulación de la concentración celular de HIF-1 α . Se ha demostrado que la estimulación de VEGF induce la formación de neo-vasos funcionales en la córnea de ratón y mejora el flujo sanguíneo en un modelo de perro de la enfermedad arterial coronaria. Los inhibidores de HIF-1 α proli-4-hidroxilasa de la presente divulgación proporcionan una potenciación de la expresión de múltiples genes inducibles por hipoxia que incluyen VEGF, GAPDH y eritropoyetina (EPO). Adicionalmente, los inhibidores de HIF-1 α proli-4-hidroxilasa de la presente divulgación
- 15 proporcionan un aumento de la acumulación de HIF-1 α en el citoplasma y núcleo. Los ratones transgénicos que expresan un HIF-1 α constitutivamente activo en la piel han aumentado la vascularidad dérmica y tuvieron un aumento de 13 veces en los niveles de VEGF

Heridas

- 20 Las heridas crónicas que no cicatrizan son una causa importante de morbilidad prolongada en la población humana anciana. Esto es especialmente el caso de pacientes postrados en cama o diabéticos que desarrollan úlceras graves en la piel que no cicatrizan. En muchos de estos casos, el retraso en la cicatrización es un resultado de riego sanguíneo inadecuado ya sea como resultado de presión continua o de bloqueo vascular. La mala circulación capilar debida a la aterosclerosis de arterias pequeñas o estasis venosa contribuye a la insuficiencia de reparación del
- 25 tejido dañado. Tales tejidos se infectan frecuentemente con microorganismos que proliferan sin respuesta por los sistemas de defensa innatos del cuerpo que requieren tejido bien vascularizado para eliminar eficazmente los organismos patógenos. Como resultado, la mayor parte de las intervenciones terapéuticas se centran en restaurar el flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos, permitiendo así que nutrientes y factores inmunológicos accedan al sitio de la herida.
- 30 La presente divulgación se refiere a métodos para el tratamiento de heridas y la promoción de la cicatrización de heridas en un sujeto que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento, una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos descritos.

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

35 Antimicrobiano

- El factor de transcripción sensible a hipoxia HIF-1 α es esencial para la regulación de la inflamación *in vivo*. Como tal, se ha encontrado (Peyssonnaud C. *et al.*, "HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes" J. Clinical Investigation 115 (7), pp 1808- 1815 (2005)) que la infección bacteriana induce la expresión de HIF-1 α en células mieloides incluso en condiciones normóxicas, y que el HIF-1 α regula la generación de efectores moleculares críticos de defensa inmunitaria incluidos proteasas granulares, péptidos antimicrobianos, óxido nítrico, y TNF- α . La infección bacteriana induce un subconjunto de los genes diana HIF-1 α específicamente relacionados con la destrucción microbiana, lo que demuestra que el HIF-1 α tiene una función esencial en la inmunidad innata distinta de la respuesta hipóxica. Por lo tanto, la función de HIF-1 α es crítica para la actividad bactericida de las células mieloides y la capacidad del hospedante para limitar la diseminación sistémica de la infección desde un foco de
- 40 tejido inicial. El aumento de la actividad de la ruta de HIF-1 α a través de la delección de vHL apoya la producción en las células mieloides de factores de defensa y mejora la capacidad bactericida. Los compuestos descritos inducen la actividad de HIF-1 α y pueden reforzar también la destrucción bacteriana y la producción de NO en un modo específico de HIF-1 α . Estos descubrimientos proporcionan métodos para mejorar las respuestas inmunitarias innatas a la infección microbiana, por ejemplo, bacteriana.
- 45
- 50 Sin querer limitarse a la teoría, los compuestos descritos pueden aumentar la estabilización de la proteína HIF-1 actuando directa o indirectamente sobre uno o más procesos celulares que actúan para desestabilizar o para metabolizar los componentes celulares que estabilizan la presencia de la proteína HIF-1, la protegen de la inhibición, o para aumentar la actividad de la proteína. Alternativamente, los compuestos descritos pueden aumentar la actividad de la proteína HIF-1 inhibiendo o bloqueando de otro modo la actividad de compuestos que inhiben la
- 55 actividad de la proteína HIF-1. Como tal, en la presente memoria se describe un método para mejorar el tratamiento de infecciones microbianas mediante la administración de una sustancia que aumenta la actividad o el nivel de al menos una proteína HIF-1 en un sujeto que padece una infección microbiana o que tiene un riesgo elevado de infección microbiana.

Se describen en la presente memoria métodos para modular la actividad de al menos una proteína HIF-1. Como tales, los métodos descritos comprenden poner en contacto al menos una proteína HIF-1 o proteína que interacciona con HIF-1 con uno o más de los compuestos descritos que modulan la actividad de la proteína HIF-1, o provocar el contacto entre la proteína y la sustancia. La puesta en contacto se puede realizar *in vitro*. La puesta en contacto se puede realizar *in vivo*. La puesta en contacto se puede realizar *ex vivo*.

Se describe en la presente memoria un método de tratamiento de un sujeto infectado o en riesgo de infección por un agente microbiano que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos. El compuesto puede aumentar la cantidad o actividad de HIF-1. El agente microbiano puede ser un patógeno. Las iteraciones relacionadas con patógenos incluyen, bacterias, hongos, protozoos, virus, levaduras y similares. Todavía otra iteración de esta divulgación se refiere a un método de tratamiento de un sujeto infectado o en riesgo de infección por un agente microbiano que comprende aumentar la actividad de destrucción de patógenos microbianos de las células inmunitarias del sujeto.

Un método para aumentar la estabilización de HIF-1 es inhibir la actividad de las enzimas 4-prolil-hidroxilasas que empiezan la rotura celular del HIF-1 α , previniendo de este modo que el HIF-1 α se combine con el HIF-1 β para formar HIF-1. Así, en la presente memoria se describen métodos para aumentar la respuesta celular a los estados patológicos tales como infección, es decir, presencia de un patógeno tal como una bacteria, un virus, un parásito, una levadura, un hongo y similares, mediante el aumento de la fagocitosis. En la presente memoria se describen también métodos para tratar el cáncer mediante el aumento de la respuesta inmunitaria celular, por ejemplo, estabilizando el HIF-1, aumentando así la capacidad del cuerpo para reducir el tamaño del tumor. Adicionalmente, en la presente memoria se describen métodos para tratar enfermedades en las que una respuesta inmunitaria puede ser estimulada por vacunación.

La siguiente jerarquía química se utiliza en toda la memoria descriptiva para describir y permitir el alcance de la presente divulgación y para mostrar particularmente y reivindicar claramente las unidades que comprenden los compuestos de la presente divulgación; sin embargo, a menos que se defina específicamente otra cosa, los términos usados aquí son los mismos que usan los expertos habituales en la técnica. El término "hidrocarbilo" se refiere a cualquier unidad basada en átomos de carbono (molécula orgánica), conteniendo dichas unidades opcionalmente uno o más grupos funcionales orgánicos, incluidas las 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", cuyos términos se usan para dividir las unidades de hidrocarbilo en clases cíclicas y no cíclicas.

Cuando se refiere a las siguientes definiciones, unidades de "hidrocarbilo cíclico" pueden comprender solo átomos de carbono en el anillo (anillos carbocíclico y de arilo) o pueden comprender uno o más heteroátomos en el anillo (heterocíclico y heteroarilo). Para los anillos "carbocíclicos", el número más bajo de átomos de carbono en un anillo es de 3 átomos de carbono; ciclopropilo. Para los anillos de "arilo", el número más bajo de átomos de carbono en un anillo es de 6 átomos de carbono; fenilo. Para los 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 los 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 limitativa de los términos "hidrocarbilo acíclico" e "hidrocarbilo cíclico" como se usan en la presente memoria.

A. Hidrocarbilo acíclico sustituido y no sustituido:

Para los fines de la presente divulgación, el término "hidrocarbilo acíclico sustituido y no sustituido" engloba 3 categorías de unidades:

1) alquilo lineal o ramificado, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄) y similares; alquilo lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos no limitativos 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, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, etenilo (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄) y similares; alqueno lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos no limitativos 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, cuyos ejemplos no limitativos 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, cuyos ejemplos no limitativos 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 no sustituido:

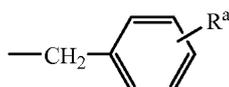
Para los fines de la presente divulgación, el término “hidrocarbilo cíclico sustituido y no sustituido” engloba 5 categorías de unidades:

- 5 1) El término “carbocíclico” se define en la presente memoria como “que engloba anillos que comprenden de 3 a 20 átomos de carbono, en donde los átomos que comprenden dichos anillos están limitados a átomos de carbono, y adicionalmente cada anillo puede estar independientemente sustituido con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno”. Los siguientes son ejemplos no limitativos de “anillos carbocíclicos sustituidos y no sustituidos” que engloban las siguientes categorías de unidades:
- 10 i) anillos carbocíclicos que tienen un único anillo de hidrocarburo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitativos 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).
- 15 ii) anillos carbocíclicos que tienen dos o más anillos de hidrocarburo condensados sustituidos o no sustituidos, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, octahidropentalenilo (C₈), octahidro-1H-indenilo (C₉), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-inden-4-ilo (C₉), decalinilo (C₁₀), decahidroazulenilo (C₁₀).
- iii) anillos carbocíclicos que son anillos de hidrocarburo bicíclico sustituidos o no sustituidos, cuyos ejemplos no limitativos 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.
- 20 2) El término “arilo” se define en la presente memoria como “unidades que engloban al menos un anillo de fenilo o naftilo y en donde no hay anillos de heteroarilo o heterocíclicos condensados con el anillo de fenilo o naftilo y además cada anillo puede estar independientemente sustituido con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno”. Los siguientes son ejemplos no limitativos de “anillos de arilo sustituidos y no sustituidos” que engloban las siguientes categorías de unidades:
- 25 i) anillos de arilo C₆ o C₁₀ sustituidos o no sustituidos; anillos de fenilo y naftilo tanto sustituidos como no sustituidos, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, fenilo (C₆), naftilen-1-ilo (C₁₀), naftilen-2-ilo (C₁₀), 4-fluorofenilo (C₆), 2-hidroxifenilo (C₆), 3-metilfenilo (C₆), 2-amino-4-fluorofenilo (C₆), 2-(N,N-dietilamino)fenilo (C₆), 2-cianofenilo (C₆), 2,6-di-*tert*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C₁₀) y 6-ciano-naftilen-1-ilo (C₁₀).
- 30 ii) anillos de arilo C₆ o C₁₀ condensados con 1 ó 2 anillos saturados, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo (C₈) e indanilo (C₉).
- 35 3) Los términos “heterocíclico” y/o “heterociclo” se definen en la presente memoria como “unidades que comprenden uno o más anillos que tienen de 3 a 20 átomos en donde al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), o mezclas de N, O y S, y en donde además el anillo que comprende el heteroátomo tampoco es un anillo aromático”. Los siguientes son ejemplos no limitativos de “anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos” que engloban las siguientes categorías de unidades:
- 40 i) unidades heterocíclicas que tienen un único anillo que contiene uno o más heteroátomos, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, diazirinilo (C₁), aziridinilo (C₂), urazolilo (C₂), azetidino (C₃), pirazolidinilo (C₃), imidazolidinilo (C₃), oxazolidinilo (C₃), isoxazolinilo (C₃), tiazolidinilo (C₃), isotiazolinilo (C₃), oxatiazolidinonilo (C₃), oxazolidinonilo (C₃), hidantoinilo (C₃), tetrahidrofuranilo (C₄), pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), dihidropiranilo (C₅), tetrahidropiranilo (C₅), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅), 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepinilo (C₆), 2,3-dihidro-1H-indol (C₈) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (C₉).
- 45 ii) unidades heterocíclicas que tienen 2 o más anillos, uno de los cuales es un anillo heterocíclico, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, hexahidro-1H-pirrolizino (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzo[d]imidazolilo (C₇), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indolilo (C₈), 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo (C₉) y decahidro-1H-cicloocta[b]pirrolilo (C₁₀).
- 50 4) El término “heteroarilo” se define en la presente memoria como “que engloba uno o más anillos que comprenden de 5 a 20 átomos en donde al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), o mezclas de N, O y S, y en donde además al menos uno de los anillos que comprende un heteroátomo es un anillo aromático”. Los siguientes son ejemplos no limitativos de “anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos” que engloban las siguientes categorías de unidades:
- 55 i) anillos de heteroarilo que contienen un único anillo, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, 1,2,3,4-tetrazolilo (C₁), [1,2,3]triazolilo (C₂), [1,2,4]triazolilo (C₂), triazinilo (C₃), tiazolilo (C₃), 1H-imidazolilo (C₃),

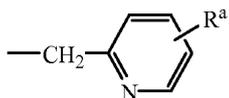
oxazolilo (C₃), isoxazolilo (C₃), isotiazolilo (C₃), furanilo (C₄), tiofenilo (C₄), pirimidinilo (C₄), 2-fenilpirimidinilo (C₄), piridinilo (C₅), 3-metilpiridinilo (C₅) y 4-dimetilaminopiridinilo (C₅).

- 5 ii) anillos de heteroarilo que contienen 2 o más anillos condensados, uno de los cuales es un anillo de heteroarilo, cuyos ejemplos no limitativos incluyen: 7H-purinilo (C₅), 9H-purinilo (C₅), 6-amino-9H-purinilo (C₅), 5H-pirrolol[3,2-d]pirimidinilo (C₆), 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidinilo (C₆), pirido[2,3-d]pirimidinilo (C₇), 2-fenilbenzo[d]tiazolilo (C₇), 1H-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).

- 10 5) Unidades de hidrocarbilo cíclico enlazadas a C₁-C₆ (ya sean unidades carbocíclicas, unidades de arilo C₆ o C₁₀, unidades heterocíclicas o unidades de heteroarilo) que están conectadas con otro resto, unidad o núcleo de la molécula por medio de una unidad de alquileo C₁-C₆. Ejemplos no limitativos de unidades de hidrocarbilo cíclico enlazadas incluyen bencilo C₁-(C₆) que tiene la fórmula:



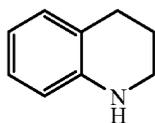
- 15 en donde R^a es opcionalmente una o más sustituciones seleccionadas independientemente para hidrógeno. Otros ejemplos incluyen otras unidades de arilo, entre otras, (2-hidroxifenil)hexilo C₆-(C₆); naftalen-2-ilmetilo C₁-(C₁₀), 4-fluorobencilo C₁-(C₆), 2-(3-hidroxi-fenil)etilo C₂-(C₆), así como unidades de alquileo C₃-C₁₀-carbocíclico sustituido y no sustituido, por ejemplo, ciclopropilmetilo C₁-(C₃), ciclopentiletilo C₂-(C₅), ciclohexilmetilo C₁-(C₆). Dentro de esta categoría están incluidas unidades de alquileo C₁-C₁₀-heteroarilo sustituido y no sustituido, por ejemplo, una unidad de 2-picolilo C₁-(C₆) que tiene la fórmula:



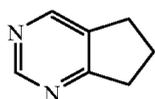
- 20 en donde R^a es el mismo que se ha definido anteriormente. Además, las unidades de hidrocarbilo cíclico enlazadas a C₁-C₁₂ incluyen, unidades de alquileo C₁-C₁₀-heterocíclico y unidades de alquileo-heteroarilo, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, aziridinilmetilo C₁-(C₂) y oxazol-2-ilmetilo C₁-(C₃).

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

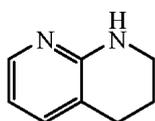
- 25 Para los fines de la presente divulgación, y para proporcionar coherencia en definir la presente divulgación, las unidades de anillos condensados, así como los anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y similares, que comprenden un único heteroátomo se caracterizarán y denominarán en la presente memoria como englobadas en la familia cíclica correspondiente al anillo que contiene heteroátomos, aunque los expertos pueden tener caracterizaciones alternativas. Por ejemplo, la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina que tiene la fórmula:



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



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



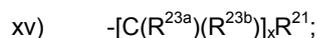
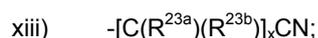
se considera, para los fines de la presente divulgación, una unidad de heteroarilo.

El término "sustituido" se usa a lo largo de toda la memoria descriptiva. El término "sustituido" se aplica a las unidades descritas aquí como "unidad o resto sustituido es una unidad o resto hidrocarbilo, tanto acíclico como cíclico, que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente o varios sustituyentes como se definen en la presente memoria más adelante". Las unidades, cuando sustituyen a los átomos de hidrógeno, son capaces de reemplazar un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno o tres átomos de hidrógeno de un resto hidrocarbilo a la vez. Además, estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, un nuevo resto o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere un reemplazo de un único átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes incluye epoxi y similares. Un reemplazo de tres hidrógenos incluye ciano y similares. El término sustituido se utiliza a lo largo de la presente memoria descriptiva para indicar que un resto hidrocarbilo, entre otros, anillo aromático, cadena de alquilo, puede tener uno o más de los átomos de hidrógeno reemplazados con un sustituyente. Cuando un resto se describe como "sustituido", cualquier número de átomos de hidrógeno puede estar reemplazado. 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 sustituido", 3-guanidinopropilo es una "unidad de alquilo C₃ lineal sustituido" y 2-carboxipiridinilo es una "unidad de heteroarilo sustituido".

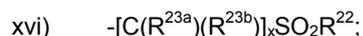
Los siguientes son ejemplos no limitativos de unidades que pueden sustituir a los átomos de hidrógeno sobre una unidad carbocíclica, de arilo, heterocíclica o de heteroarilo:

- 20 i) alquilo lineal C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ o cíclico C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido; 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-metilciclopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄), pentilo (C₅), ciclopentilo (C₅), hexilo (C₆) y ciclohexilo (C₆) y similares;
- 25 ii) alqueno lineal C₂-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ o cíclico C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido; 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;
- 30 iii) alquino lineal C₂-C₁₂ o ramificado C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido; 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 no sustituido; por ejemplo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 3,5-dinitrofenilo, 8-hidroxinaft-1-ilo, 6-sulfonilnaft-2-ilo y similares;
- 35 v) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; por ejemplo, como se define adicionalmente en la presente memoria;
- vi) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; por ejemplo, como se define adicionalmente en la presente memoria;
- vii) halógeno; por ejemplo, fluoro, cloro, bromo y yodo;
- 40 viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;
R¹⁰ se selecciona de:
- a) -H;
- b) alquilo lineal C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ o cíclico C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido;
- c) arilo C₆ o C₁₀ o alquilenarilo, sustituido o no sustituido;
- 45 d) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;
- e) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;
- ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$;
R^{11a} y R^{11b} se seleccionan cada uno independientemente de:
- a) -H;

- b) $-OR^{12}$;
 R^{12} es hidrógeno o alquilo lineal C₁-C₄;
- c) alquilo lineal C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ o cíclico C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido;
- d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
- 5 e) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;
- f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o
- g) R^{11a} y R^{11b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- 10 x) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x C(O)R^{13}$;
 R^{13} es:
- a) alquilo lineal C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ o cíclico C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido;
- b) $-OR^{14}$;
 R^{14} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o no sustituido, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;
- 15 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 no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{15a} y R^{15b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- 20 xi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x OC(O)R^{16}$;
 R^{16} es:
- 25 a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;
- 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 no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{17a} y R^{17b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- 30 xii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x NR^{18}C(O)R^{19}$;
 R^{18} es:
- 35 a) -H; o
- b) alquilo C₁-C₄ lineal, C₃-C₄ ramificado o C₃-C₄ cíclico, sustituido o no sustituido;
- R^{19} es:
- a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;
- 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 no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{20a} y R^{20b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- 40



5 R^{21} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cíclico, sustituido con de 1 a 21 átomos de halógeno seleccionados entre -F, -Cl, -Br o -I;



R^{22} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o $\text{C}_3\text{-C}_4$ ramificado, sustituido o no sustituido; arilo C_6 , C_{10} o C_{14} sustituido o no sustituido; alquilenarilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$; heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o no sustituido; o heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o no sustituido;

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

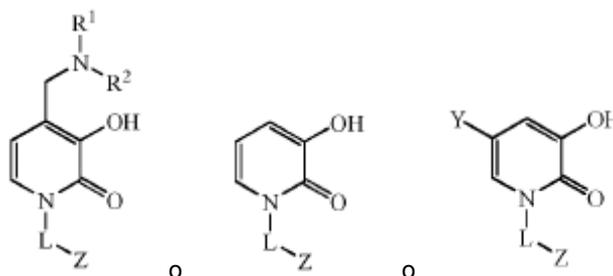
el índice x es un número entero de 0 a 5.

15 Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen todas las formas de sales, por ejemplo, sales tanto de grupos básicos, entre otros, aminas, así como sales de grupos ácidos, entre otros, ácidos carboxílicos. Los siguientes son ejemplos no limitativos de aniones que pueden formar sales con grupos básicos: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato y similares. Los siguientes son ejemplos no limitativos de cationes que pueden formar sales de grupos ácidos: sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto y similares.

20 Para los fines de la presente divulgación, los términos “compuesto”, “análogo” y “composición de materia” significan lo mismo e incluyen todas las formas enantioméricas, formas diaestereoisoméricas, sales y similares, y los términos “compuesto”, “análogo” y “composición de materia”.

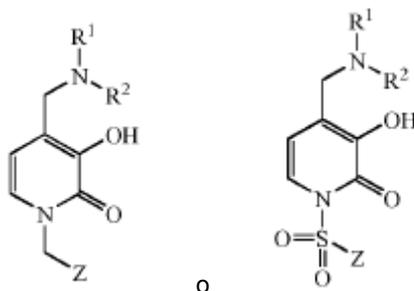
Inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa

Los compuestos descritos tienen las siguientes fórmulas:



25 en donde L se selecciona entre CH_2 o SO_2 , proporcionando de este modo N-bencil sustituido o N-sulfonil sustituido aril-3-hidroxipiridin-2-(1H)-onas. Y, R^1 y R^2 se definen adicionalmente en la presente memoria más adelante.

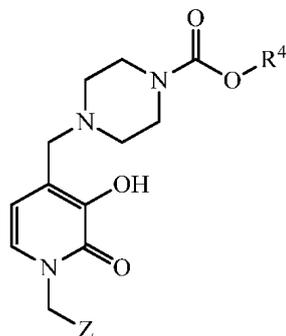
Se describen en la presente memoria N-bencil sustituido o N-sulfonil sustituido aril-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-(1H)-onas que son inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa que tienen la fórmula:



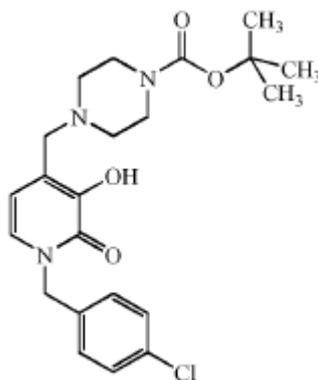
30 en donde R^1 y R^2 se definen adicionalmente en la presente memoria más adelante.

Piperazin-1-carboxilatos de alquilo

Una categoría de estos compuestos se refiere a 4-[[1-(cloro- o fluoro-sustituído)-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:

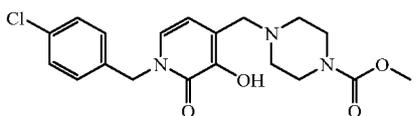


- 5 en donde Z es un grupo fenilo que está sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno que se seleccionan entre cloro y fluoro, y R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo de piperazina que está sustituido con una unidad de alquilcarboxi en donde R⁴ se selecciona entre alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄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

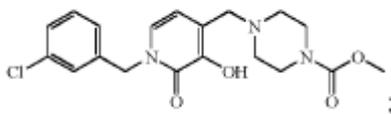


- 10 Un aspecto de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los que R⁴ es *tert*-butilo (C₄). Otro aspecto de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los que R⁴ es metilo (C₁). Un aspecto más de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los que R⁴ es etilo (C₂). Todavía otro aspecto de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los que R⁴ se selecciona de *n*-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), *n*-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄) e *iso*-butilo (C₄). R⁴ no es hidrógeno, por lo tanto, una unidad de carboxilato que tiene la fórmula: -CO₂H se excluye expresamente de esta categoría, pero se puede incluir en otras categorías como se describe en la presente memoria más adelante.
- 15 Z es fenilo sustituido con 1 a 5 halógenos seleccionados de flúor y cloro. Un aspecto de las unidades Z se refiere a compuestos en los que Z es 4-clorofenilo. Otro aspecto de las unidades Z se refiere a compuestos en los que Z se selecciona de 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, o 4-fluorofenilo. Un aspecto adicional de las unidades Z se refiere a compuestos en los que Z se selecciona 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.
- 20 Los siguientes son ejemplos no limitativos de compuestos según esta categoría:

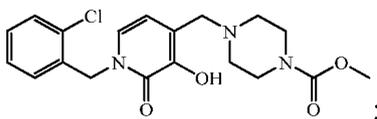
4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



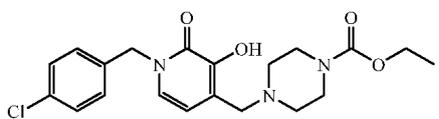
- 25 4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



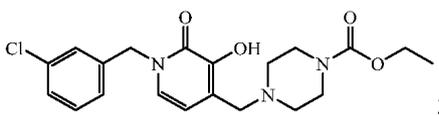
4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



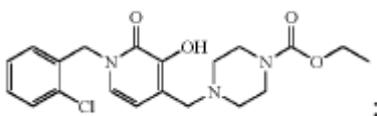
5 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



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

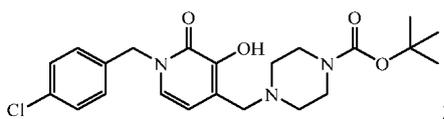


4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:

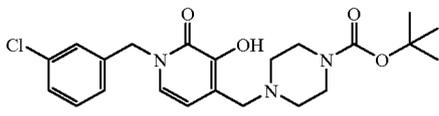


10

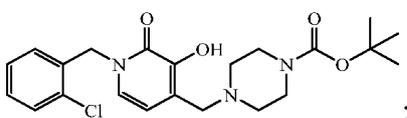
4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:



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

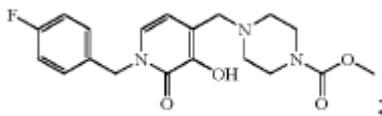


4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

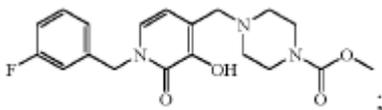


20

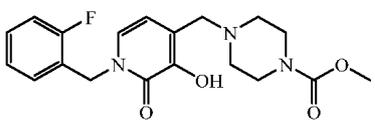
4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



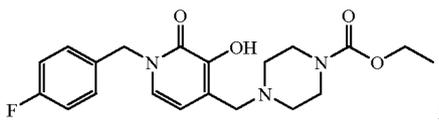
4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



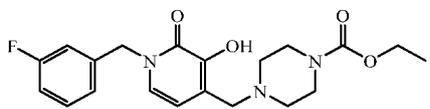
5 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



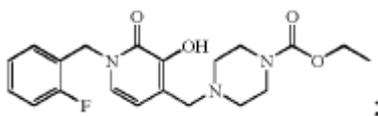
4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



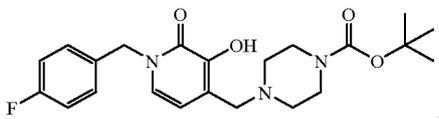
10 4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



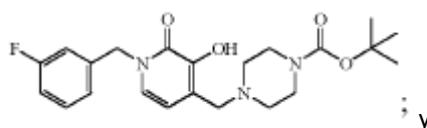
4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



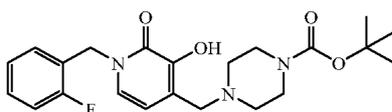
15 4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:



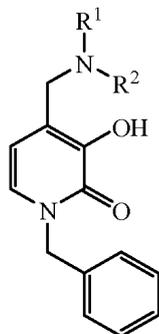
4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:



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

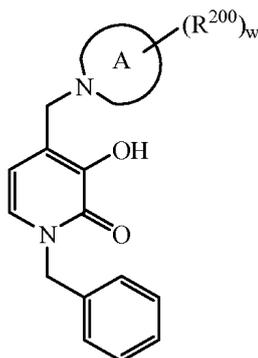


Otra categoría de compuestos se refiere a N-bencil no sustituido-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-(1H)-onas, en donde Z es un grupo fenilo no sustituido, que tiene la fórmula:



5 en donde R¹ y R² se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido.

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



10 en donde R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o no sustituido representado por el anillo A 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. El índice w es un número entero de 0 a 40. Ejemplos no limitativos de anillos incluyen diazirinilo (C₁), 1,2,3,4-tetrazolilo (C₁), aziridinilo (C₂), urazolilo (C₂), [1,2,3]triazolilo (C₂), [1,2,4]triazolilo (C₂), azetidino (C₃), pirazolidinilo (C₃), imidazolidinilo (C₃), oxazolidinilo (C₃), isoxazolinilo (C₃), isoxazolilo (C₃), tiazolidinilo (C₃), isotiazolilo (C₃), isotiazolinilo (C₃), oxatiazolidinonilo (C₃), oxazolidinonilo (C₃), hidantoinilo (C₃), 1H-imidazolilo (C₃), pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅), 7H-purinilo (C₅), 9H-purinilo (C₅), 6-amino-9H-purinilo (C₅), 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepinilo (C₆), 5H-pirrol[3,2-d]pirimidinilo (C₆), 7H-pirrol[2,3-d]pirimidinilo (C₆) y 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (C₉).

Cada unidad R²⁰⁰ se selecciona independientemente de:

- 20 i) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido; por ejemplo, metilo (C₁), (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), etilo (C₂), hidroximetil 1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxi-etilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), 3-carboxipropilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 2-metil-ciclopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄), pentilo (C₅), ciclopentilo (C₅), hexilo (C₆) y ciclohexilo (C₆) y similares;
- 25 ii) alqueno C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido; por ejemplo, etenilo (C₂), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄), 4-hidroxi-buten-1-ilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentenilo (C₅), ciclopentadienilo (C₅), ciclohexenilo (C₆), 7-hidroxi-7-metil-oct-4-en-2-ilo (C₉) y 7-hidroxi-7-metil-oct-3,5-dien-2-ilo (C₉) y similares;
- 30 iii) alquino C₁-C₁₂ lineal o C₃-C₁₂ ramificado, sustituido o no sustituido; por ejemplo, etinilo (C₂), prop-2-ino (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); 5-hidroxi-5-metilhex-3-ino (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-ino (C₉) y similares;

- iv) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo (C₆), naftilen-1-ilo (C₁₀), naftilen-2-ilo (C₁₀), 4-fluorofenilo (C₆), 2-hidroxifenilo (C₆), 3-metilfenilo (C₆), 2-amino-4-fluorofenilo (C₆), 2-(N,N-dietilamino)fenilo (C₆), 2-cianofenilo (C₆), 2,6-di-*tert*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C₁₀) y 6-ciano-naftilen-1-ilo (C₁₀).
- 5 v) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; por ejemplo, diazirinilo (C₁), aziridinilo (C₂), urazolilo (C₂), azetidino (C₃), pirazolidinilo (C₃), imidazolidinilo (C₃), oxazolidinilo (C₃), isoxazolinilo (C₃), isoxazolilo (C₃), tiazolidinilo (C₃), isotiazolilo (C₃), isotiazolinilo (C₃), oxatiazolidinonilo (C₃), oxazolidinonilo (C₃), hidantoinilo (C₃), tetrahidrofuranilo (C₄), pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), dihidropirano (C₅), tetrahidropirano (C₅), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅), y similares;
- 10 vi) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazolilo (C₁), [1,2,3]triazolilo (C₂), [1,2,4]triazolilo (C₂), triazinilo (C₃), tiazolilo (C₃), 1H-imidazolilo (C₃), oxazolilo (C₃), furanilo (C₄), tiofenilo (C₄), pirimidinilo (C₄), piridinilo (C₅), y similares.
- vii) halógeno; por ejemplo, -F, -Cl, -Br o -I;
- viii) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})_y\text{OR}^{24}$;
- 15 R²⁴ se selecciona de:
- a) -H;
- b) alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;
- c) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido o alquilenarilo C₇ o C₁₀; por ejemplo, fenilo o bencilo
- d) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;
- 20 e) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;
- por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- ix) $-\text{C}(\text{R}^{37\text{a}})(\text{R}^{37\text{b}})_y\text{N}(\text{R}^{25\text{a}})(\text{R}^{25\text{b}})$;
- R^{25a} y R^{25b} se seleccionan cada uno independientemente de:
- 25 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 no sustituido;
- d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
- 30 e) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;
- f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o
- g) R^{25a} y R^{25b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- 35 por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHOH, -NHOCCH₃, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃) y similares;
- 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 no sustituido;
- 40 b) -OR²⁸;
- R²⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o no sustituido, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;

- c) $N(R^{29a})(R^{29b})$;
 R^{29a} y R^{29b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{29a} y R^{29b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
 por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₂CH₃ y similares;
- 5
- xi) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yOC(O)R^{30}$;
 R^{30} es:
 a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
 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 no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{31a} y R^{31b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre 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;
- 10
- 15
- xii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yNR^{32}C(O)R^{33}$;
 R^{32} es:
 a) -H; o
 b) alquilo C₁-C₄ lineal, C₃-C₄ ramificado o C₃-C₄ cíclico, sustituido o no sustituido;
 R^{33} es:
 a) alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;
 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 no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{34a} y R^{34b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
 por ejemplo, -NHC(O)CH₃, -CH₂NHC(O)CH₃, -NHC(O)NH₂, -CH₂NHC(O)NH₂, -NHC(O)NHCH₃, -CH₂NHC(O)NHCH₃, -OC(O)N(CH₃)₂, -CH₂NHC(O)N(CH₃)₂ y similares;
- 20
- 25
- 30
- 35
- xiii) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yCN$; por ejemplo; -CN, -CH₂CN y -CH₂CH₂CN;
 xiv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yNO_2$; por ejemplo; -NO₂, -CH₂NO₂ y -CH₂CH₂NO₂;
 xv) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_yR^{35}$; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃ o -CBr₃;
 R^{35} es alquilo C₁-C₁₀ lineal, C₃-C₁₀ ramificado o C₃-C₁₀ cíclico, sustituido con 1 a 21 átomos de halógeno seleccionados de -F, -Cl, -Br o -I;
- 40
- xvi) $-[C(R^{37a})(R^{37b})]_ySO_2R^{36}$;
 R^{36} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado, sustituido o no sustituido; arilo C₆, C₁₀ o C₁₄ sustituido o no sustituido; alquilenarilo C₇-C₁₅; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; o heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;
 por ejemplo, -SO₂H, -CH₂SO₂H, -SO₂CH₃, -CH₂SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅ y -CH₂SO₂C₆H₅; y

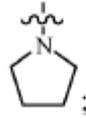
xv) dos átomos de hidrógeno sobre un átomo de carbono del anillo pueden estar sustituidos para formar una unidad de =O, =S o =NH;

R^{37a} y R^{37b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; y

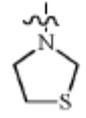
el índice y es un número entero de 0 a 5.

5 Una primera realización de este aspecto se refiere a compuestos en los que R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo heterocíclico C_1-C_4 sustituido o no sustituido o un anillo de heteroarilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido de 5 miembros, cuyos ejemplos no limitativos incluyen un anillo seleccionado de:

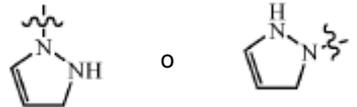
i)



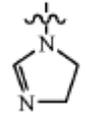
ii)



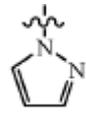
ii)



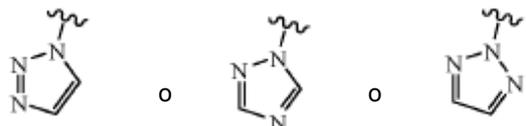
iii)



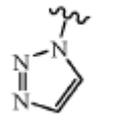
iv)



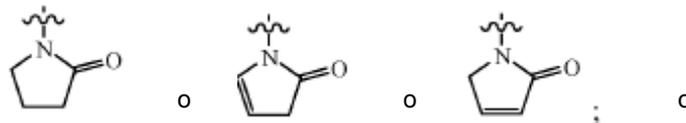
v)



vi)



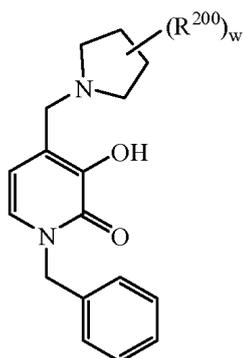
vii)



viii)



10 Una primera iteración de esta realización se refiere a los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa que tienen la fórmula:



R^{200} representa de 0 a 2 sustituciones para un hidrógeno del anillo, en donde las sustituciones de hidrógeno se seleccionan independientemente de:

- 5
- 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;

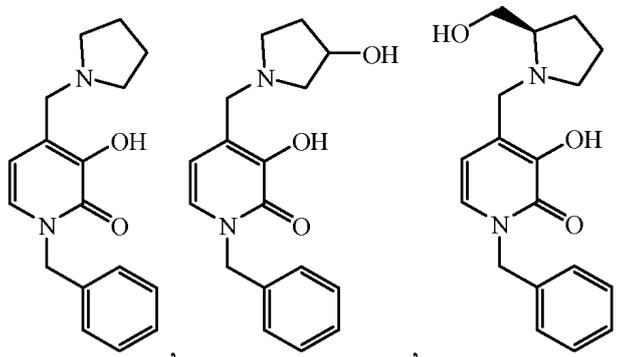
10

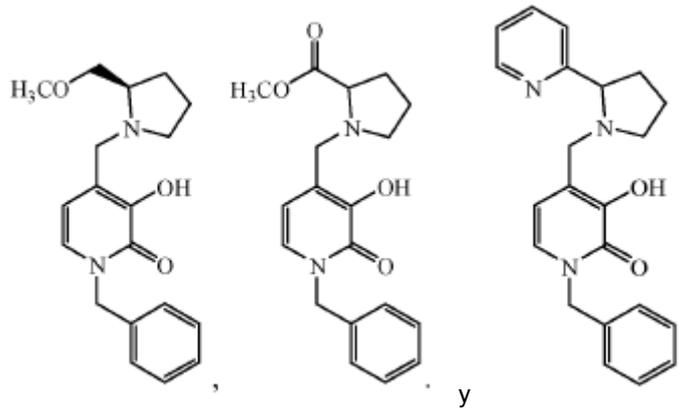
 - vii) carboxi, metilcarboxi; o etilcarboxi;
 - viii) formilo, acetilo, o propionilo;
 - ix) amido, metilamido, o dimetilamido;
 - x) halógeno;
 - xi) heterocíclico; o

15

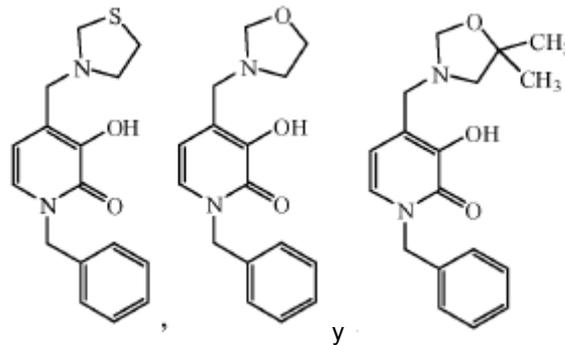
 - xii) heteroarilo.

Los ejemplos no limitativos de esta iteración incluyen inhibidores de HIF-1 α prolin-hidroxilasa que tienen la fórmula:



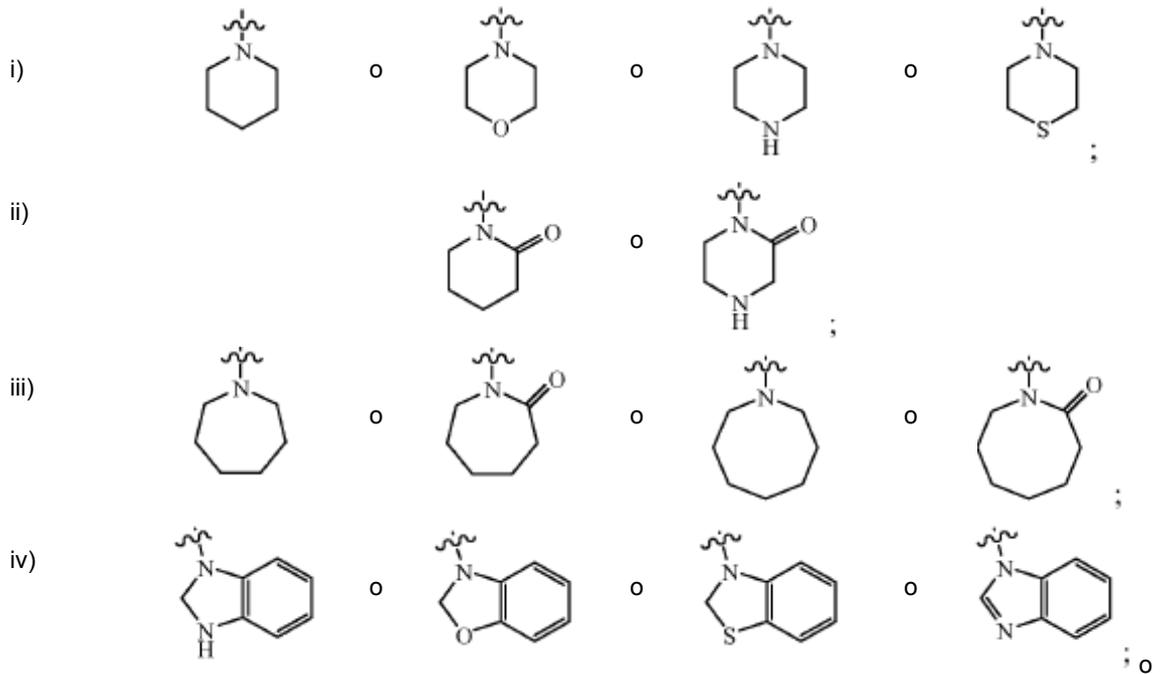


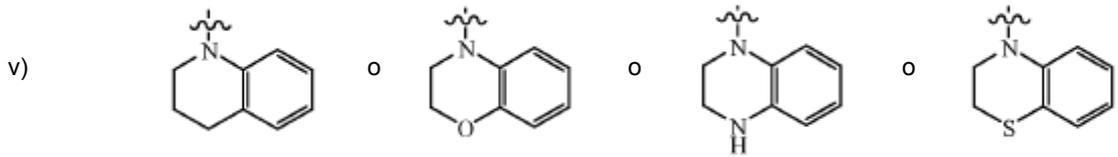
Otra iteración de esta realización se refiere a inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa en donde R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o no sustituido de 5 miembros que tiene más de un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitativos incluyen:



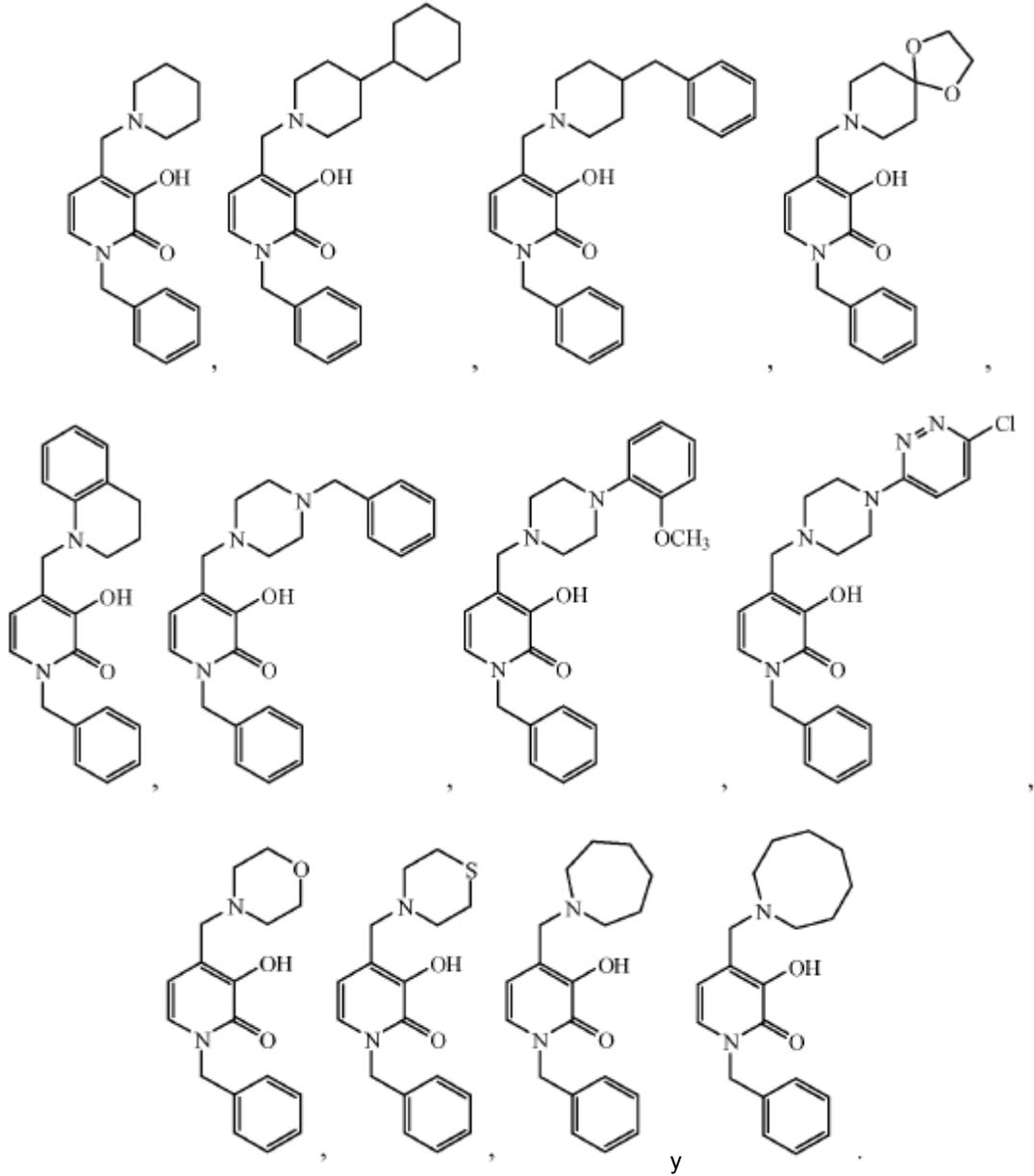
5

Otra realización de este aspecto se refiere a inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa en donde R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₄-C₁₁ sustituido o no sustituido o anillo de heteroarilo C₄-C₁₁ sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitativos se seleccionan de:

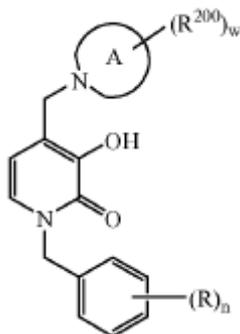




Ejemplos no limitativos de esta realización incluyen:



5 Otra categoría de compuestos tiene la fórmula:



en donde R^{200} y el índice w son como se han definido antes en la presente memoria. R representa de 0 a 5 sustituciones de hidrógeno, en donde cada R se selecciona independientemente de:

- 5 i) alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; 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-metilciclopropilo (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 no sustituido; 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-hidroxi-buten-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 no sustituido; por ejemplo, etinilo (C_2), prop-2-ino (también propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C_7); 5-hidroxi-5-metilhex-3-ino (C_7), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-ino (C_9) y similares;
- 20 iv) arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido; 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) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; 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), tiazolilo (C_3), isotiazolinilo (C_3), oxatiazolidinonilo (C_3), oxazolidinonilo (C_3), hidantoinilo (C_3), tetrahidrofuranilo (C_4), pirrolidinilo (C_4), morfolinilo (C_4), piperazinilo (C_4), piperidinilo (C_4), dihidropiranilo (C_5), tetrahidropiranilo (C_5), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C_5), y similares
- vi) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido; 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), 1H-imidazolilo (C_3), oxazolilo (C_3), furanilo (C_4), tiofenilo (C_4), pirimidinilo (C_4), piridinilo (C_5), y similares.
- vii) halógeno; por ejemplo, -F, -Cl, -Br, o -I;
- 30 viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;
 R^{10} se selecciona de:
- a) -H;
- b) alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- c) arilo C_6 o C_{10} o alquilarilo sustituido o no sustituido;
- 35 d) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido;
- e) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido;
- 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 seleccionan cada uno independientemente de:

- a) -H;
- b) -OR¹²;
R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal;
- 5 c) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
- e) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;
- f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o
- 10 g) R^{11a} y R^{11b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHOH, -NHOCCH₃, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃) y similares;
- x) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xC(O)R¹³;
- 15 R¹³ es:
- a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- b) -OR¹⁴;
R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o no sustituido, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;
- 20 c) -N(R^{15a})(R^{15b});
R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{15a} y R^{15b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- 25 por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₂CH₃ y similares;
- xi) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOC(O)R¹⁶;
- 30 R¹⁶ es:
- a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- b) -N(R^{17a})(R^{17b});
R^{17a} y R^{17b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{17a} y R^{17b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- 35 xii) -[C(R^{23a})(R^{23b})]_xNR¹⁸C(O)R¹⁹;
- R¹⁸ es:
- 40 a) -H; o
- b) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- R¹⁹ es:
- a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;

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 no sustituido; arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido; heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido; o R^{20a} y R^{20b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$ y similares;

xiii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x CN$; 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 1 a 21 átomos de halógeno seleccionados entre $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$;

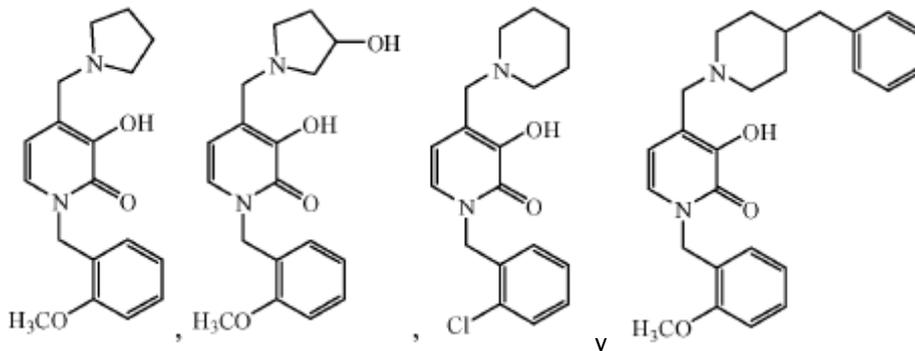
xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x SO_2 R^{22}$;

R^{22} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_4 lineal o ramificado sustituido o no sustituido; arilo C_6 , C_{10} o C_{14} sustituido o no sustituido; alquilenarilo C_7 - C_{15} ; heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; o heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido; por ejemplo, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, y $-CH_2SO_2C_6H_5$;

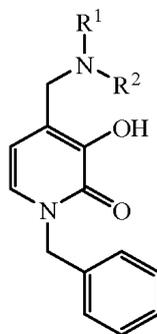
R^{23a} y R^{23b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 ; y

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

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



Una categoría adicional de compuestos se refiere a N-bencil-4-aminometil-3-hidroxi-piridin-2-(1H)-onas no sustituidas que tienen la fórmula:

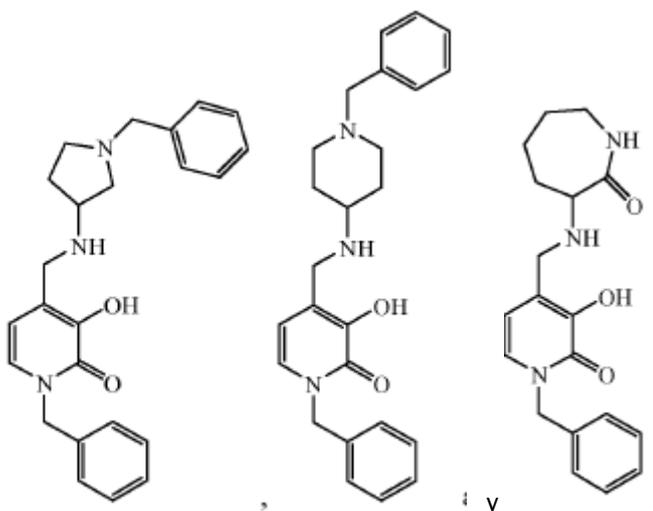


en donde R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de:

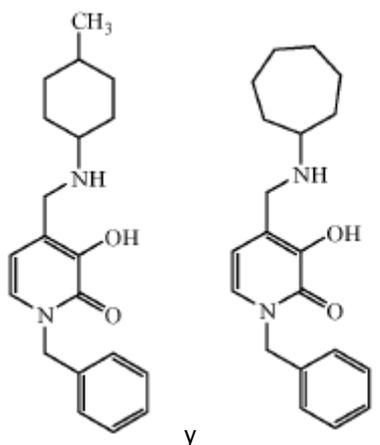
- i) hidrógeno;
- ii) alquilo C_1 - C_{10} lineal, ramificado, o cíclico, sustituido o no sustituido;

- iii) alqueno C₂-C₁₀ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- iv) alqueno C₂-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido;
- v) anillo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
- vi) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; o
- 5 vii) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o no sustituido.

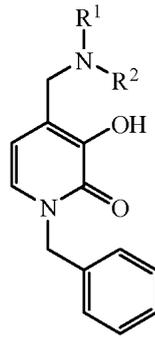
10 El primer aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa en donde R² es hidrógeno y R¹ es heterocíclico C₁-C₉ o heteroarilo C₁-C₉, sustituido o no sustituido. En una primera realización, R¹ es un grupo heterocíclico sustituido, cuyos ejemplos no limitativos incluyen aziridinilo (C₂), azetidino (C₃), pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅), y azepan-2 solamente (caprolactama) (C₆), en donde la unidad de R¹ puede estar unida al átomo de nitrógeno en cualquier posición en el anillo. Además, el anillo heterocíclico C₁-C₉ o el anillo heteroarilo C₁-C₉ pueden estar sustituidos en cualquier posición tanto si es un carbono del anillo como un heteroátomo del anillo, por ejemplo, un nitrógeno del anillo. Los ejemplos no limitativos de esta realización incluyen:



15 En otra realización, R² es hidrógeno y R¹ es cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido en donde el anillo cicloalquilo puede estar sustituido en cualquier posición del anillo. Los ejemplos no limitativos de esta realización incluyen:



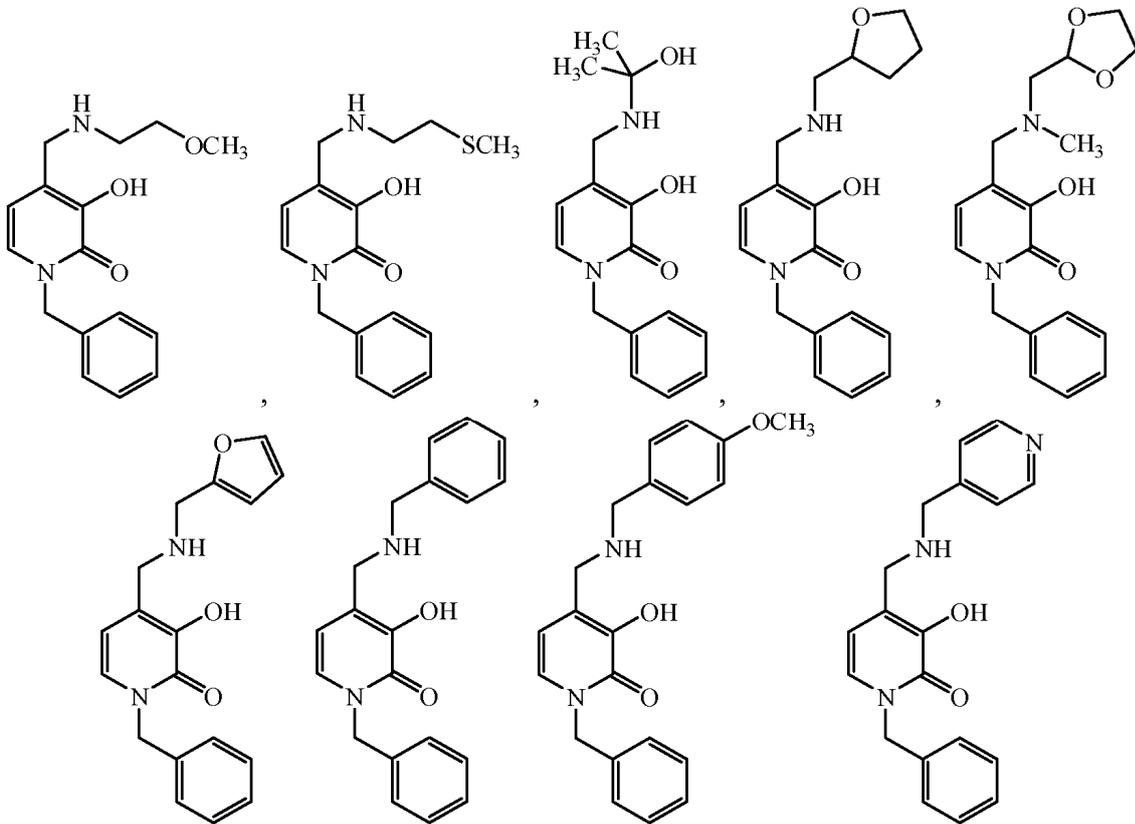
20 Todavía otra categoría de compuestos se refiere a N-bencil-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-(1H)-onas no sustituidas que tienen la fórmula:

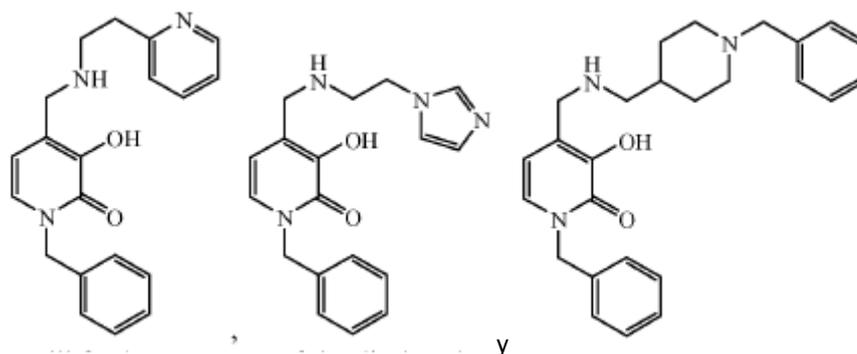


R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, en donde la unidad de alquilo puede estar sustituida con una o más unidades seleccionadas independientemente de:

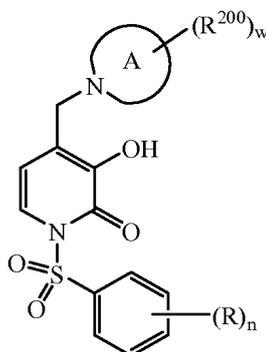
- i) alcoxi C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico;
- 5 ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) ciano;
- v) amino, mono-alquilamino C₁-C₈, di-alquilamino C₁-C₈;
- vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
- 10 vii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
- viii) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; o
- ix) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o no sustituido.

Ejemplos no limitativos de esta categoría incluyen:





Una categoría adicional más de los compuestos descritos tiene la fórmula:



en donde R^{200} y el índice w son los mismos que se han definido anteriormente en la presente memoria. R representa de 0 a 5 sustituciones para el hidrógeno, en donde cada R se selecciona independientemente de:

- i) alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico, sustituido o no sustituido; por ejemplo, metilo (C_1), (1), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_1), aminometilo (C_1), etilo (C_2), hidroximetil 1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxi-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), *tert*-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C_4), pentilo (C_5), ciclopentilo (C_5), hexilo (C_6) y ciclohexilo (C_6) y similares;
- ii) alqueno C_2 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico, sustituido o no sustituido; 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;
- iii) alquino C_2 - C_{12} lineal o C_3 - C_{12} ramificado, sustituido o no sustituido; 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 no sustituido; por ejemplo, fenilo (C_6), naftilen-1-ilo (C_{10}), naftilen-2-ilo (C_{10}), 4-fluorofenilo (C_6), 2-hidroxifenilo (C_6), 3-metilfenilo (C_6), 2-amino-4-fluorofenilo (C_6), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C_6), 2-cianofenilo (C_6), 2,6-di-*tert*-butilfenilo (C_6), 3-metoxifenilo (C_6), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C_{10}) y 6-ciano-naftilen-1-ilo (C_{10}) y similares;
- v) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; por ejemplo, diazirinilo (C_1), aziridinilo (C_2), urazolilo (C_2), azetidino (C_3), pirazolidinilo (C_3), imidazolidinilo (C_3), oxazolidinilo (C_3), isoxazolinilo (C_3), isoxazolilo (C_3), tiazolidinilo (C_3), isotiazolilo (C_3), isotiazolinilo (C_3), oxatiazolidinonilo (C_3), oxazolidinonilo (C_3), hidantoinilo (C_3), tetrahidrofuranilo (C_4), pirrolidinilo (C_4), morfolinilo (C_4), piperazinilo (C_4), piperidinilo (C_4), dihidropirano (C_5), tetrahidropirano (C_5), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C_5), y similares;
- vi) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido; 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), 1H-imidazolilo (C_3), oxazolilo (C_3), furanilo (C_4), tiofenilo (C_4), pirimidinilo (C_4), piridinilo (C_5), y similares;
- vii) halógeno; por ejemplo, -F, -Cl, -Br, o -I;
- viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

R¹⁰ se selecciona de:

- a) -H;
 - b) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;
 - c) arilo C₆ o C₁₀ o alquilenarilo C₇ o C₁₀, sustituido o no sustituido;
 - 5 d) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;
 - e) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;
- por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

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

10 R^{11a} y R^{11b} se selecciona 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 no sustituido;
 - 15 d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
 - e) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;
 - f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o
 - g) R^{11a} y R^{11b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHOH, -NHOCH₃, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃) y similares;

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

R¹³ es:

- 25 a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;
 - b) -OR¹⁴;
- R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o no sustituido, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;
- 30 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 no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{15a} y R^{15b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
- por ejemplo, -COCH₃, -CH₂COCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃, -CH₂COCH₂CH₂CH₃ y similares;

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

R¹⁶ es:

- 40 a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;
- b) $-N(R^{17a})(R^{17b})$;

R^{17a} y R^{17b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido; heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido; o R^{17a} y R^{17b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

5



R^{18} es:

a) -H; o

b) alquilo C_1 - C_4 lineal, C_3 - C_4 ramificado o C_3 - C_4 cíclico, sustituido o no sustituido;

10

R^{19} es:

a) alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico, sustituido o no sustituido;

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

15

R^{20a} y R^{20b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido; heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido; o R^{20a} y R^{20b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

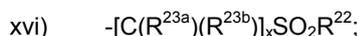
por ejemplo, $-NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)NH_2$, $-CH_2NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-CH_2NHC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)N(CH_3)_2$ y similares;

20



R^{21} es alquilo C_1 - C_{10} lineal, ramificado o cíclico sustituido con 1 a 21 átomos de halógeno seleccionados entre -F, -Cl, -Br o -I;

25



R^{22} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1 - C_4 lineal o C_3 - C_4 ramificado sustituido o no sustituido; arilo C_6 , C_{10} o C_{14} sustituido o no sustituido; alquilarilo C_7 - C_{15} ; heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; o heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido; por ejemplo, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, y $-CH_2SO_2C_6H_5$;

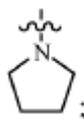
30

R^{23a} y R^{23b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 ; y

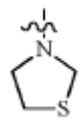
el índice x es un número entero de 0 a 5.

Una realización de un aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa en donde R^1 y R^2 se toman juntos para formar un anillo heterocíclico C_1 - C_4 de 5 miembros sustituido o no sustituido o un anillo heteroarilo C_1 - C_4 sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitativos incluyen un anillo seleccionado de:

i)

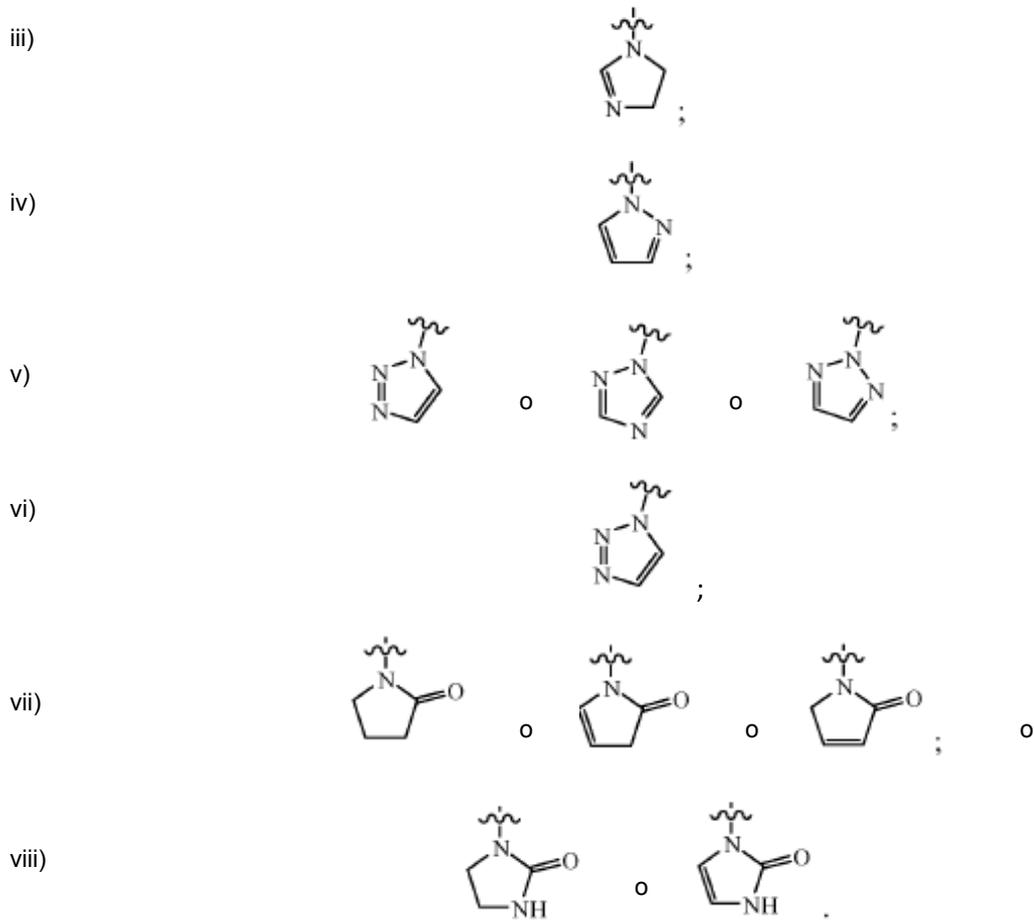


ii)

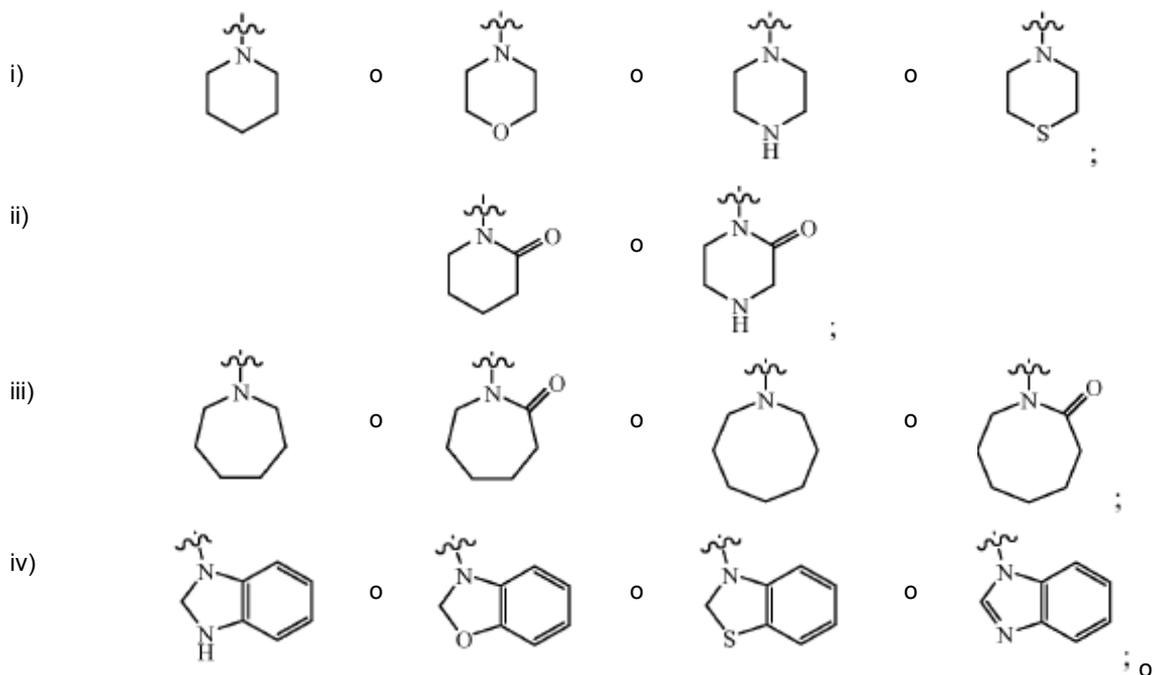


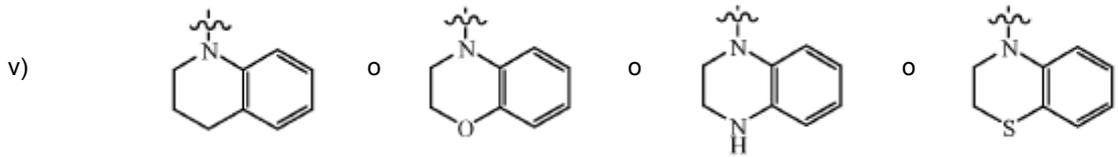
ii)



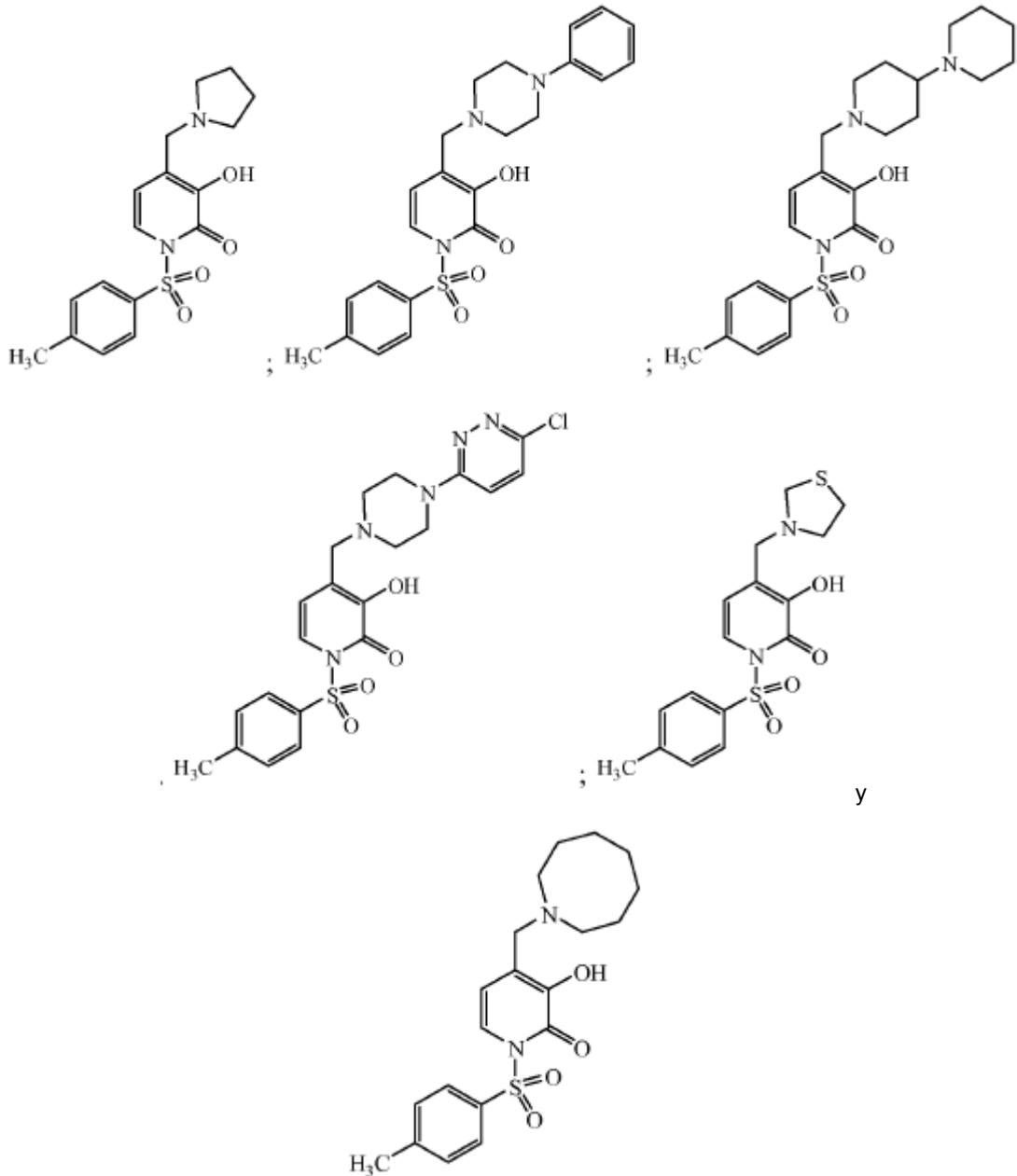


Otro aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa en donde R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₄-C₁₁ sustituido o no sustituido o un anillo de heteroarilo C₄-C₁₁ sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitativos se seleccionan de:



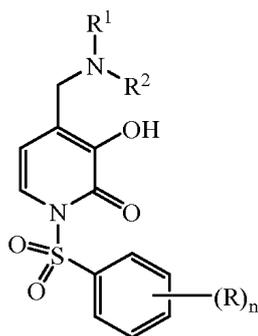


Ejemplos no limitativos de esta categoría incluyen compuestos que tienen la fórmula:



5

Una categoría adicional de los compuestos descritos tiene la fórmula:

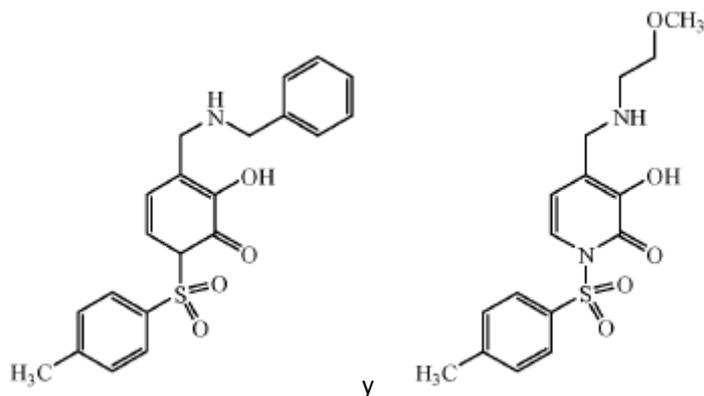


en donde R representa de 1 a 5 sustituciones opcionales para un átomo de hidrógeno del anillo fenilo, R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, en donde la unidad de alquilo puede estar sustituida con una o más unidades seleccionadas independientemente de:

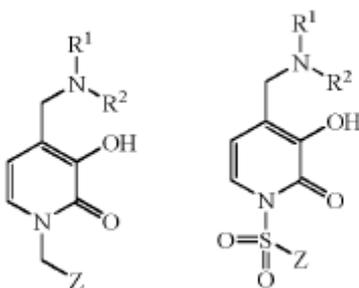
- 5 i) alcoxi C₁-C₈ lineal, C₃-C₈ ramificado o C₃-C₈ cíclico;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) ciano;
- v) amino, mono-alquilamino C₁-C₈, di-alquilamino C₁-C₈;
- 10 vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
- vii) anillo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
- viii) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; o
- ix) heteroanillo C₁-C₉ sustituido o no sustituido.

Ejemplos no limitativos de esta categoría incluyen:

15



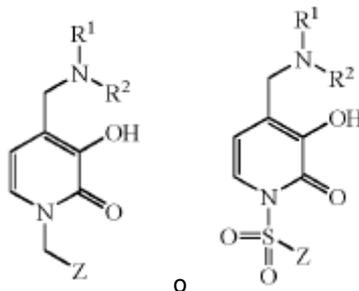
Todavía otra categoría adicional de los inhibidores de HIF-1 α prolin-hidroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



o

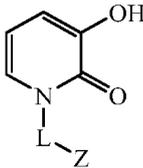
en donde R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar un anillo de piperazina sustituido o no sustituido, las sustituciones en el anillo son como se han definido para R^{200} anteriormente en la presente memoria.

Todavía otra categoría adicional de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos tienen la fórmula:

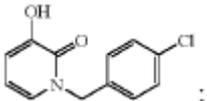


- 5 en donde R^1 y R^2 se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos en donde los anillos formados excluyen un anillo de piperazina.

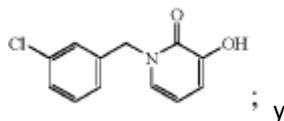
También se describen aquí las N-bencil sustituido o N-sulfonyl sustituido-aril-3-hidroxipiridin-2-(1H)-onas que tienen la fórmula:

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

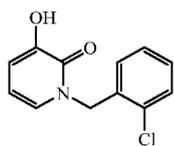
1-(4-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula:

- 15  ;

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



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



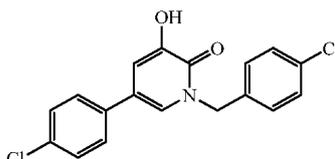
- 20 También se describen aquí las N-bencil sustituido o N-sulfonyl sustituido-aril-5-hidroxipiridin-3-(1H)-onas que tienen la fórmula:



en donde Y es fenilo sustituido o no sustituido, Z y L son los mismos que se han definido anteriormente en la presente memoria.

- 5 Un aspecto de Y se refiere a un grupo fenilo que está sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, por ejemplo, Y se selecciona 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 selecciona 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.

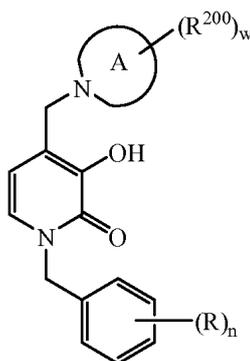
Un ejemplo no limitativo de compuestos según esta categoría incluye 1-(4-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula:



- 10 Otros ejemplos no limitativos incluyen:

- 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;
 15 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;
 1-(2-fluorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 20 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;
 1-(3-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 25 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;
 1-(2-clorobencil)-5-(3 fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 30 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;
 1-(4-clorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 35 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-hidroxi piridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxi piridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi piridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxi piridin-2(1H)-ona;
 5 1-(3-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxi piridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi piridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxi piridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxi piridin-2(1H)-ona; y
 1-(4-fluorobencil)-5-(3-fluorofenil)-3-hidroxi piridin-2(1H)-ona.
- 10 Los compuestos descritos se organizan en varias categorías con el fin estrictamente no limitativo de describir alternativas para estrategias sintéticas para la preparación de subgéneros de compuestos dentro del alcance de los compuestos descritos que no están expresamente ejemplificados en la presente memoria. Esta organización mental en categorías no implica nada con respecto al aumento o disminución de la eficacia biológica con respecto a cualquiera de los compuestos o composiciones de materia descritos en la presente memoria.
- 15 La categoría I de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



- en donde A es un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos, R^{200} representa de 0 a 40 sustituciones para el hidrógeno, R representa de 1 a 5 sustituciones para el hidrógeno como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y el índice n es de 1 a 5.
- 20 La Tabla I proporciona ejemplos representativos de compuestos según esta categoría.

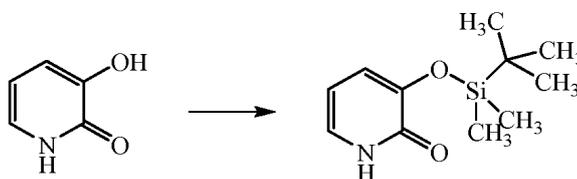
TABLA I

Nº	R	Anillo A
A1	3-metoxi	pirrolidin-1-ilo
A2	3-metoxi	3-hidroxi pirrolidin-1-ilo
A3	3-metoxi	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo
A4	3-metoxi	2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo
A5	3-metoxi	2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo
A6	3-metoxi	tiazolidin-3-ilo
A7	3-metoxi	1H-imidazol-1-ilo
A8	3-metoxi	piperidin-1-ilo
A9	3-metoxi	4-bencilpiperidin-1-ilo
A10	3-metoxi	1,4'-bipiperidinil-1'-ilo
A11	3-metoxi	piperazin-1-ilo
A12	3-metoxi	4-bencilpiperazin-1-ilo
A13	3-metoxi	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetilo
A14	3-metoxi	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilo

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

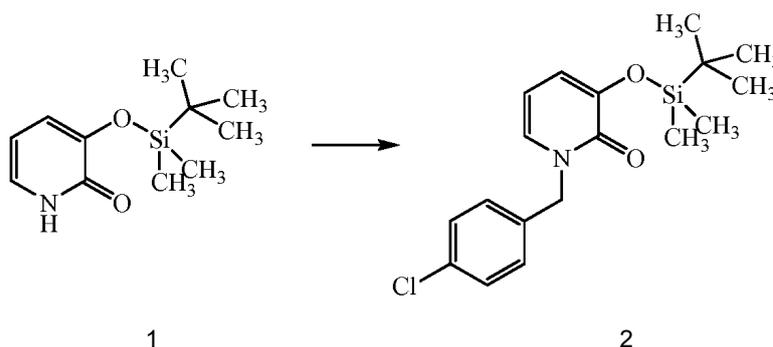
Los compuestos descritos de esta categoría se pueden preparar por el procedimiento indicado aquí a continuación en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1.

Esquema I

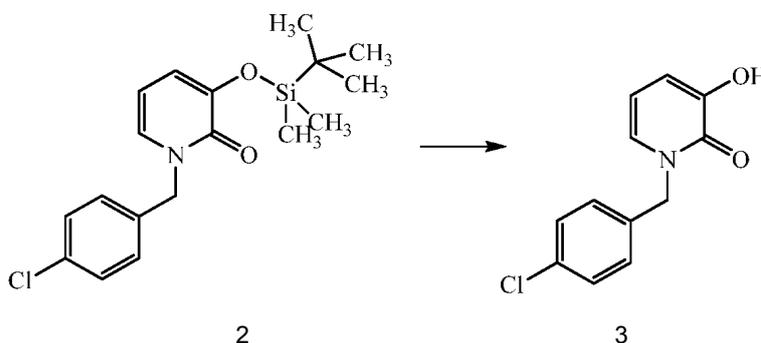


1

Reactivos y condiciones: (a) TBDMSCl, imidazol, DMF: temperatura ambiente, 30 min.

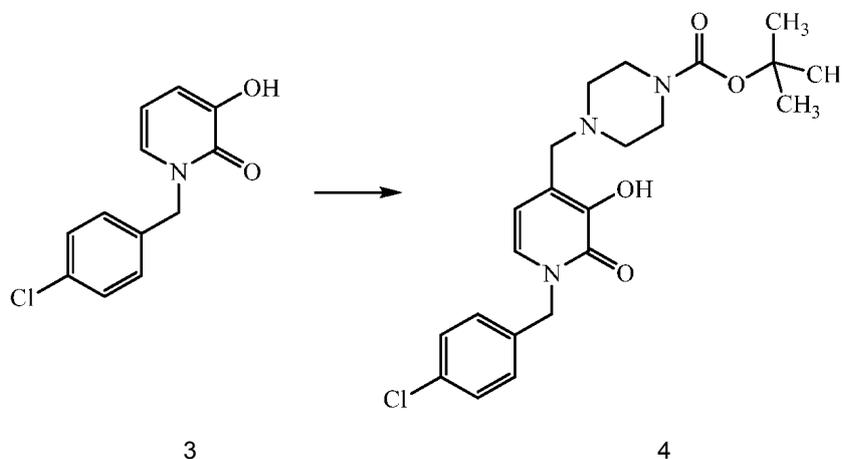


Reactivos y condiciones: (b) cloruro de (4-cloro)encilo, Cs₂CO₃, THF; temperatura ambiente.



5

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



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

EJEMPLO 1

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

Preparación de 3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-1H-piridin-2(1H)-ona (1): Se suspendieron 3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (15 g, 135 mmol) e imidazol (23 g, 338 mmol) en dimetilformamida (200 mL) en atmósfera inerte. Se añade una solución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (20,5 g, 136 mmol) en dimetilformamida (200 mL) gota a gota a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se dejó la reacción en agitación durante la noche. La solución resultante se vertió entonces sobre agua (300 mL) y se extrajo la mezcla con *tert*-butil metil éter (3 x 500 mL). La capa orgánica reunida se lavó con agua (300 mL), salmuera (300 mL) y después se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto bruto se cristalizó en heptano para dar 16,3 g (53 % de rendimiento) del producto deseado. ¹H NMR (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).

15

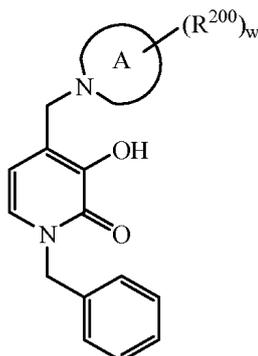
20

Preparación de 3-(*tert*-butildimetilsilanilo)-1-(3-clorobencil)-1H-piridin-2-ona (2): A 0 °C en una atmósfera inerte, se añadió una solución de cloruro de 4-clorobencilo (4,44 mmol) en THF (10 mL) gota a gota a una solución de 3-(*tert*-butildimetilsilanilo)-1H-piridin-2-ona, 1, (1 g, 4,44 mmol) y CsCO₃ (2,17 g, 6,66 mmol) en THF (10 mL). Se dejó calentar la solución de reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche. La solución resultante se diluyó con agua (40 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La capa orgánica reunida se lavó con salmuera (30 mL), después se secó sobre Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y el producto bruto se purifica sobre sílice (EtOAc:heptano 4:1) para obtener el producto deseado como un sólido blanco.

Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (3): A una solución de 3-(*tert*-butildimetilsilanilo)-1-(3-clorobencil)-1H-piridin-2-ona, 2, (2,36 g, 10 mmol) en EtOAc (25 mL) se añade HCl 5 M (25 mL) con agitación vigorosa a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó por TLC hasta desaparición del material de partida y se completó en 30 minutos. La capa orgánica se decantó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto bruto se recristalizó en diclorometano. El rendimiento fue casi cuantitativo. ¹H NMR (360 MHz, DMSO-d₆) 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, br. s).

Preparación de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4): Se disolvieron piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (97,6 mmol), formaldehído (8 mL de una solución al 37 %, 97,6 mmol) y ácido acético (8 mL) en etanol (350 mL) y se agitó la solución durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 1-(4-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona, 3, (48,8 mmol) en etanol (350 mL) gota a gota durante 30 minutos. Después de 3 días de agitación, se añadió formaldehído (3 mL) y se calentó la reacción a 50 °C tras lo cual se concentró la solución de reacción a presión reducida hasta aproximadamente 500 mL. El producto deseado se obtiene por cristalización en etanol. ¹H NMR (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).

La categoría II de los inhibidores de prolil-hidroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



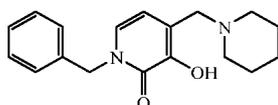
en donde A es un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos, y R²⁰⁰ representa de 0 a 40 sustituciones de hidrógeno. La Tabla II proporciona ejemplos representativos de compuestos según esta categoría.

TABLA II

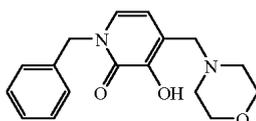
Nº	Anillo A
B1	pirrolidin-1-ilo
B2	3-hidroxipirrolidin-1-ilo
B3	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo
B4	2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo
B5	2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo
B6	tiazolidin-3-ilo
B7	1H-imidazol-1-ilo
B8	piperidin-1-ilo
B9	4-bencilpiperidin-1-ilo
B10	1,4'-bipiperidinil-1'-ilo
B11	piperazin-1-ilo
B12	4-bencilpiperazin-1-ilo

Nº	Anillo A
B13	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetilo
B14	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilo
B15	1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo
B16	morfolin-4-ilo
B17	tiomorfolin-4-ilo
B18	azepan-1-ilo
B19	azocan-1-ilo
B20	3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo

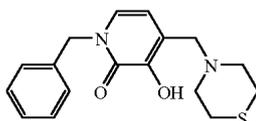
Los compuestos según la Categoría II se pueden preparar según el procedimiento indicado en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1. Los siguientes son ejemplos adicionales de inhibidores según la Categoría II.



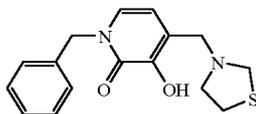
- 5 1-Bencil-3-hidroxi-4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,81 (m, 6H), 3,07 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, CD_3OD) δ 85,5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21,3, 22,7, 51,8, 52,5, 53,1, 106,4, 117,4, 127,7, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 147,4, 158,0; ES MS(M+1) 299,12; HRMS Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 298,38. Encontrado (M+1) 299,17.



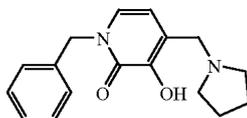
- 10 1-Bencil-3-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,25 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO) δ 88,5; ^{13}C NMR (300 MHz, DMSO) δ 51,6, 51,8, 53,4, 63,5, 107,9, 119,1, 127,8, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 147,5, 158,3; ES MS (M+1) 301,12; HRMS Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 300,35.



- 15 1-Bencil-3-hidroxi-4-(tiomorfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (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); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO) δ 88,4; ^{13}C NMR (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 MS (M+1) 317,14; HRMS Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 316,42. Encontrado: (M+1) 317,13.

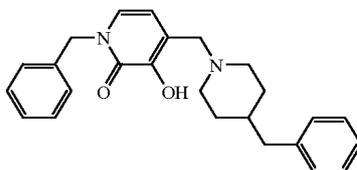


- 20 1-Bencil-3-hidroxi-4-(tiazolidin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,09 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 10,48 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO) δ 87,9; ^{13}C NMR (75 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 MS (M+1) 303,08; Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}$, C, 51,92; H, 4,60; N, 6,73; S, 7,70. Encontrado: C, 51,67; H, 4,48; N, 6,69; S, 7,65.

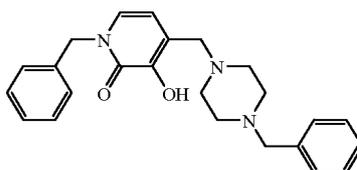


- 25 1-Bencil-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,96 (s, 4H), 3,16 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,7; ^{13}C

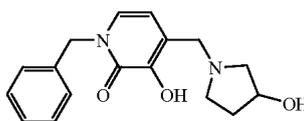
NMR (75 MHz, DMSO) δ 22,8, 50,9, 51,8, 53,7, 107,3, 118,0, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 146,7, 157,6; ES MS (M+1) 285,13; Análisis calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_2O_4$, C, 57,28; H, 5,31; N, 7,03. Encontrado: C, 57,10; H, 5,11; N, 7,02.



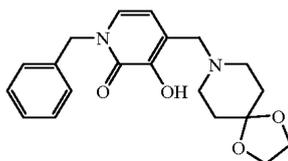
- 5 1-Bencil-3-hidroxi-4-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: 1H NMR (DMSO) δ 1,43 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,8; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 389,21; HRMS Calculado para $C_{25}H_{28}N_2O_2$, 388,50. Encontrado (M+1) 389,22.



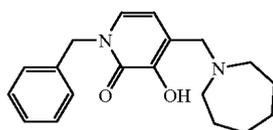
- 10 1-Bencil-3-hidroxi-4-(4-bencilpiperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,11 (s ancho, 4H), 3,81 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,46 (m, 5H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,2; ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 390,21; HRMS Calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_2$, 389,49. Encontrado (M+1) 390,21.



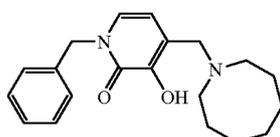
- 15 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona: 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,90 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,47 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89,0; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 51,8, 52,6, 61,3, 68,6, 107,4, 117,9, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 146,7, 157,6; ES MS (M+1) 301,13; HRMS Calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_3$, 300,35. Encontrado: (M +1) 301,15.



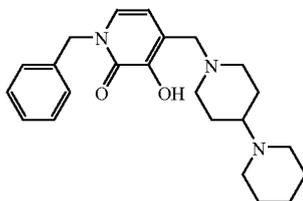
- 20 1-Bencil-3-hidroxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,90 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,93 (s, 4H), 4,19 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 10,01 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,3; ^{13}C NMR (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 MS (M+1) 357,19; HRMS Calculado para $C_{20}H_{24}N_4O_2$, 356,42. Encontrado (M+1) 357,18.



- 25 1-Bencil-3-hidroxi-4-azepan-1-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: 1H NMR (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); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,9; ^{13}C NMR (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 MS (M+1) 313,18; HRMS calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_4$, 312,41. Encontrado (M+1) 313,19.



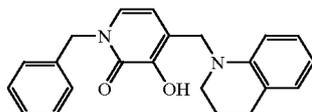
1-Bencil-3-hidroxi-4-(azocan-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (m, 10H), 3,18 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 327,2; HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326,43. Encontrado (M+1) 327,20.



5

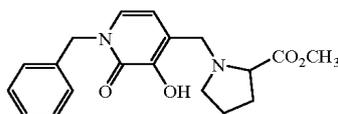
1-Bencil-3-hidroxi-(1,4'-bipiperidinil-1'-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,43-1,98 (m, 10H), 2,21 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 3,43 (m, 3H), 4,12 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 9,85 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,7; ^{13}C NMR (75 MHz, 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 MS (M+1) 382,4; HRMS Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$, 383,51. Encontrado (M+1) 382,25.

10



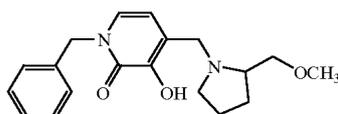
1-Bencil-3-hidroxi-4-[(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,13 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,23-7,41 (m, 10H), 10,15 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,9; ^{13}C NMR (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 MS (M+1) 347,40; HRMS Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 346,42. Encontrado (M+1) 347,17.

15



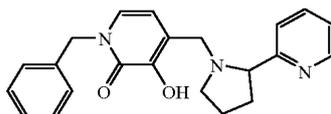
1-[(1-Bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil]pirrolidin-2-carboxilato de metilo: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,01 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,30 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,27 (d, 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,3; ^{13}C NMR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

20



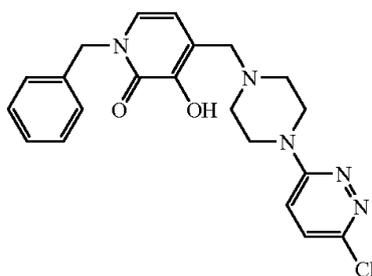
1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,71 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H),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

25

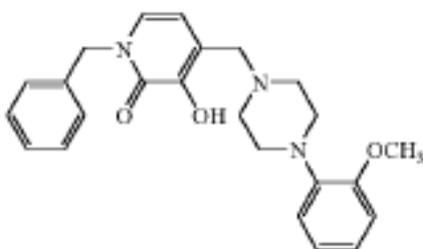


1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,12 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,44 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H),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

30

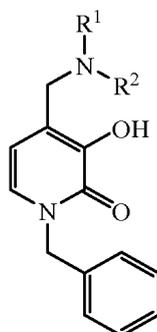


- 5 1-Bencil-3-hidroxi-4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,18 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,48 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 11,5 (s ancho, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) 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 MS (M+1) 476,09. HRMS Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{N}_3\text{O}_2$, 411,88. Encontrado (M+1) 412,76.



- 10 1-Bencil-3-hidroxi-4-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (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); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,5; ^{13}C NMR (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 MS (M+1) 405,82; HRMS Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 405,49. Encontrado (M+1) 406,21.

La Categoría III de los inhibidores de prolil-hidroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



- 15 R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_{10} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, en donde la unidad de alquilo puede estar sustituida con una o más unidades seleccionadas independientemente de:
- alcoxi C_1 - C_8 lineal, C_3 - C_8 ramificado o C_3 - C_8 cíclico;
 - hidroxi;
 - halógeno;
 - 20 ciano;
 - amino, mono-alquilamino C_1 - C_8 , di-alquilamino C_1 - C_8 ;
 - $-\text{SR}^{40}$; R^{40} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 lineal o C_3 - C_4 ramificado;
 - arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido;
 - 20 heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; o

ix) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o no sustituido.

La Tabla III de la presente memoria que sigue, proporciona ejemplos no limitativos de compuestos englobados en esta categoría.

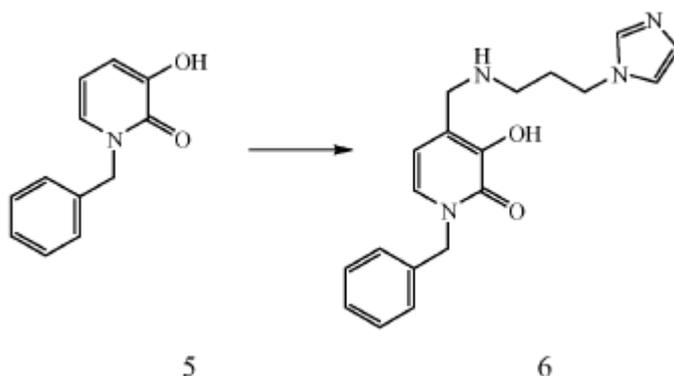
TABLA III

Nº	R ¹	R ²
C1	bencilo	hidrógeno
C2	4-metoxibencilo	hidrógeno
C3	4-fluorobencilo	hidrógeno
C4	4-clorobencilo	hidrógeno
C5	4-metilbencilo	hidrógeno
C6	2-(piridin-2-il)etilo	hidrógeno
C7	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	hidrógeno
C8	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
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-(1H-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

5

Los compuestos descritos de esta categoría se pueden preparar por el procedimiento que se indica a continuación en el Esquema II y que se describe en el Ejemplo 2.

Esquema II



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

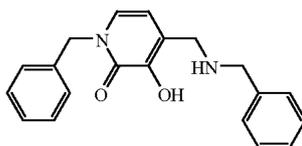
EJEMPLO 2

5 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[3-(1-H-imidazol-1-il)propilamino]metil]-piridin-2(1H)-ona (6)

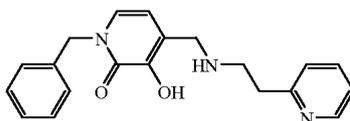
Se puede preparar la N-bencil-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (5) según el Ejemplo 1 reemplazando el cloruro de (4-cloro)bencilo por el bromuro de bencilo o cloruro de bencilo en la etapa (b).

1-Bencil-3-hidroxi-4-[[3-(1-H-imidazol-1-il)propilamino]metil]piridin-2(1H)-ona (6): Se combinan N-bencil-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (5) (250 mg, 1,23 mmol) y formaldehído (200 mg, 273 equivalentes) en etanol acuoso (10 mL) y se agitan durante 30 minutos. Se añade entonces 3-(1-H-imidazol-1-il)propan-1-amina (340 mg, 2,7 mmol) y se agita la reacción durante 12 horas. Se elimina el disolvente por evaporación y se disuelve el residuo en metanol (2 mL) y se purifica por HPLC preparatoria eluyendo con agua/acetonitrilo para obtener el producto deseado como la sal trifluoroacetato. ¹H NMR (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); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,5; ¹³C NMR (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 MS (M+1) 339,05; HRMS Calculado para C₁₉H₂₂N₄O₂, 338,44. Encontrado (M+1) 339,18.

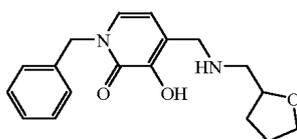
Los siguientes son ejemplos adicionales no limitativos de este aspecto de los inhibidores de HIF-1α proil-hidroxilasa descritos.



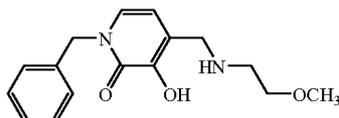
20 1-Bencil-3-hidroxi-4-(bencilaminometil)piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4,01 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (m, 11H), 9,16 (s ancho, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,6; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ; ES MS (M+1) 321,16; Análisis calculado para C₂₂H₂₁F₃N₂O₄,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



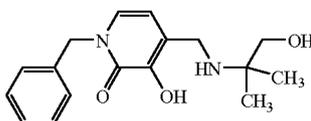
25 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(piridin-2-il)etilamino]metil]-piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,26 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,17 (s, 2H); 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,86 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,84 (m, 2H), 9,32 (s ancho, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,6; ¹³C NMR (75 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 MS (M+1) 336,18; HRMS calculado para C₂₀H₂₁N₃O₂, 335,40. Encontrado: 336,16.



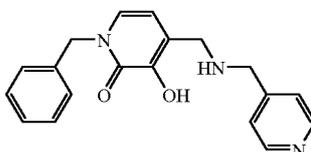
5 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino]metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,56 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,09 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); 8,91 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz,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



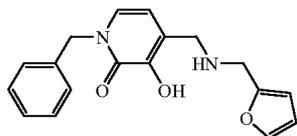
10 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(2-metoxietilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,13 (s ancho, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,59 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,91 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,4; ^{13}C NMR (252 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 289,13; HRMS Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 288,34. Encontrado (M+1) 289,15.



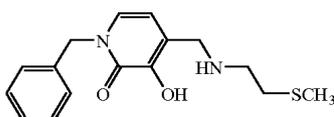
15 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,27 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,47 (s ancho, 2H), 9,94 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 303,19; HRMS Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 302,37. Encontrado (M+1) 303,17.



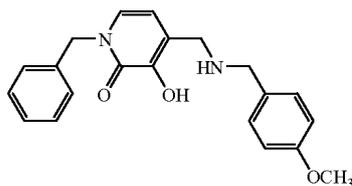
20 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(piridin-4-ilmetilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4,07 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); 7,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 8,71 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,0; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 322,17; HRMS Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 321,37. Encontrado (M+1) 322,15.



25 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(furan-2-ilmetil)amino]metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (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); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 323,15; HRMS Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, 310,35. Encontrado (M+1)

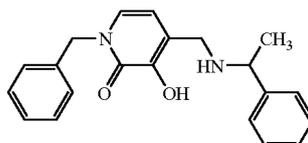


1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metiltio)etilamino]metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,10 (s, 3H), 2,74 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89,0; ES MS (M+1) 305,14, HRMS Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 304,41. Encontrado (M+1)



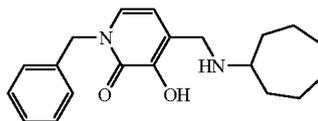
1-Bencil-3-hidroxi-4-[(4-metoxibencilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,70 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 7,34 (m, 6H); 9,07 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89,0; ES MS (M+1) 351,10; HRMS Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 350,41. Encontrado (M+1) 351,17.

5



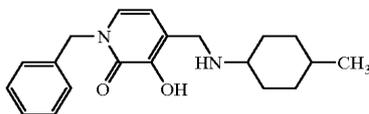
1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,71-3,93 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 19,6, 42,5, 51,7, 58,0, 106,8, 119,3, 128,0, 128,1, 128,2, 128,9, 129,3, 129,4, 137,3, 145,9, 158,3; ES MS (M+1) 335,13; HRMS Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 334,41. Encontrado (M+1) 335,17.

10



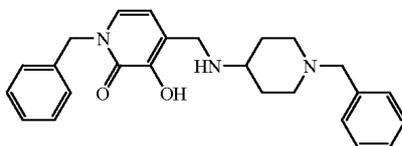
1-Bencil-3-hidroxi-4-(cicloheptilaminometil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,55 (m, 10H), 2,03 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,99 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,32 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), 8,65 (s ancho, 2H), 9,98 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) 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 MS (M+1) 327,13; HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326,43. Encontrado (M+1) 327,20.

15



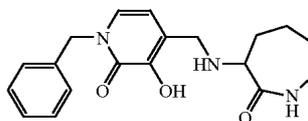
1-Bencil-3-hidroxi-4-[(4-metilciclohexilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,05 (s ancho, 2H), 9,98 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,9; ES MS (M+1) 327,14; HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326,43; Encontrado (M+1) 372,20.

20



1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-bencilpiperidin-4-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (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), 0,29 (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); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,8; ^{13}C NMR (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 MS (M+1) 404,56; HRMS Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$, 403,52. Encontrado (M+1) 404,23.

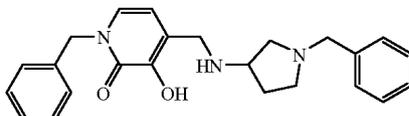
25



3-[(1-Bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilamino]azepan-2-ona: ^1H NMR (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

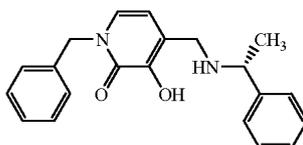
30

(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); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,4; ¹³C NMR (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 MS (M+1) 342,01; HRMS Calculado para C₁₉H₂₃N₃O₃, 341,40. Encontrado (M+1) 342,18.

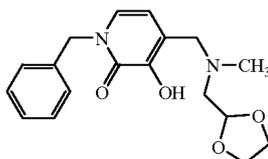


5
10
15
10
15
10
15
20
25

1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-bencilpirrolidin-3-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (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); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,5; ¹³C NMR (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 MS (M+1) 390,14; HRMS Calculado para C₂₄H₂₇N₃O₂, 389,49. Encontrado (M+1) 390,21.

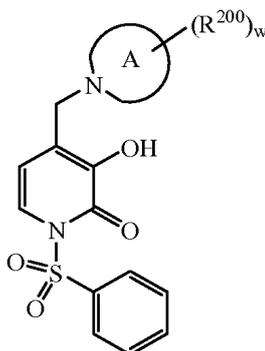


(R)-1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,74 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89,4; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 19,6, 42,6, 51,7, 58,0, 106,9, 18,7, 128,0,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



1-Bencil-3-hidroxi-4-[[1,3]dioxolan-2-ilmetilmetilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (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); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,5; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ; ES MS (M+1) 331,18; HRMS Calculado para C₁₈H₂₂N₂O₄, 330,38. Encontrado (M+1) 331,16.

La Categoría IV de los inhibidores de prolil-hidroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en donde A representa un anillo opcionalmente sustituido con una o más unidades R. La Tabla IV proporciona ejemplos no limitativos de esta categoría.

TABLA IV

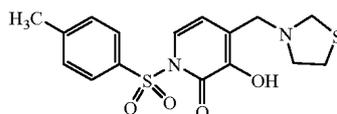
Nº	Anillo A
D1	pirrolidin-1-ilo
D2	3-hidroxipirrolidin-1-ilo
D3	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo

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

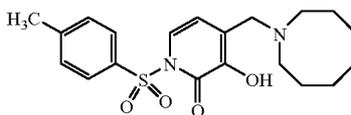
1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (7): A una solución en agitación de 3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]piridin-2(1H)-ona (1) (4,66 g, 20,7 mmol) en THF seco (150 mL), mantenida a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno seco se añade *n*-butil litio (solución 1,6 M en hexano, 21,0 mmol). Después de 20 minutos, se añade cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (3,95 g, 20,7 mmol) como una solución en THF. Se deja calentar la solución a 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 capas orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se recoge en etanol (10 mL) y se trata con HCl concentrado (2 mL). La mezcla se deja en agitación durante 1 hora y el disolvente se elimina a presión reducida para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco. ¹H NMR (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).

1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (8): Se combinan 1-(4'-metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona (7) (250 mg, 0,94 mmol) y formaldehído (200 mg, 2,07 mmol) en etanol acuoso (10 mL) y se agitan durante 30 minutos. A continuación, se añade pirrolidina (149 mg, 2,07 mmol) y se agita la reacción durante 12 horas. El disolvente se elimina por evaporación y el residuo se disuelve en metanol (5 mL) y se purifica por HPLC preparatoria eluyendo con agua/acetoniitrilo para obtener el producto deseado. ¹H NMR (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); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,4; ¹³C NMR (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 MS (M+1) 349,25; HRMS Calculado para C₁₇H₂₀N₂O₄S, 348,42. Encontrado (M+1) 349,42.

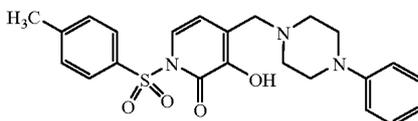
Los siguientes son ejemplos adicionales no limitativos de inhibidores de prolil-hidroxilasa según esta categoría.



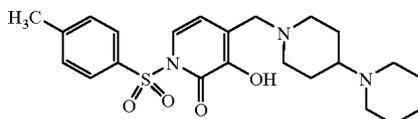
1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-tiazolidin-3-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,6 MHz, 2H), 3,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 87,9; ¹³C NMR (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 MS (M+1) 367,18; HRMS Calculado para C₁₆H₁₈N₂O₄S₂, 366,46. Encontrado (M+1) 367,43.



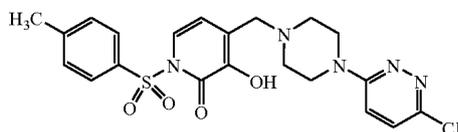
1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (m, 10H), 2,44 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,7; ¹³C NMR (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 MS (M+1) 391,18; HRMS Calculado para C₂₀H₂₆N₂O₄S, 390,18. Encontrado (M+1) 391,23.



1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (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); ¹³C NMR (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 MS (M+1) 440,15; HRMS Calculado para C₂₃H₂₅N₃O₅S, 439,53. Encontrado (M+1) 440,16.

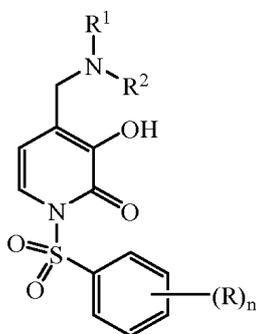


- 5 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[1,4']bipiperidinil-1'-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,43 (m, 1h), 1,67 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,54 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,7; ^{13}C NMR (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 MS (M+1) 446,19; HRMS Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 445,58. Encontrado (M+1) 446,21.



- 10 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (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 MS (M+1) 476,92. HRMS Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$, 475,95. Encontrado (M+1) 476,11.

La Categoría V de inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa se refiere a los compuestos que tienen la fórmula:



- 15 R representa de 1 a 5 sustituciones opcionales para un átomo de hidrógeno del anillo fenilo, R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, en donde la unidad de alquilo puede estar sustituida con una o más unidades seleccionadas independientemente de:
- 20 i) alcoxi C₁-C₈ lineal, C₃-C₈ ramificado o C₃-C₈ cíclico;
- ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) ciano;
- v) amino, mono-alquilamino C₁-C₈, di-alquilamino C₁-C₈;
- vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado;
- vii) anillo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
- viii) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; o
- 25 ix) heteroarilo C₁-C₉ sustituido o no sustituido.

La Tabla V proporciona ejemplos no limitativos de esta categoría de inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa.

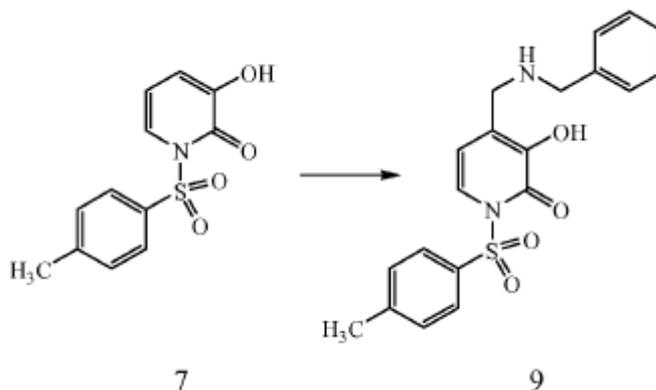
TABLA V

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

Nº	R	R ¹	R ²
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

Los compuestos descritos de esta categoría se pueden preparar por el procedimiento indicado en la presente memoria a continuación en el Esquema IV y que se describe en los Ejemplos 4.

Esquema IV



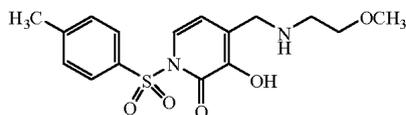
Reactivos y condiciones: (a) bromuro de bencilo, HCHO, H₂O/EtOH; temperatura ambiente, 12 h.

EJEMPLO 4

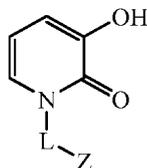
1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[(bencilamino)metil]-piridin-2(1H)-ona (9)

- 5 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(bencilaminometil)piridin-2(1H)-ona (9): Se combinan 1-(4'-metilbencenosulfonil)-3-hidropiridin-2(1H)-ona (7) (250 mg, 0,94 mmol) y formaldehído (200 mg, 2,07 mmol) en etanol acuoso (10 mL) y se agitan durante 30 minutos. A continuación, se añade bencilamina (229 mg, 2,07 mmol) y se agita la reacción durante 12 horas. Se elimina el disolvente por evaporación y se disuelve el residuo en metanol (5 mL) y se purifica por HPLC preparatoria eluyendo con agua/acetonitrilo para obtener el producto deseado como la sal trifluoroacetato. ¹H NMR (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 MS (M+1) 396,67; HRMS Calculado para C₂₀H₂₀N₂O₄S, 384,45. Encontrado (M+1) 385,12.

El siguiente es otro ejemplo no limitativo de esta categoría de inhibidores de HIF-1α proliil-hidroxilasa.



- 15 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[(2-metoxietilamino)metil]-piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (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); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,6; ¹³C NMR (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 MS (M+1) 353,12. HRMS Calculado para C₁₆H₂₀N₂O₅S, 352,41. Encontrado (M+1) 353,11.
- 20 La Categoría VI de inhibidores de HIF-1α proliil-hidroxilasa se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



en donde L se selecciona de CH₂ o SO₂, y Z es fenilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos no limitativos de inhibidores según esta categoría se describen en la Tabla VI a continuación.

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

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

Los compuestos englobados dentro de esta categoría se pueden preparar según el Esquema I para Z igual a CH₂ y según el Esquema III para Z igual a SO₂.

Salas farmacéuticamente aceptables

- 5 Los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar por el formulador para proporcionar una forma del inhibidor descrito que sea más compatible con la administración prevista del inhibidor a un sujeto o para compatibilidad de la formulación.
- 10 Los siguientes son ejemplos de procedimientos para preparar la sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor descrito, {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

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

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

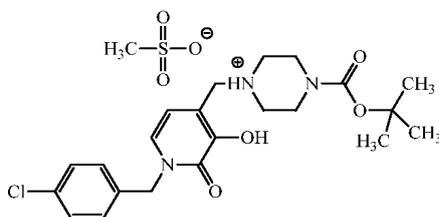
La Tabla VII que sigue proporciona ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo formadas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Inicio

TABLA VII

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

15 * análisis por HPLC

Se utilizó el análisis de ¹H NMR para determinar la forma de la sal, por ejemplo, que la sal mesilato formada anteriormente en la presente memoria tenía la siguiente fórmula:



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

25 El formulador puede determinar la solubilidad de las sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores descritos por cualquier método deseable. El siguiente es un ejemplo no limitativo de un procedimiento para evaluar la solubilidad de una sal de un inhibidor descrito. Una suspensión de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo metanosulfonato (26,6 mg) en agua destilada desionizada (3,0 mL) se somete a ultrasonidos durante 20 min con una temperatura del baño de agua inferior a 25 °C. La suspensión se filtra para eliminar cualquier sal insoluble. La solución filtrada límpida (200 µL) se diluye con agua desionizada destilada (800 µL) y se somete a análisis por HPLC. Los siguientes son los resultados para las sales farmacéuticamente aceptables descritas en la Tabla VII anterior.

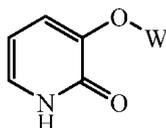
Sal	Solubilidad (mg/mL)	Pureza*
Base libre	~0,001	99,3 %
hidrocloruro	5,9	99,7 %
hidrogenosulfonato	13,2	99,7 %
p-toluenosulfonato	2,3	99,8 %
metanosulfonato	16,6	99 %

* Análisis por HPLC

Los siguientes son ejemplos no limitativos de otros ácidos que se pueden utilizar para formar sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores descritos: acetato, citrato, maleato, succinato, lactato, glicolato y tartrato.

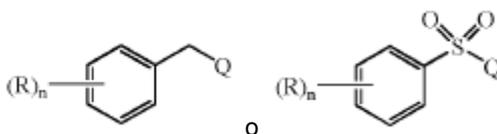
5 Se describe también en la presente memoria un procedimiento para preparar los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos, que comprende:

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

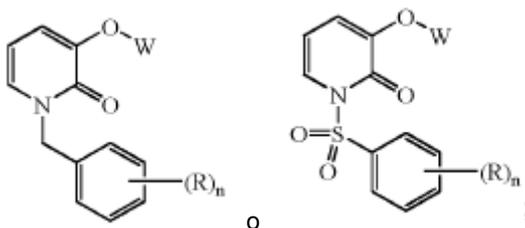


10 en donde W representa un grupo protector;

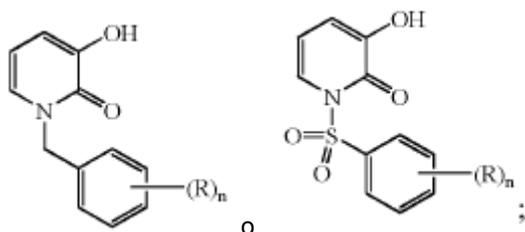
b) hacer reaccionar la piridona protegida con un compuesto que tiene la fórmula:



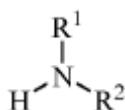
15 en donde R representa de 1 a 5 sustituciones del hidrógeno tal como se define en la presente memoria, el índice n es un número entero de 0 a 5, Q es un grupo saliente, para formar una N-bencilpiridona o N-sulfonilfenilpiridona O-protegidas que tienen la fórmula:



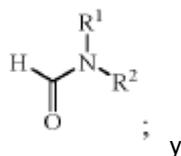
c) eliminar el grupo protector de la N-bencilpiridona o N-sulfonilfenilpiridona O-protegidas para formar una N-bencilpiridona o N-sulfonilfenilpiridona que tiene la fórmula:



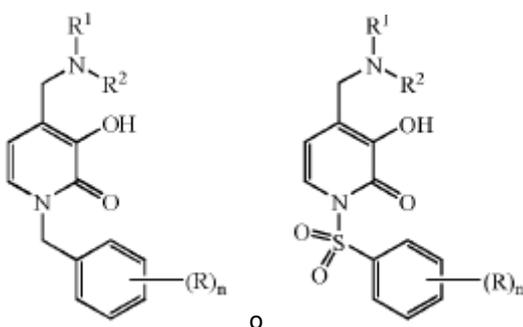
20 d) hacer reaccionar una amina que tiene la fórmula:



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

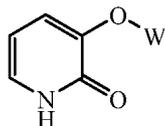


- e) hacer reaccionar la N-formilamina formada en la etapa (d) con la N-bencilpiridona o N-sulfonilfenilpiridona formada en la etapa (c) para formar un compuesto que tiene la fórmula:



- 5 Etapa (a). Preparación de una hidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida

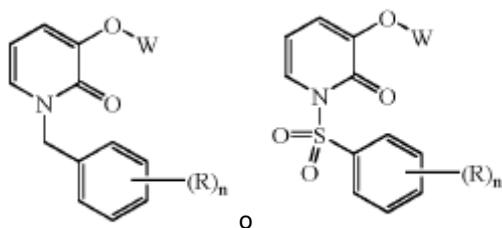
La etapa (a) se refiere a la formación de una hidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida que tiene la fórmula:



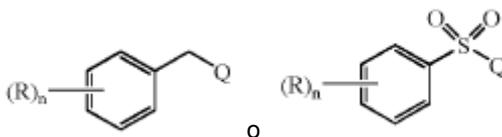
- 10 W puede ser cualquier grupo protector. Ejemplos no limitativos de grupos protectores incluyen carbamatos, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo y metoxicarbonilo, alquilsilanos, por ejemplo, trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo, y similares.

Etapa (b). Preparación de N-bencil-hidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida o N-sulfonilfenil-hidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida

La etapa (b) se refiere a la formación de una N-bencil-hidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida o N-sulfonilfenil-hidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida que tiene la fórmula



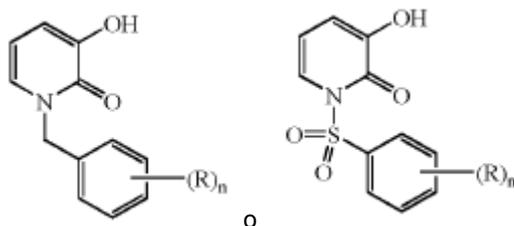
- 15 La hidroxipiridin-2(1H)-ona protegida formada en la etapa (a) se hace reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula:



- 20 en la que Q es un grupo saliente capaz de ser eliminado por el nitrógeno del anillo de la hidroxipiridin-2(1H)-ona protegida.

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

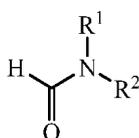
La etapa (c) se refiere a la formación de N-bencil-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona o N-sulfonilfenil-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula:



En donde la N-bencil hidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida o la N-sulfonilfenil hidroxipiridin-2(1H)-ona O-protegida formada en la etapa (b) se hace reaccionar con uno o más reactivos adecuados para eliminar el grupo protector W de una manera compatible con cualquier sustitución R del hidrógeno en el anillo de fenilo.

5 Etapa (d). Preparación de un síntón N-formilamina

La etapa (d) se refiere a la formación de una síntón N-formilamina que tiene la fórmula:



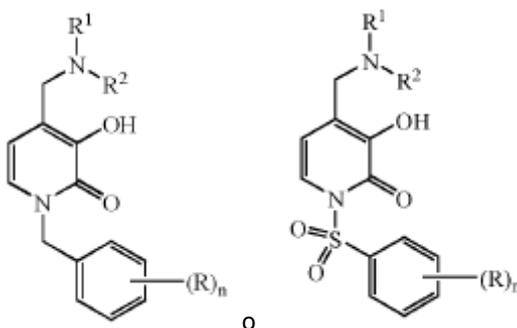
La N-formilamina se forma haciendo reaccionar una amina que tiene la fórmula:



10 con formaldehído o un reactivo capaz de generar formaldehído *in situ*.

Etapa (e). Preparación de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos

La etapa (e) se refiere a la formación de los compuestos finales descritos que tienen la fórmula:



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

Formulaciones

Medicamentos y composiciones farmacéuticas

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

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

Las enfermedades o afecciones afectadas por el aumento de la estabilización de HIF-1 mediante la inhibición de HIF-1 α prolil-hidroxilasa incluyen PVD (enfermedad vascular periférica), CAD (enfermedad de las arterias

coronarias), insuficiencia cardíaca, isquemia, anemia, cicatrización de heridas, actividad antimicrobiana, aumento de la fagocitosis, actividad anticáncer, y aumento de la eficacia de las vacunas.

5 Para los fines de la presente divulgación el término "excipiente" y "vehículo" se utilizan indistintamente a lo largo de toda la descripción de la presente divulgación y dichos términos se definen en la presente memoria como "ingredientes que se utilizan en la práctica de la formulación de una composición farmacéutica segura y eficaz".

10 El formulador entenderá que los excipientes se utilizan principalmente para contribuir a la administración de un producto farmacéutico seguro, estable, y funcional, ayudando no sólo como parte del vehículo general para la administración, sino también como un medio para alcanzar una absorción eficaz por el receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede cumplir una función tan sencilla y directa como ser una carga inerte o un excipiente para asegurar la administración de los ingredientes de forma segura al estómago. El formulador también puede aprovecharse del hecho de que los compuestos de la presente divulgación han mejorado la potencia celular, las propiedades farmacocinéticas, y también han mejorado la biodisponibilidad oral.

Ejemplos no limitativos de composiciones según la presente divulgación incluyen:

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

Otro ejemplo según la presente divulgación se refiere a las siguientes composiciones:

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

Un ejemplo adicional según la presente divulgación se refiere a las siguientes composiciones:

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

Todavía un ejemplo adicional de composiciones según la presente divulgación comprende:

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

Todavía otro ejemplo adicional de composiciones según la presente divulgación comprende:

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

35 La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proлил-
hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar la anemia.

La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proлил-
hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar el aumento de la inmunidad celular.

40 La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proлил-
hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proлил-
hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para aumentar la estabilización de HIF-1.

45 La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proлил-
hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar la anemia.

- La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad vascular periférica.
- 5 La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de heridas.
- La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento que es un antimicrobiano.
- La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar lesiones ateroscleróticas.
- 10 La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar la diabetes.
- La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar la hipertensión.
- 15 La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad afectada por el nivel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), y de la eritropoyetina (EPO).
- La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno seleccionado de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, psoriasis, sarcoidosis, artritis reumatoide, hemangiomas, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, o telangiectasia hemorrágica hereditaria, tumores sólidos o de transmisión hemática y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida.
- 20 La presente divulgación se refiere además al uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno seleccionado de retinopatía diabética, degeneración macular, cáncer, anemia drepanocítica, sarcoidosis, sífilis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía de la prematuridad, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular supuesta, enfermedad de Best, miopía, foveas ópticas, enfermedad de Stargardt, pars planitis, desprendimiento crónico de retina, síndrome de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismos y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubeosis, y vitreoretinopatía proliferativa.
- 25 Las composiciones descritas y la forma de las preparaciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa solos, o en combinación con otro fármaco u otro agente terapéutico, entre otros, un agente quimioterapéutico o un compuesto quimioterapéutico, pueden variar según la vía de administración prevista.
- 30 Las preparaciones administradas oralmente pueden estar en la forma de sólidos, líquidos, emulsiones, suspensiones o geles, o en formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, como comprimidos o cápsulas. Los comprimidos se pueden preparar en combinación con otros ingredientes utilizados habitualmente, tales como talco, aceites vegetales, polioles, gomas, gelatina, almidón, y otros excipientes. Los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa pueden dispersarse en o combinarse con un vehículo líquido adecuado en soluciones, suspensiones, o emulsiones.
- 35 Las composiciones parenterales previstas para inyección, ya sea subcutánea, intramuscular o intravenosa, se pueden preparar como líquidos o como formas sólidas para disolución en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Tales preparaciones son estériles, y los líquidos para ser inyectados por vía intravenosa deben ser isotónicos. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, dextrosa, solución salina, y glicerol.
- 40 La administración de sales farmacéuticamente aceptables de las sustancias descritas en la presente memoria se incluye dentro del alcance de la presente divulgación. Dichas sales se pueden preparar a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminoácidos básicos, y similares. Para una exposición útil de sales farmacéuticas, véase S.M. Berge *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences 66: 1-19 (1977).
- 45 Las sustancias para inyección se pueden preparar en forma farmacéutica unitaria en ampollas, o en envases multidosis. Los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa o las composiciones que comprenden uno o más inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa a ser administrados pueden estar presentes en formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o preferiblemente acuosos. Alternativamente, la sal del inhibidor de HIF-1 α proil-hidroxilasa puede estar en forma liofilizada para reconstitución, en el momento de la administración,
- 50
- 55

con un vehículo adecuado, tal como agua estéril exenta de pirógenos. Tanto los líquidos como las formas liofilizadas que se van a reconstituir comprenderán agentes, preferiblemente tampones, en cantidades necesarias para ajustar convenientemente el pH de la solución inyectada. Para cualquier uso parenteral, particularmente si la formulación es para ser administrada por vía intravenosa, la concentración total de solutos debe ser controlada para hacer la preparación isotónica, hipotónica, o débilmente hipertónica. Se prefieren los materiales no iónicos, tales como azúcares, para ajustar la tonicidad, y particularmente se prefiere la sacarosa. Cualquiera de estas formas puede comprender además agentes de formulación adecuados, tales como almidón o azúcar, glicerol o solución salina. Las composiciones por unidad de dosis, tanto si son líquidas como sólidas, pueden contener de 0,1 % a 99 % de material de polinucleótido.

10 Métodos

Métodos relacionados con la estabilización de HIF-1

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

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

Se describe en la presente memoria un método para aumentar la estabilización de HIF-1 en una célula, que comprende poner en contacto una célula *in vivo*, *in vitro*, o *ex vivo* con una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

También se describen aquí métodos para aumentar la respuesta inmunitaria celular de un ser humano o mamífero que necesite un aumento de la inmunidad celular, que comprende administrar a un ser humano o mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Además, se describen aquí métodos para aumentar la respuesta inmunitaria celular de un ser humano o mamífero con diagnóstico de una afección médica que produce una disminución de la inmunidad celular, que comprende administrar a un ser humano o mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Todavía más, en la presente memoria se describen otros métodos para aumentar la respuesta inmunitaria celular de un ser humano o mamífero con diagnóstico de una afección médica que produce una disminución de la inmunidad celular, que comprende administrar a un ser humano o mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Incluso adicionalmente, en la presente memoria se describen métodos para aumentar la respuesta inmunitaria celular de un sujeto que tiene una afección médica que produce una disminución de la inmunidad celular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Como tales, el uno o más inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa y cualquier compuesto coadministrado se pueden administrar o poner en contacto con una célula tópicamente, bucalmente, oralmente, intradérmicamente, subcutáneamente, mucosalmente en el ojo, la vagina, el recto, y la nariz, por vía intravenosa, y por vía intramuscular

Métodos relacionados con el tratamiento del cáncer

Como se usa en la presente memoria, cáncer se define aquí como "un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de forma incontrolada y, en algunos casos, a metastatizar." Como tales, tanto los cánceres metastásicos como los no metastásicos pueden ser tratados por los métodos descritos.

- 5 Se describen métodos para tratar el cáncer en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto con cáncer una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos.

Se describen también en la presente memoria métodos para tratar a un sujeto con diagnóstico de cáncer, co-administrando a un sujeto uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos junto con uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos.

- 10 Los siguientes son ejemplos no limitativos de cánceres malignos y no malignos. Leucemia linfoblástica aguda; leucemia mieloide aguda; carcinoma corticosuprarrenal; carcinoma corticosuprarrenal, infantil; cáncer de apéndice; carcinoma de células basales; cáncer de las vías biliares, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de huesos; osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno; glioma del tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, adulto; tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, tumor teratoideo/rabdoide atípico del sistema nervioso central, infantil; tumores embrionarios del sistema nervioso central; astrocitoma cerebeloso; astrocitoma cerebral/glioma maligno; craneofaringioma; ependimoblastoma; ependimoma; meduloblastoma; meduloepitelioma; tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y pineoblastoma; glioma de las rutas visuales e hipotalámico; tumores del cerebro y de la médula espinal; cáncer de mama; tumores bronquiales; linfoma de Burkitt; tumor carcinoide; tumor carcinoide, gastrointestinal; tumor teratoideo/rabdoide atípico del sistema nervioso central; tumores embrionarios del sistema nervioso central; linfoma del sistema nervioso central; astrocitoma cerebeloso; astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; cáncer de cuello uterino; cordoma, infantil; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; cáncer de colon; cáncer colorrectal; craneofaringioma; linfoma de linfocitos T cutáneos; cáncer de esófago; familia de tumores de Ewing; tumores extragonadales de células germinales; cáncer de las vías biliares extrahepático; cáncer ocular, melanoma intraocular; cáncer ocular, retinoblastoma; cáncer de la vesícula biliar; cáncer gástrico (estómago); tumor carcinoide gastrointestinal; tumor del estroma gastrointestinal (GIST); tumor de células germinales, extracraneal; tumor de células germinales, extragonadal; tumor de células germinales, ovario; tumor trofoblástico gestacional; glioma; glioma del tronco encefálico, infantil; glioma, astrocitoma cerebral infantil; glioma de las rutas visuales e hipotalámico, infantil; leucemia de células pilosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hígado); histiocitosis de células de Langerhans; linfoma de Hodgkin; cáncer hipofaríngeo; glioma hipotalámico y de las rutas visuales; melanoma intraocular; tumores de células de los islotes; cáncer de riñón (células renales); histiocitosis de células de Langerhans; cáncer laríngeo; leucemia, linfoblástica aguda; leucemia, mieloide aguda; leucemia, linfocítica crónica; leucemia, mielógena crónica; leucemia de células pilosas; cáncer de labio y boca; cáncer de hígado; cáncer de pulmón, células no pequeñas; cáncer de pulmón, células pequeñas; linfoma, relacionado con el SIDA; linfoma, de Burkitt; linfoma, cutáneo de linfocitos T; linfoma, de Hodgkin; linfoma, no Hodgkin; linfoma, sistema nervioso central primario; macroglobulinemia, Waldenström; histiocitoma fibroso maligno de huesos y osteosarcoma; meduloblastoma; melanoma; melanoma, intraocular (ojo); carcinoma de células de Merkel; mesotelioma; cáncer escamoso metastásico de cuello con tumor primario oculto; cáncer de boca; síndrome de neoplasia endocrina múltiple, (infantil); mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoide; síndromes mielodisplásicos; enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas; leucemia mielógena, crónica; leucemia mieloide, aguda del adulto; leucemia mieloide, aguda infantil; mieloma, múltiple; trastornos mieloproliferativos, crónicos; cáncer de las fosas nasales y los senos paranasales; cáncer nasofaríngeo; neuroblastoma; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer bucal; cáncer de boca; cáncer orofaríngeo; osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer de ovario; cáncer epitelial del ovario; tumor de células germinales del ovario; tumor de ovario de bajo potencial maligno; cáncer pancreático; cáncer pancreático, tumores de células de los islotes; papilomatosis; cáncer de paratiroides; cáncer de pene; cáncer de faringe; feocromocitoma; tumores del parénquima pineal de diferenciación intermedia; pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; tumor hipofisario; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; linfoma primario del sistema nervioso central; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer de células renales (riñón); cáncer de células de transición de pelvis renal y uréter; carcinoma del tracto respiratorio que implica el gen NUT sobre el cromosoma 15; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma; cáncer de las glándulas salivales; sarcoma, familia de tumores de Ewing; sarcoma, de Kaposi; sarcoma, tejido blando; sarcoma, uterino; síndrome de Sézary; cáncer de piel (no melanoma); cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, de células de Merkel; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer del intestino delgado; sarcoma de tejidos blandos; carcinoma de células escamosas, cáncer escamoso de cuello con tumor primario oculto, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales; linfoma cutáneo de linfocitos T; cáncer testicular; cáncer de garganta; timoma y carcinoma tímico; cáncer de tiroides; cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter; tumor trofoblástico, gestacional; cáncer uretral; cáncer uterino, endometrial; sarcoma uterino; cáncer vaginal; cáncer vulvar; macroglobulinemia de Waldenström; y tumor de Wilms.

Además, se describen en la presente memoria métodos para tratar el cáncer en un ser humano o mamífero, que comprenden co-administrar a un ser humano o mamífero, junto con uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos, uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos.

5 Se describen también aquí métodos para tratar a un ser humano o mamífero con diagnóstico de cáncer, co-administrando a un ser humano o mamífero, junto con uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos.

Un "agente quimioterapéutico" o "compuesto quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los agentes quimioterapéuticos anticancerosos que se pueden utilizar en combinación con los inhibidores de HIF-1 α descritos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores mitóticos (alcaloides de la vinca). Estos incluyen vincristina, vinblastina, vindesina y NavelbineTM (vinorelbina, 5'-noranhidroblastina). En otras realizaciones más, los agentes quimioterapéuticos anticancerosos incluyen inhibidores de la topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina. Como se usa en la presente memoria, los "compuestos de camptotecina" incluyen CamptosarTM (irinotecan HCl), HycamtinTM (topotecan HCl) y otros compuestos derivados de camptotecina y sus análogos. Otra categoría de agentes quimioterapéuticos anticancerosos que se pueden utilizar en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria son los derivados de podofilotoxina, tales como etopósido, tenipósido y mitopodozida. La presente divulgación engloba además otros agentes quimioterapéuticos anticancerosos conocidos como agentes alquilantes, que alquilan el material genético en las células tumorales. Estos incluyen, sin limitación cisplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, trimetileno-tiofosforamida, carmustina, busulfano, clorambucilo, belustina, mostaza de uracilo, clomafazina y dacarbazina. La divulgación engloba antimetabolitos como agentes quimioterapéuticos. Ejemplos de estos tipos de agentes incluyen arabinósido de citosina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, azatioprina, y procarbazina. Una categoría adicional de agentes quimioterapéuticos anticancerosos que se pueden utilizar en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria incluyen antibióticos. Los 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 divulgación engloba además otros agentes quimioterapéuticos anticancerosos incluyendo, sin limitación, los anticuerpos antitumorales, dacarbazina, azacitidina, amsacrina, melfalán, ifosfamida y mitoxantrona.

Los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria se pueden administrar en combinación con otros agentes antitumorales, incluyendo agentes citotóxicos/antineoplásicos y agentes antiangiogénicos. Los agentes citotóxicos/antineoplásicos se definen como agentes que atacan y destruyen las células cancerosas. Algunos agentes citotóxicos/antineoplásicos son agentes alquilantes, que alquilan el material genético en las células tumorales, por ejemplo, cis-platino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, trimetileno-tiofosforamida, carmustina, busulfano, clorambucilo, belustina, mostaza de uracilo, clomafazina, y dacabazina. Otros agentes citotóxicos/antineoplásicos son antimetabolitos para las células tumorales, por ejemplo, arabinósido de citosina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, azatioprina, y procarbazina. 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. También otros agentes citotóxicos/antineoplásicos son inhibidores de la mitosis (alcaloides de la vinca). Estos incluyen vincristina, vinblastina y etopósido. Diversos agentes citotóxicos/antineoplásicos incluyen taxol y sus derivados, L-asparaginasa, anticuerpos antitumorales, dacarbazina, azacitidina, amsacrina, melfalán, VM-26, ifosfamida, mitoxantrona, y vindesina.

Los agentes antiangiogénicos son bien conocidos por los expertos en la técnica. Agentes antiangiogénicos adecuados para uso en los métodos y composiciones descritos incluyen anticuerpos anti-VEGF, incluyendo anticuerpos humanizados y quiméricos, aptámeros anti-VEGF y oligonucleótidos antisentido. Otros inhibidores de la angiogénesis conocidos incluyen angiostatina, endostatina, interferones, interleucina 1 (incluyendo α y β) interleucina 12, ácido retinoico, y los inhibidores tisulares de metaloproteinasas 1 y 2. (TIMP-1 y -2). También se pueden usar moléculas pequeñas, incluyendo las topoisomerasas tales como razoxano, un inhibidor de la topoisomerasa II con actividad antiangiogénica.

Otros agentes anticáncer que se pueden utilizar en combinación con los inhibidores de HIF-1 α descritos incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarubicina; hidrocloreto de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloreto de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; broprimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloreto de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidrocloreto de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; hidrocloreto de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidrocloreto de eflornitina; elsamitruccina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidrocloreto de epirubicina; erbulozol; hidrocloreto de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidrocloreto de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina

sódica; gemcitabina; hidrocloreto de gemcitabina; hidroxurea; hidrocloreto de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatin; hidrocloreto de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidrocloreto de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidrocloreto de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloreto de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidrocloreto de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomina; perfosfamida; pipobromano; pipsulfano; hidrocloreto de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; hidrocloreto de procarbazona; puromicina; hidrocloreto de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; hidrocloreto de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparomicina; hidrocloreto de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; hidrocloreto de teloxantrona; temporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreto de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; hidrocloreto de zorubicina. Otros fármacos anticáncer incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; aciffulveno; adecipenol; adozelasina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de los genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta-lactama; beta-aleitina; beta-clamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; 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 cartilago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasas (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dactilimab; decitabina; deshiodididemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxona; dexverapamil; diacuona; didemna B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloreto 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 ibandronico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de los receptores del factor 1 de crecimiento similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia, interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteína de la matriz; menogarilo; merbarona; meterilina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario de emparejamiento incorrecto; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+estereotocinasa de la pared celular de miobacterias; mopidamol; inhibidor de los genes de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el multisupresor tumoral 1; antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; Nacetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridronico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palaumina; palmitoilirizoxina; ácido pamidronico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; paceliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida, alcohol perilífico;

fenacinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; hidrocloreto de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placentina A; placentina B; inhibidor de los activadores del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platinotriamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmunitario 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 proteína ras farnesil transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia celular; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína monocatenaria fijadora del antígeno; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico, solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicarnicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estiapiamida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista superactivo de los péptidos intestinales vasoactivos; suradista; suramin; swainsonina; glucosaminoglucanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptores de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasas; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital, antagonistas de receptores de urocinasa; vapreotida; variolina B; sistema vectorial de terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb y zinostatina estimalámero. En una realización, el fármaco anticáncer es 5-fluorouracilo, taxol o leucovorina.

Métodos relacionados con el tratamiento de afecciones que implican microorganismos

Se describe un método para tratar profilácticamente a un ser humano o un mamífero contra la infección por un microorganismo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos.

Además, se describe un método para disminuir la virulencia de un microorganismo cuando un ser humano o un mamífero está infectado con un microorganismo, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos.

Todavía se describe adicionalmente un método para tratar una infección en un ser humano o un mamífero causada por un microorganismo, que comprende administrar a un ser humano o mamífero una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos.

Todavía se describe adicionalmente un método para el tratamiento de un ser humano o mamífero con diagnóstico de una infección causada por un microorganismo, que comprende administrar a un ser humano o mamífero una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos.

También se describe un método para prevenir la transmisión de una enfermedad causada por un microorganismo de un ser humano o mamífero a un ser humano o mamífero, que comprende administrar a un ser humano o mamífero una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos.

Aún todavía se describe además un método para prevenir la infección de un ser humano o un mamífero durante un procedimiento quirúrgico, que comprende administrar a un ser humano o mamífero una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos.

El microorganismo puede ser cualquier microorganismo benigno o virulento, por ejemplo, bacterias, virus, levaduras, hongos, o parásitos. Los siguientes son ejemplos no limitativos de microorganismos que pueden ser afectados por los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos. Por el término "afectados" se entiende, que la virulencia del microorganismo se reduce, disminuye o elimina. La causa de la reducción, disminución o eliminación de la virulencia puede ser la estabilización de HIF-1 y/o el aumento del nivel de fagocitosis debido a la administración de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos.

Acinetobacter calcoaceticus, *Acinetobacter haemolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus halodurans*, *Bacillus subtilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides eggertii*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides 3452A grupo de homología*, *Bacteroides splanchnicus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Borrelia burgdorferi*, *Branhamella catarrhalis*, *Brucella melitensis*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Caulobacter crescentus*, *Citrobacter freundii*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium*

5 *glutamicum*, *Corynebacterium ulcerans*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter aerogenes*, *Erwinia chrysanthemi*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*,
 10 *Kluyvera cryocrescens*, *Legionella pneumophila*, *Listeria innocua*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria welshimeri*, *Methanosarcina acetivorans*, *Methanosarcina mazei*, *Morganella morganii*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mesorhizobium loti*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Ralstonia solanacearum*, *Salmonella enterica* subsp. *enteritidis*, *Salmonella enterica* subsp. *paratyphi*, *Salmonella enterica*, subsp. *typhimurium*, *Salmonella enterica*, subsp. *typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Sinorhizobium meliloti*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus criceti*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus intermedius*,
 15 *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus saccharolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus sciuri*, *Streptomyces avermitilis*, *Streptomyces coelicolor*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Sulfoballobus soffiataricus*, *Thermotoga maritima*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vogesella indigofera*, *Xanthomonas axonopodis*, *Xanthomonas campestris*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia intermedia*, *Yersinia pestis*, y *Yersinia pseudotuberculosis*.

20 Métodos relacionados con vacunación o inoculación

Se describen en la presente memoria métodos para mejorar la eficacia de una vacuna, que comprenden co-administrar a un sujeto una vacuna en combinación con uno o más inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa.

Ejemplos no limitativos de vacunas son aquellas para la estimulación de anticuerpos contra la hepatitis, gripe, sarampión, rubeola, tétano, polio, rabia, y similares.

25 Ejemplos no limitativos de vacunas son aquellas para la estimulación de anticuerpos contra la hepatitis, gripe, sarampión, rubéola, tétano, polio, rabia, y similares.

Por lo tanto, los métodos descritos incluyen administrar, o en su caso poner en contacto con células *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*, el uno o más inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa y cualquiera de los compuestos co-administrados por vía tópica, bucal, oral, intradérmica, subcutánea, mucosal en el ojo, vagina, recto, y nariz, por vía intravenosa, e
 30 intramuscular.

Los siguientes son ejemplos no limitativos de los métodos según la presente divulgación.

Un método para aumentar la estabilización de HIF-1 en una célula, que comprende poner en contacto una célula *in vivo*, *in vitro*, o *ex vivo* con una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos.

35 Un método para aumentar la respuesta inmunitaria celular de un sujeto que necesita un aumento de la inmunidad celular, que comprende administrar al sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos.

Un método para aumentar la respuesta inmunitaria celular de un sujeto con diagnóstico de una afección médica que produce una disminución de la inmunidad celular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa descritos.

40 Un método para aumentar la respuesta inmunitaria celular de un sujeto con diagnóstico de una afección médica que produce una disminución de la inmunidad celular, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α descritos.

45 Un método para aumentar la respuesta inmunitaria celular de un sujeto que tiene una afección médica que produce una disminución de la inmunidad celular, comprendiendo dicho método administrar al sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α descritos.

Un método para tratar el cáncer en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que tiene cáncer una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α descritos.

50 Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de cáncer mediante la estabilización del nivel de HIF-1 celular aumentando de este modo la respuesta inmunitaria en el sujeto, que comprende administrar al sujeto con diagnóstico de cáncer una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1 α .

Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de cáncer mediante la estabilización del nivel de HIF-1 celular aumentando de este modo la respuesta inmunitaria en el sujeto, que comprende administrar al sujeto con diagnóstico de cáncer una cantidad eficaz de una composición que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos y uno o más inhibidores de HIF-1 α proliil-hidroxilasa.

- Un método para tratar el cáncer en un sujeto mediante la estabilización del nivel de HIF-1 celular aumentando de este modo la respuesta inmunitaria en el sujeto, que comprende administrar al sujeto con cáncer una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1 α .
- 5 Un método para tratar el cáncer en un sujeto mediante la estabilización del nivel de HIF-1 celular aumentando de este modo la respuesta inmunitaria en el sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos y uno o más inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa.
- Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de cáncer, que comprende administrar al sujeto con diagnóstico de cáncer una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1 α .
- 10 Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de cáncer, que comprende administrar al sujeto con diagnóstico de cáncer una cantidad eficaz de una composición que comprende uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos y uno o más inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa.
- Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de cáncer mediante la co-administración al sujeto de uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos y uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- 15 Un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer mediante la co-administración al sujeto de uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos y uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- Un método para tratar profilácticamente la infección en un sujeto frente a una infección, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α descritos.
- 20 Un método para tratar una infección en un sujeto causada por un microorganismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- Un método para tratar una infección en un sujeto en donde la infección es causada por un patógeno seleccionado de bacterias, virus, levaduras, hongos, o parásitos, que comprende administrar al sujeto con infección una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1 α .
- 25 Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de una infección causada por un microorganismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- Un método para prevenir la transmisión de una enfermedad causada por un microorganismo de un sujeto a otro sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- 30 Un método para mejorar la eficacia de una vacuna, que comprende co-administrar a un sujeto una vacuna en combinación con uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- Un método para mejorar la eficacia de una vacuna, que comprende administrar a un sujeto una composición que comprende una vacuna en combinación con uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- 35 Un método para inhibir la actividad de la 4-prolil-hidroxilasa sobre el factor-1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 α) en un sujeto estabilizando de esta manera el nivel celular de HIF-1, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α 4-prolil-hidroxilasa descritos.
- Un método para modular el nivel celular del factor-1 inducible por hipoxia (HIF-1) en un sujeto, que comprende poner al sujeto en contacto con una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- 40 Un método para aumentar el nivel celular de HIF-1 en un sujeto durante un estado de normoxia, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- Un método para tratar la anemia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- 45 Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de anemia, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- Un método para aumentar la angiogénesis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.
- Un método para tratar a un sujeto que tiene necesidad de aumento de la angiogénesis, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Un método para tratar la septicemia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de septicemia, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa.

- 5 Un método para tratar la enfermedad vascular periférica en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de la enfermedad vascular periférica, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

- 10 Un método para tratar una herida en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Un método para tratar a un sujeto que tiene una herida, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Un método para prevenir la infección de una herida en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

- 15 Un método para tratar la diabetes en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de diabetes, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

- 20 Un método para tratar la hipertensión en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

Un método para tratar a un sujeto con diagnóstico de hipertensión, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos.

También se describe lo siguiente:

- 25 El uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos para la fabricación de un medicamento para tratar una herida.

El uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

El uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos para la fabricación de un medicamento para aumentar la inmunidad celular en un sujeto que tiene inmunidad celular disminuida.

- 30 El uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos para la fabricación de un medicamento para aumentar la respuesta inmunitaria en el sujeto que tiene una respuesta inmunitaria disminuida.

El uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos para la fabricación de un medicamento para tratar una infección.

- 35 El uso de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos para la fabricación de un medicamento que previene profilácticamente una infección en un sujeto en donde la infección es causada por un patógeno.

Procedimientos

Ensayo de actividad de EGLN-1

- 40 La actividad de la enzima EGLN-1 (o EGLN-3) se determina utilizando espectrometría de masas (ionización por desorción láser asistida por matriz, tiempo de vuelo MS, MALDI-TOF MS. Se prepara EGLN-1-179/426 humana recombinante como se ha descrito anteriormente y en los Datos suplementarios. Se prepara EGLN-3 recombinante humana de longitud completa de una manera similar, sin embargo, es necesario utilizar la fusión His-MBP-TVMV-EGLN-3 para el ensayo debido a la inestabilidad de la proteína escindida. Para ambas enzimas, se utiliza como sustrato el péptido HIF-1 α correspondiente a los residuos 556-574. La reacción se lleva a cabo 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 seroalbúmina bovina (0,01 %). Se añade la enzima, una cantidad predeterminada para hidroxilar el 20 % de sustrato en 20 minutos, para iniciar la reacción. Cuando se utilizan inhibidores, los compuestos se preparan en sulfóxido de dimetilo a una concentración final de ensayo de 10 veces. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene transfiriendo 10 μ L de la mezcla de reacción a 50 μ L de una solución 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
- 45

5 aplican en manchas dos microlitros de la mezcla sobre una placa diana de MALDI-TOF MS para análisis con un Applied Biosystems (Foster City, CA) 4700 Proteomics Analyzer TOF-MALDI MS equipado con un láser de Nd:YAG (355 nm, ancho de pulsos de 3 ns, tasa de repetición de 200 Hz). El producto peptídico hidroxilado se identifica a partir del sustrato por el aumento de 16 Da. Los datos definidos como el porcentaje de la conversión del sustrato a producto se analizan en GraphPad Prism 4 para calcular los valores de IC₅₀.

Ensayo con ELISA de VEGF

10 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). Después de incubación durante la noche, las células se lavan con 100 µL de Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA) para eliminar el suero. El compuesto en DMSO se diluye seriadamente (a partir de 100 µM) en Opti-MEM y se añade a las células. El medio acondicionado se analiza para VEGF con un kit de inmunoensayo de VEGF humano Quantikine (R&D Systems, Minneapolis, MN). Las medidas de la densidad óptica a 450 nm se registran utilizando Spectra Max 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los datos definidos como % de estimulación de DFO se utilizan para calcular los valores de EC₅₀ con el software GraphPad Prism 4 (San Diego, CA).

15 Estudio de las extremidades traseras isquémicas de ratón

20 Todo el trabajo con animales se lleva a cabo de conformidad con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (National Academy of Sciences; Copyright ©1996). En estos experimentos se utilizaron ratones C57B1/6 machos de 9-10 semanas de edad de Charles River Laboratory (Portage, MI). Se administra a los ratones por vía oral vehículo (tampón de carbonato acuoso, 50 mM; pH 9,0) o el compuesto a ensayar en vehículo a 50 mg/kg o 100 mg/kg. Los animales reciben la dosis tres veces: el día 1 a las 8 AM y 5 PM, y el día 2 a las 8 AM. Una hora después de la primera dosis, se realiza la ligadura arterial unilateral bajo anestesia utilizando isoflurano. La arteria femoral se liga proximal al origen de la arteria poplítea. La extremidad contralateral se somete a un procedimiento quirúrgico simulado. La ligadura se realiza de forma alterna entre las extremidades traseras derecha e izquierda. Dos horas después de la administración de las 8 AM el día 2, se obtiene sangre por punción ventricular mientras que los ratones se anestesian con isoflurano. Las muestras de suero para el análisis de EPO se obtienen utilizando tubos de separación de suero de coágulo en gel. Se recogen el corazón, el hígado, y los músculos gastrocnemios, se congelan criogénicamente en nitrógeno líquido, y se conservan a -80 °C hasta su uso.

Ensayo de EPO en suero de ratón

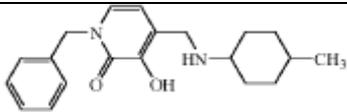
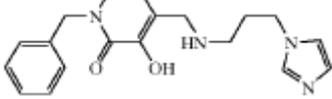
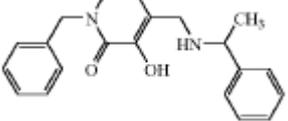
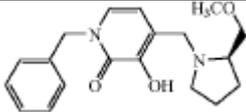
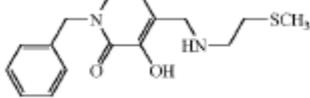
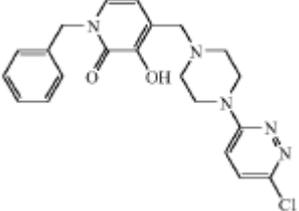
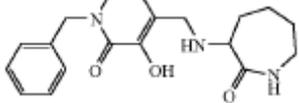
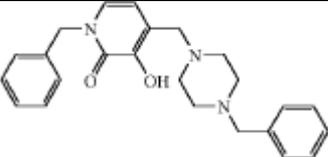
30 La EPO en suero de ratón se detecta utilizando el kit de ELISA Mouse Quantikine Erythropoietin de R & D Systems según las instrucciones del fabricante.

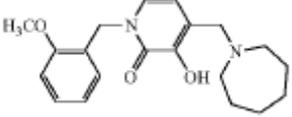
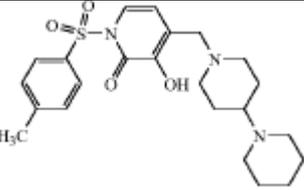
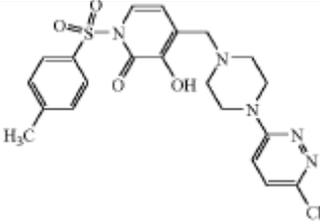
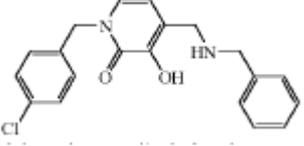
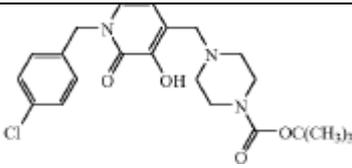
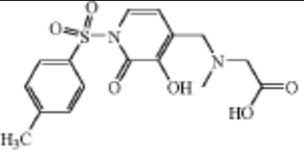
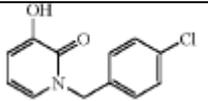
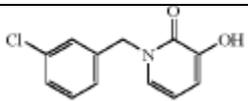
Análisis de transferencia Western de HIF en tejido de ratón

35 Los tejidos de los ratones conservados a -80 °C se pulverizan con mortero y mano de mortero enfriado con nitrógeno líquido. Los extractos nucleares se preparan utilizando un kit NE-PER (Pierce Biotechnology). Para la inmunoprecipitación, se añade extracto nuclear al anticuerpo monoclonal para HIF-1α (Novus, Littleton, CO) en una relación de tejido a anticuerpo de 200:1. La suspensión se incuba en un tubo de microcentrífuga cónica durante 4 horas a 4 °C. Se añaden entonces al tubo perlas de agarosa acopladas a proteína A/G (40 µL de una suspensión al 50 %). Después de una noche de volteo a 4 °C, se lavan las perlas 3 veces con solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo. Las perlas se preparan después para SDS-PAGE con 40 µL de tampón de muestra Laemmli. Las proteínas separadas en SDS-PAGE se transfieren a láminas de nitrocelulosa con el sistema de módulo de transferencia XCell-II (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las transferencias se bloquean con BSA al 5 % antes de la incubación con un anticuerpo de conejo para HIF-1α a una dilución 1:100 (Novus). A continuación, se lavan las transferencias con solución salina tamponada con Tris/Tween-20 y se incuban con anti-anticuerpo secundario de cabra conjugado con peroxidasa de rábano (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 Expresión 1600.

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

TABLA VIII

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

Nº	Compuesto	HIFPH2 IC ₅₀ (µM)	VEGF IC ₅₀ (µM)
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-hidroxi-2(1H)-ona</p>	1,2	7,4
F2	 <p>1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2(1H)-ona</p>	5	>100

El compuesto F2 se ensayó adicionalmente en el ensayo de EPO en suero de ratón descrito en la presente memoria anteriormente y se encontró que tenía una EC_{50} de EPO = 14 μ M.

Potenciación de la actividad de los neutrófilos

- 5 Un aspecto de la divulgación se refiere al aumento de la actividad de los neutrófilos y al aumento de la vida de los neutrófilos que pueden proporcionar los compuestos descritos. Lo que sigue proporciona métodos y ejemplos de aumento de la fagocitosis por los compuestos descritos. En los ejemplos siguientes la cepa de células Newman de *Staphylococcus aureus* es ATCC # 25904 y la cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es ATCC # 33591, y la línea celular U937 es ATCC # CRL-1593.2. Las células HaCaT fueron generadas por el procedimiento de Boukamp P *et al.*, "Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line". J Cell Biol. (1988) Mar:106(3):761-71.

- 10 Para ensayos bacterianos, se puede cultivar *S. Aureus* (ATCC 33591) en caldo Todd-Hewitt (THB) para la fase logarítmica (OD_{600} de 0,4 o $\sim 5 \times 10^7$ ufc/mL) y después se sedimenta, se lava y se resuspende en PBS o medio de cultivo de tejido RPMI 1640 a la concentración deseada. Se puede utilizar la sangre venosa de voluntarios sanos para sangre entera y aislamiento de los neutrófilos. Los neutrófilos se pueden purificar utilizando el kit PolyMorphPrep (Axis Shield), según las instrucciones del fabricante. La línea celular monocítica humana U937 se puede propagar en medio RPMI 1640 más 10 % de suero fetal de ternera, 1 mmol/L de NaPyr, 10 mmol/L de HEPES, y glucosa. La sangre entera o las células fagocíticas se pueden preincubar con mimosina (Sigma-Aldrich) (0-500 μ mol/L) durante 2-4 horas, después se pueden enfrentar a *S. Aureus* (ya sea 10^5 ufc en 100 μ L, añadidos a 300 μ L de sangre entera o con una MOI (multiplicidad de infección) de 1 bacteria/célula para los fagocitos aislados). Se siembran entonces alícuotas en placas sobre agar con caldo Todd-Hewitt (THB) después de 30 min (sangre entera y neutrófilos) o 60 min (U937 monocitos) para la enumeración de las unidades formadoras de colonias supervivientes de *S. Aureus*.

EJEMPLO 5

- 25 Se pre-incubaron neutrófilos humanos aislados durante 1 hora a 37 °C con un control que consiste en sulfóxido de dimetilo (DMSO), concentraciones 50 μ M y 200 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Se añadió entonces *Staphylococcus aureus* (cepa Newman) a los neutrófilos a una MOI de aproximadamente 0,1 (1 bacteria por cada 10 neutrófilos). Se tomaron muestras a 60 y 90 minutos en donde los neutrófilos se lisaron con agua, y las bacterias totales restantes se enumeraron sobre placas de agar con caldo Todd-Hewitt (THB).
- 30 La Figura 2 representa la eficacia de un compuesto descrito en la Tabla VIII en proporcionar un aumento de la destrucción de *S. aureus* (cepa Newman) a concentraciones de 50 μ M y 200 μ M frente al control. Como se puede ver en la Figura 2, a los 90 minutos después de la infección, aproximadamente la mitad de las unidades formadoras de colonias están ausentes a una concentración de 200 μ M.

EJEMPLO 6

- 35 Se preincubaron células de la línea celular monocítica humana U937 durante 2 horas a 37 °C bajo una atmósfera de 5 % de CO_2 con un control que consistía en DMSO y 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Se añadió entonces a las células *Staphylococcus aureus* (cepa virulenta Newman) a una MOI de aproximadamente 1 (1 bacteria por cada 1 célula). Se extraen muestras a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la infección. Las células U937 se lisaron con Triton™, y la cantidad de bacterias restantes se enumeró sobre placas de agar con THB.
- 40 Como se representa en la Figura 3, el inhibidor de 4-prolil-hidroxilasa, un compuesto descrito en la Tabla VIII es eficaz para destruir el *S. aureus* en comparación con un control (DMSO). A los 120 minutos, un compuesto descrito en la Tabla VIII produce una destrucción del 84 % de la cepa Newman de *S. aureus* cuando las células monocíticas se tratan con 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII, mostrando de este modo el aumento de la fagocitosis debido a la ampliación de la vida de los neutrófilos.

EJEMPLO 7

- 45 Se pretrataron dos muestras de células de la línea celular monocítica humana U937 con 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Una muestra se pre-incubó durante 1 hora y la otra muestra se pre-incubó durante 2 horas, ambas a 37 °C bajo una atmósfera de 5 % de CO_2 . Se añadió entonces *S. aureus* (cepa virulenta Newman) a las células a una MOI de aproximadamente 1-2 (1-2 bacterias por cada 1 célula). Se tomaron alícuotas de células de cada muestra a los 30, 60, 90, y 120 minutos después de la infección, las células U937 se lisaron inmediatamente con Triton™, y el total de bacterias restantes se enumeró sobre placas de agar con THB.

- 50 Como se representa en la Figura 4, las células U937 de monocitos pretratadas con 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII durante 1 hora (barras negras) casi no tuvieron unidades formadoras de colonias presentes 120 minutos después de la infección, mientras que las células pretratadas dos horas antes de la infección tuvieron aproximadamente el 15 % de unidades formadoras de colonias presentes en comparación con las células que no

fueron tratadas. Además, la Figura 4 indica que en el plazo de 1 hora después de que las células monocíticas U937 hubieran sido expuestas a *S. aureus* (cepa Newman), el número de unidades formadoras de colonias presentes se redujo significativamente con respecto a las células que no recibieron ningún inhibidor de HIF-1 α .

EJEMPLO 8

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

10 Como se representa en la figura 5, a los 120 minutos después de la infección, las células infectadas por MRSA tenían sólo el 25 % del porcentaje medio de unidades formadoras de colonias presentes en comparación con el control como se representa por las barras negras. Como también se representa en la figura 5, a los 60 minutos después de la infección, la cepa Newman de *S. aureus* tenía sólo aproximadamente 12 % del porcentaje medio de unidades formadoras de colonias presentes en comparación con el control, y casi ninguna unidad formadora de colonia presente a los 120 minutos después de la infección como se representa por las barras rayadas.

EJEMPLO 9

20 Se infectaron dos muestras de células de la línea celular monocítica humana U937 tratadas con 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII, con cualquiera de *S. aureus* (cepa Newman) y *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Ambas bacterias se añadieron a una MOI de aproximadamente 2-3 (2-3 bacterias por cada 1 célula). Se tomaron alícuotas de células de cada muestra a los 30, 60, 90, y 120 minutos después de la infección. Las células U937 se lisaron inmediatamente con Triton™, y las bacterias restantes totales se enumeraron sobre placas de agar con THB.

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

EJEMPLO 10

30 Se trataron tres muestras de células de la línea celular monocítica humana U937 con mimosina 100 μ M, 2 mg/mL de vancomicina o 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Cada muestra se infectó o con *S. aureus* (cepa Newman) o con *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Ambas bacterias se añadieron a una MOI de aproximadamente 2-3 (2-3 bacterias por cada 1 célula). A los 120 minutos después de la infección se retiraron alícuotas de las seis muestras y las células U937 se lisaron inmediatamente con Triton™, y las bacterias restantes totales se enumeraron sobre placas de agar con THB.

35 Como se representa en la Figura 7, la concentración 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII potenció la destrucción de ambas cepas bacterianas, es decir, *S. aureus*, Newman (barras rayadas) o MRSA (barras negras), en comparación con las células tratadas con mimosina. Con referencia a las barras rayadas que representan la cepa Newman, como se ha representado adicionalmente en la Figura 7, la muestra tratada con 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII tenía un porcentaje medio más bajo de unidades formadoras de colonias presentes que las células tratadas con vancomicina. Las células U937 infectadas con MRSA (barras negras) tenían aproximadamente 40 % de las unidades formadoras de colonias presentes frente a las células no tratadas y menos de la mitad del número de las tratadas con mimosina.

40 La Figura 8 representa el porcentaje medio de unidades formadoras de colonias presentes (cepa Newman) frente al control para las células monocítica humana (U937) a los 30, 60, 90, y 120 minutos después de la infección, cuando se tratan con 10 μ M de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Las barras negras representan el tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII que comienza en el momento de la infección con *S. aureus*, las barras rayadas representan las células pretratadas con un compuesto descrito en la Tabla VIII y las barras blancas representan las células pretratadas dos horas antes de la infección con *S. aureus*.

45 La Figura 9 representa el porcentaje medio de unidades formadoras de colonias presentes a los 120 minutos después de la infección frente a DMSO (control) cuando las células HaCaT se pretratan durante 1 hora según los ejemplos anteriores con mimosina 800 μ M, 10 μ M de compuesto descrito en la Tabla VIII o 1 μ g/mL de vancomicina, seguido de la inoculación con *S. aureus* (cepa Newman, barras rayadas) y *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, barras negras). La Figura 10 representa el porcentaje medio de unidades formadoras de colonias presentes a los 30, 60, 90, y 120 minutos después de la infección para la cepa Newman de *S. aureus* (barras rayadas) y MRSA

(barras negras) cuando las células HaCaT se pretratan durante 1 hora según los ejemplos anteriores con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

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

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

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

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

Cicatrización de heridas

EJEMPLO 11

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

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

La Figura 16 muestra la reducción significativa en el tamaño de las lesiones cutáneas (heridas) para los animales del grupo 1 (círculos sólidos (●)) tratados con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII frente a los animales no tratados (triángulos sólidos (▲)). Como se representa en la Figura 16, los ratones se infectaron con cepa Newman de *S. aureus* seguido de tratamiento con 10 μM de un compuesto descrito en la Tabla VIII o de ningún tratamiento a las 2 horas después de la infección. Los datos muestran la reducción en el tamaño de las lesiones cutáneas (heridas) para los animales tratados con un compuesto descrito en la Tabla VIII (círculos sólidos (●)) o sin tratar (triángulos sólidos (▲)).

EJEMPLO 12

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

La Figura 17 es un histograma en donde se representa el número de unidades formadoras de colonias observadas por gramo de tejido de la piel. Las líneas rectas indican el valor medio para cada grupo. Los resultados para el grupo no tratado se representan en (A), los resultados para el grupo tratado con DMSO se representan en (B) y los resultados para el grupo tratado con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII se representan en (C).

La Figura 18 es un gráfico de las unidades formadoras de colonias de bacterias observadas encontradas en los riñones de los animales. Los resultados para el grupo no tratado se representan en (A), los resultados para el grupo tratado con DMSO se representan en (B) y los resultados para el grupo tratado con 10 µM de un compuesto descrito en la Tabla VIII se representan en (C). Como se puede ver a partir de estos datos, la mitad de los animales tratados con el inhibidor de HIF-1α prolil-hidroxilasa descrito en la Tabla VIII no tenían bacterias en el riñón, lo que indica que el compuesto descrito en la Tabla VIII fue capaz de prevenir sistémicamente la diseminación de la infección desde la herida hasta el riñón.

EJEMPLO 13

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

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

KITS

También se describen kits que comprenden los inhibidores de HIF-1α prolil-hidroxilasa que van a ser administrados a un ser humano, mamífero, o célula. Los kits pueden comprender una o más dosis unitarias envasadas de una composición que comprende uno o más inhibidores de HIF-1α prolil-hidroxilasa que van a ser administrados a un ser humano, mamífero, o célula. Las ampollas de dosis unitarias o los envases multidosis, en los que los inhibidores de HIF-1α prolil-hidroxilasa a ser administrados se envasan antes del uso, pueden comprender un recipiente herméticamente sellado que encierra una cantidad de polinucleótido o solución que contiene una sustancia adecuada para una dosis farmacéuticamente eficaz del mismo, o múltiplos de una dosis eficaz. El inhibidor de HIF-1α prolil-hidroxilasa se puede envasar como una formulación estéril, y el recipiente sellado herméticamente se diseña para conservar la esterilidad de la formulación hasta su uso.

Los inhibidores de HIF-1α prolil-hidroxilasa descritos también pueden estar presentes en líquidos, emulsiones, o suspensiones para la administración de agentes terapéuticos activos en forma de aerosol a las cavidades del cuerpo, tales como la nariz, la garganta o vías bronquiales. La relación de los inhibidores de HIF-1α prolil-hidroxilasa a los demás agentes de composición de estas preparaciones variará según lo requiera la forma de dosificación.

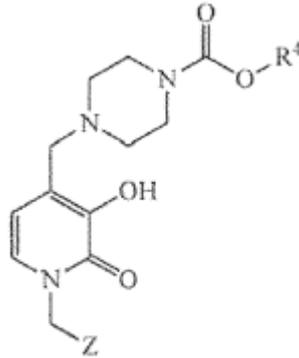
Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de formas farmacéuticas sólidas, semi-sólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, lociones, cremas, geles, o similares, preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración única de una dosis precisa. Las composiciones incluirán,

como se señaló anteriormente, una cantidad eficaz del inhibidor de HIF-1 α prolil-hidroxilasa en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, excipientes, adyuvantes, diluyentes, etc.

- 5 Para las composiciones sólidas, los excipientes 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 se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se describe en la presente memoria y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, dextrosa, solución salina acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar así una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a ser administrada puede contener también cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos actuales de preparación de tales formas farmacéuticas son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, citado anteriormente.
- 10
- 15 La administración parenteral, si se usa, se caracteriza generalmente por inyección. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, bien como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Un enfoque más recientemente revisado para la administración parenteral implica el uso de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de forma que se mantenga un nivel constante de dosis. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 3.710.795.
- 20 Cuando los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa van a ser administrados a un mamífero distinto de un ser humano, el mamífero puede ser un primate no humano, un caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o un roedor. Los términos ser humano y mamífero no indican una edad o sexo particular. Por lo tanto, pretenden estar cubiertos los sujetos adultos y los recién nacidos, así como los fetos, tanto machos como hembras. Un paciente, sujeto, ser humano o mamífero se refiere a un sujeto aquejado de una enfermedad o trastorno. El
- 25 término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un inhibidor de HIF-1 α prolil-hidroxilasa que tiene la fórmula:

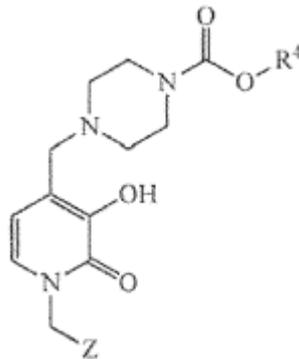


5 en donde Z es fenilo sustituido con 1 a 5 halógenos seleccionados de flúor y cloro; R⁴ es alquilo C₁-C₄ lineal o alquilo C₃-C₄ ramificado; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección en un sujeto mediante el aumento de la respuesta inmunitaria celular.

10 2. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde la infección es causada por un patógeno seleccionado entre bacterias, virus, levaduras, hongos, o parásitos.

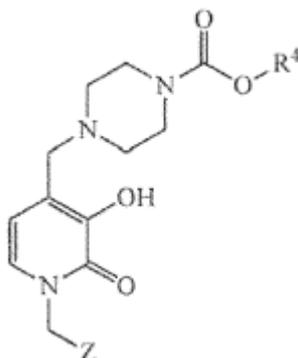
3. Una composición que comprende un inhibidor de HIF-1 α prolil-hidroxilasa que tiene la fórmula:



en donde Z es fenilo sustituido con 1 a 5 halógenos seleccionados de flúor y cloro; R⁴ es alquilo C₁-C₄ lineal o alquilo C₃-C₄ ramificado; o

15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una herida en un sujeto.

4. Una composición que comprende un inhibidor de HIF-1 α prolil-hidroxilasa que tiene la fórmula:



en donde Z es fenilo sustituido con 1 a 5 halógenos seleccionados de flúor y cloro; R⁴ es alquilo C₁-C₄ lineal o alquilo C₃-C₄ ramificado; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto.

- 5 5. La composición para uso según la reivindicación 4, en donde la composición comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos.
6. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁴ es metilo.
7. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁴ es etilo.
8. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁴ es *tert*-butilo.
- 10 9. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Z es 4-clorofenilo.
10. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Z se selecciona de 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, y 4-fluorofenilo.
11. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Z se selecciona 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.
- 15 12. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el inhibidor de HIF-1 α 4-prolil-hidroxilasa es 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo.
13. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el inhibidor de HIF-1 α 4-prolil-hidroxilasa se selecciona de:
- 20 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;
- 25 4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo;
- 4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo;
- 4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
- 4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo;
- 4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo;
- 30 4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo;
- 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;

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

5 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

14. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el inhibidor de HIF-1 α 4-prolil-hidroxilasa es una sal que comprende aniones seleccionados de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, y citrato.

10 15. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el inhibidor de HIF-1 α 4-prolil-hidroxilasa es una sal que comprende cationes seleccionados de amonio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y bismuto.

15

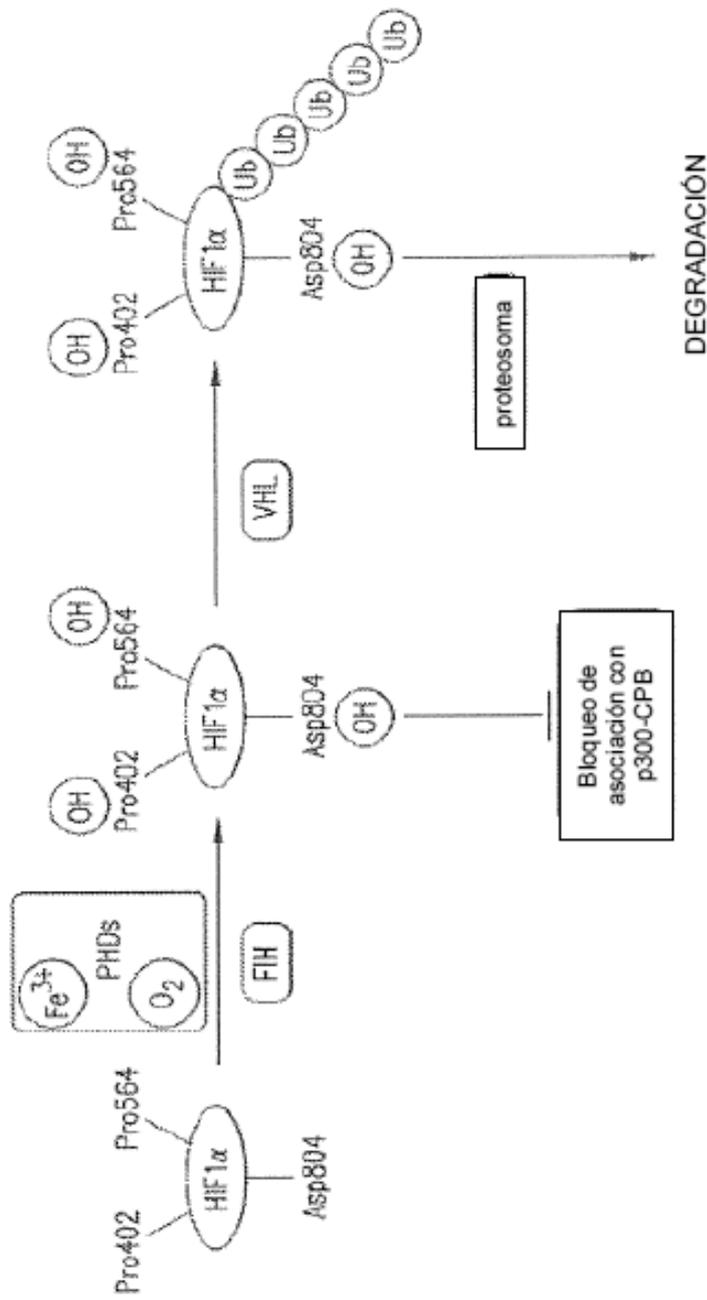


FIG.1

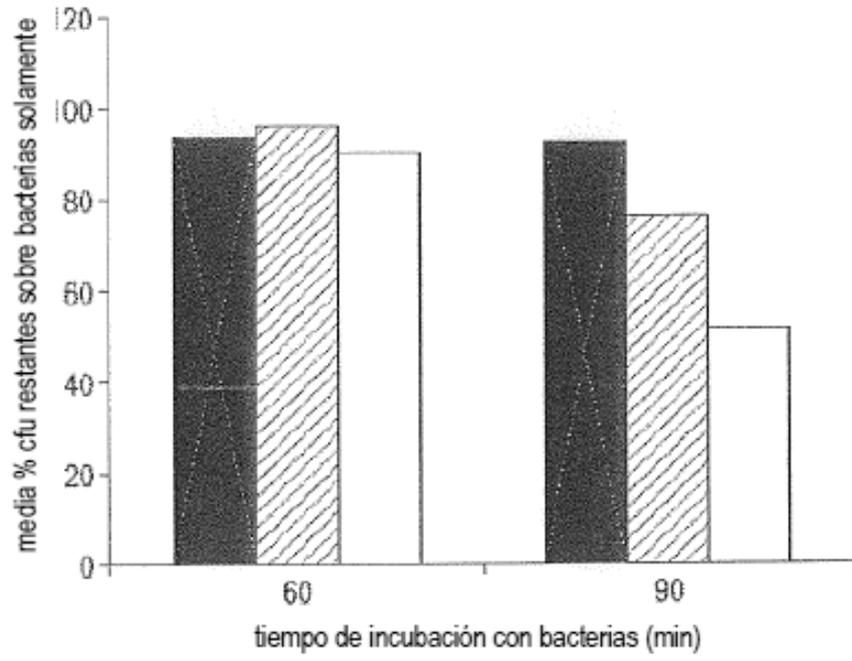


FIG.2

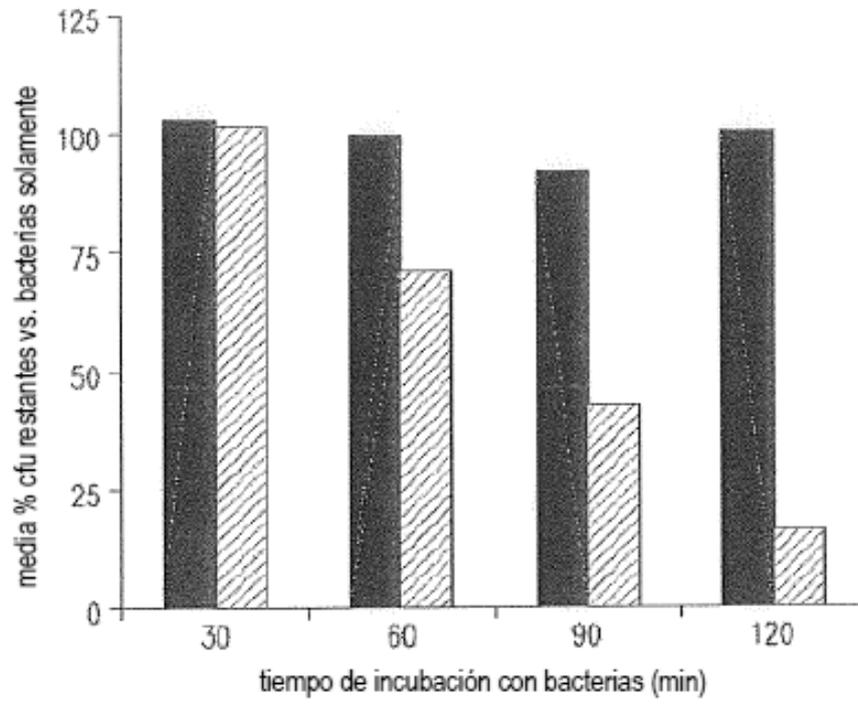


FIG.3

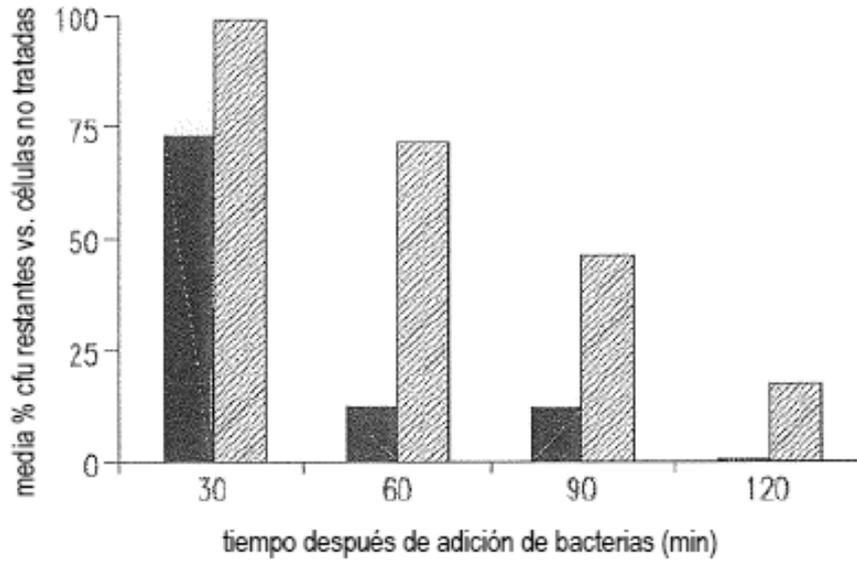


FIG.4

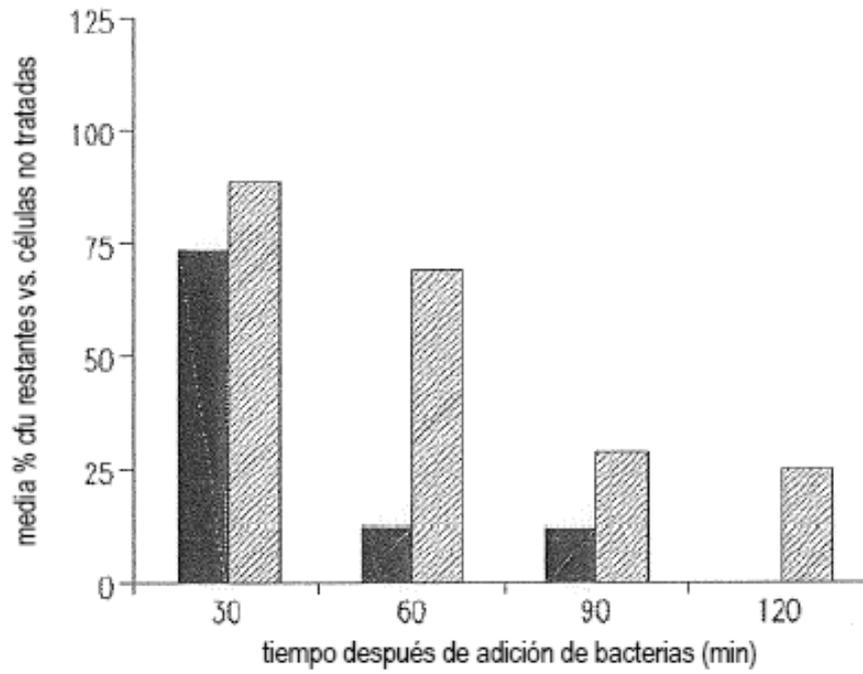


FIG.5

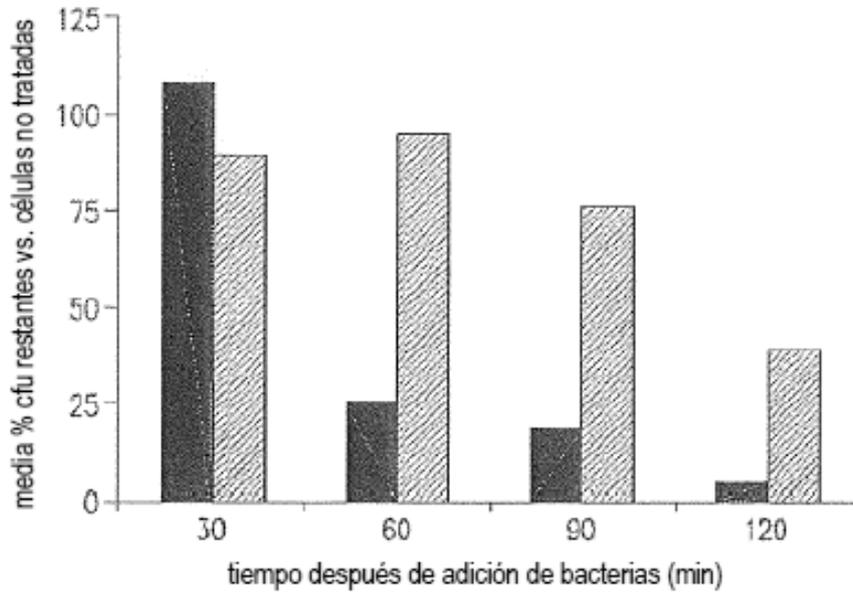


FIG.6

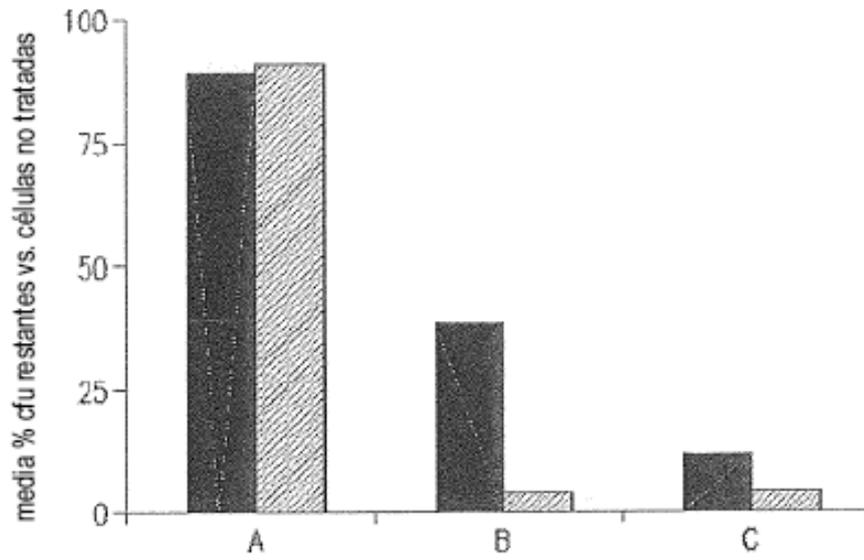


FIG.7

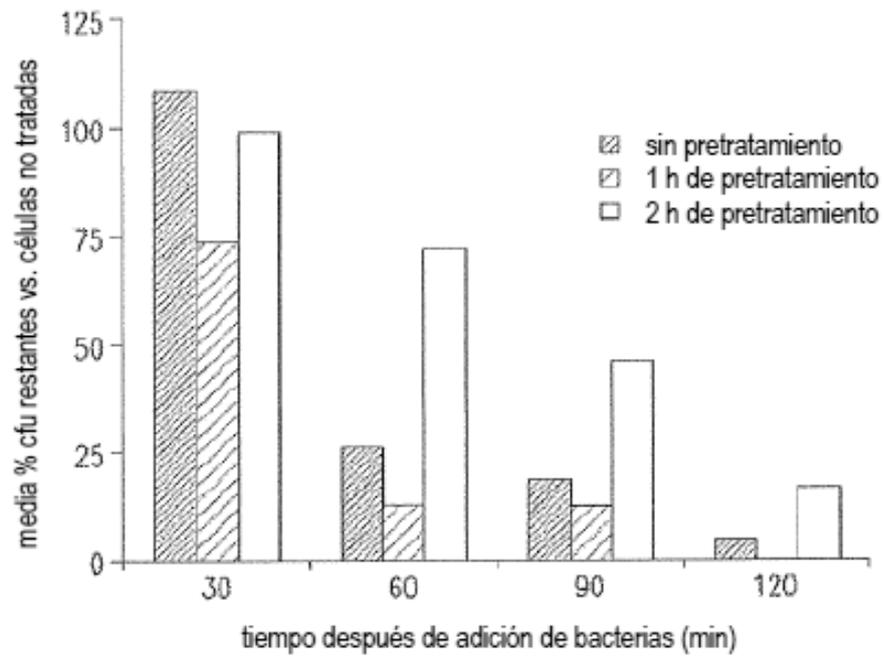


FIG.8

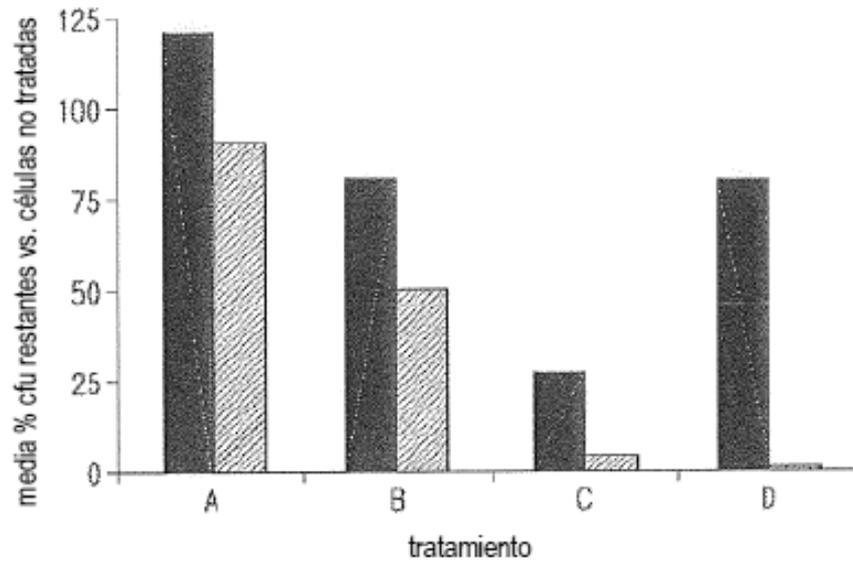


FIG.9

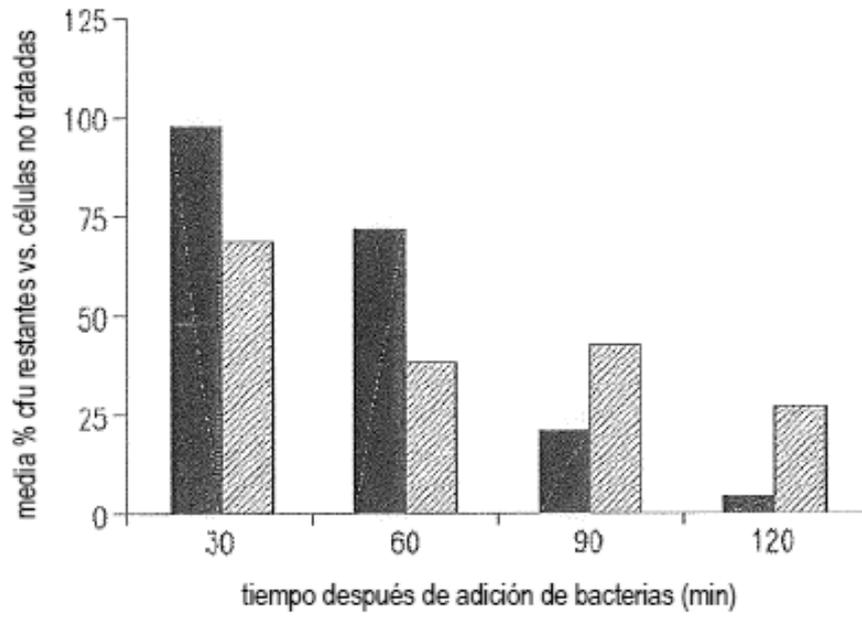


FIG.10

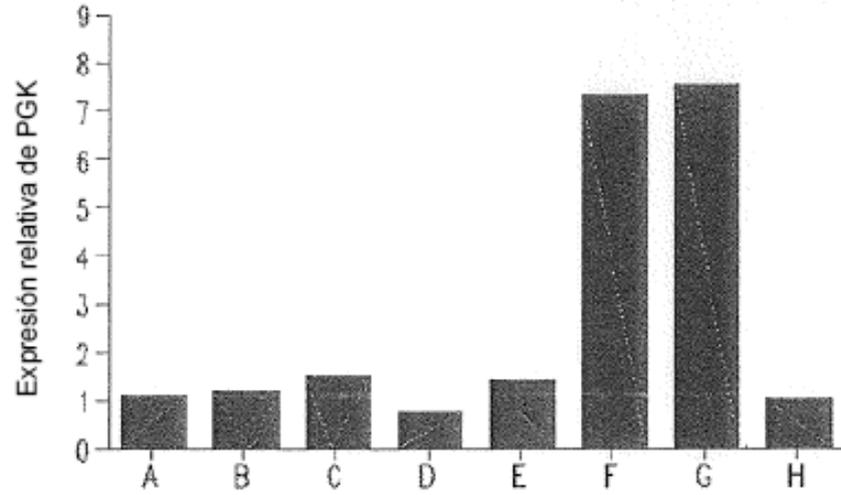


FIG.11

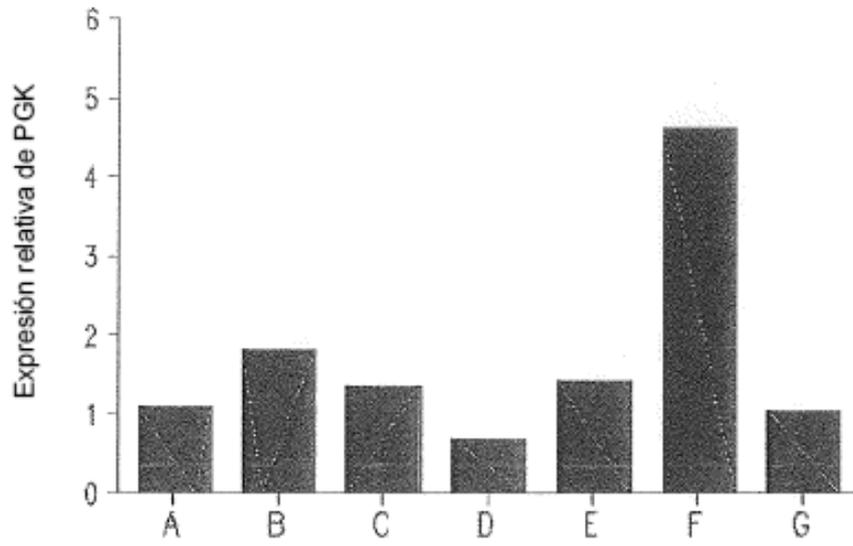


FIG.12

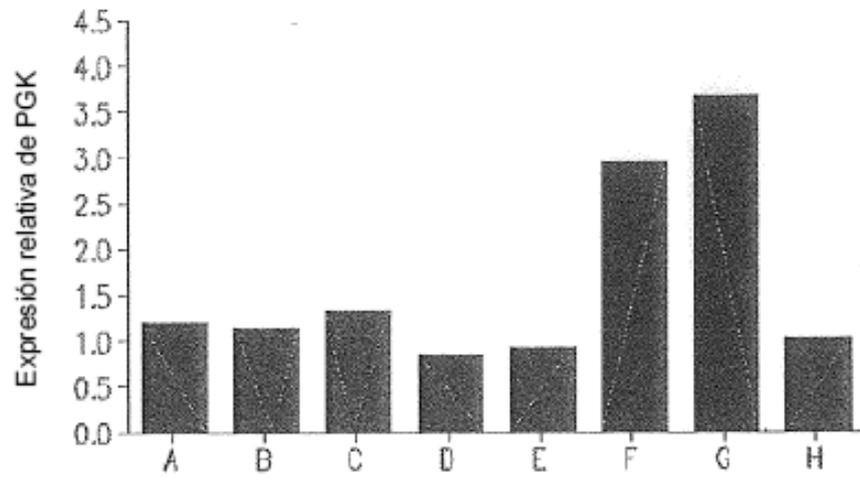


FIG.13

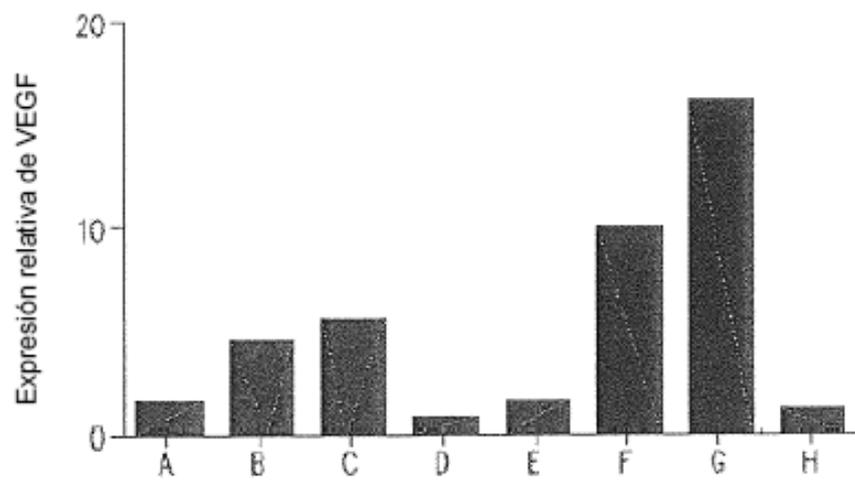


FIG.14

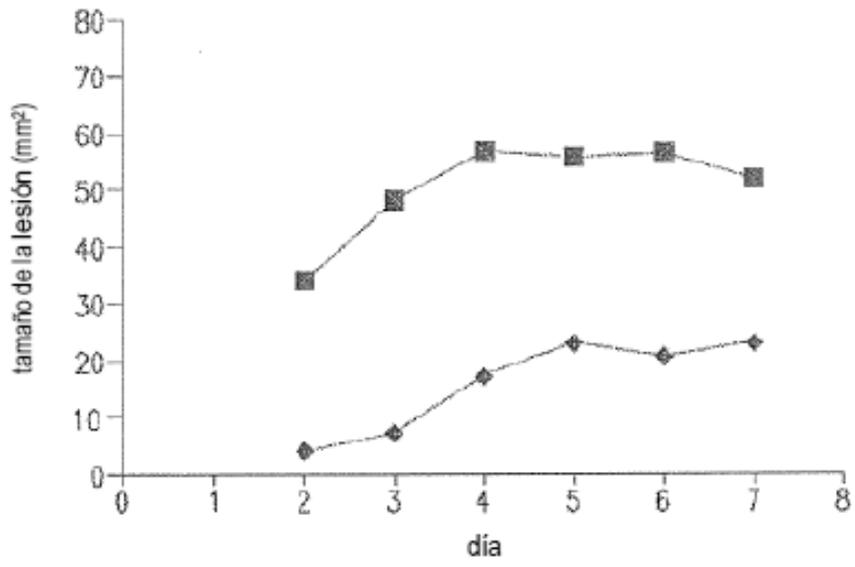


FIG.15

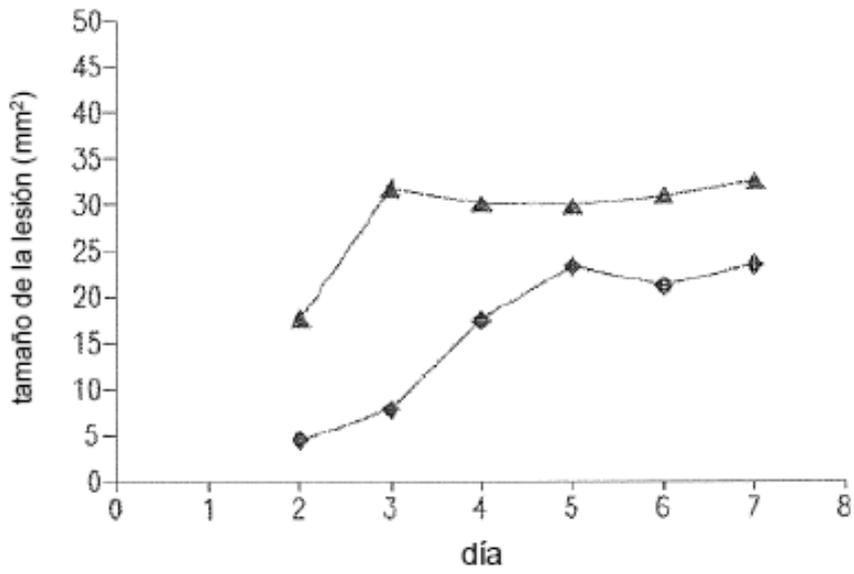


FIG.16

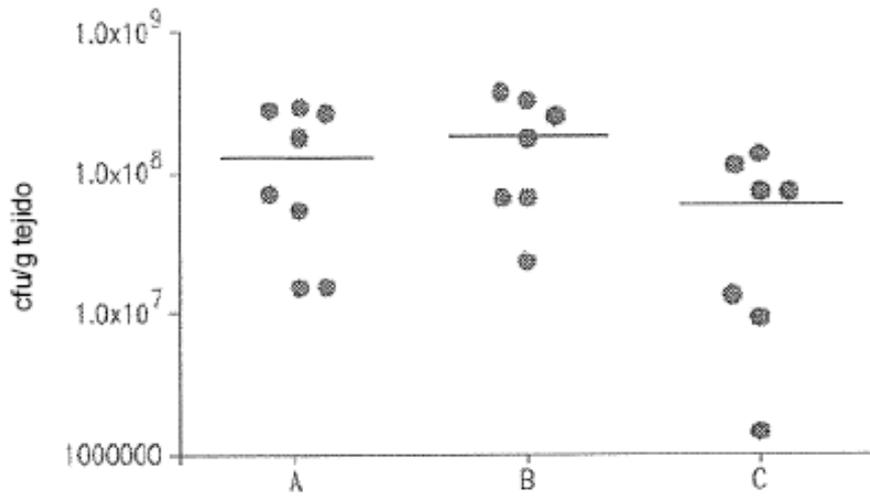


FIG.17

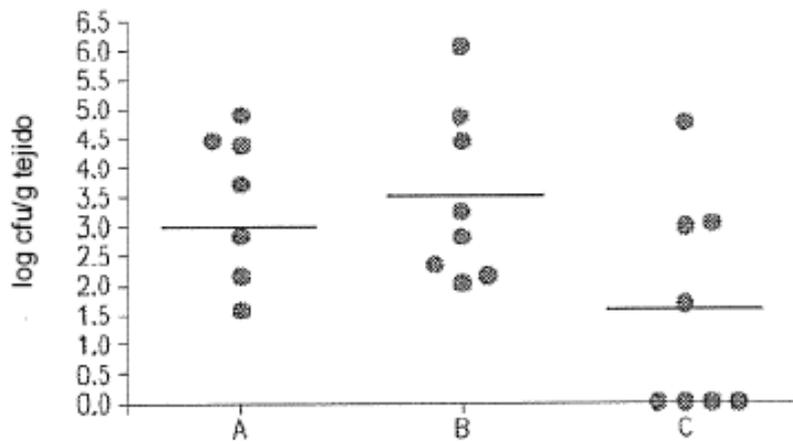


FIG.18

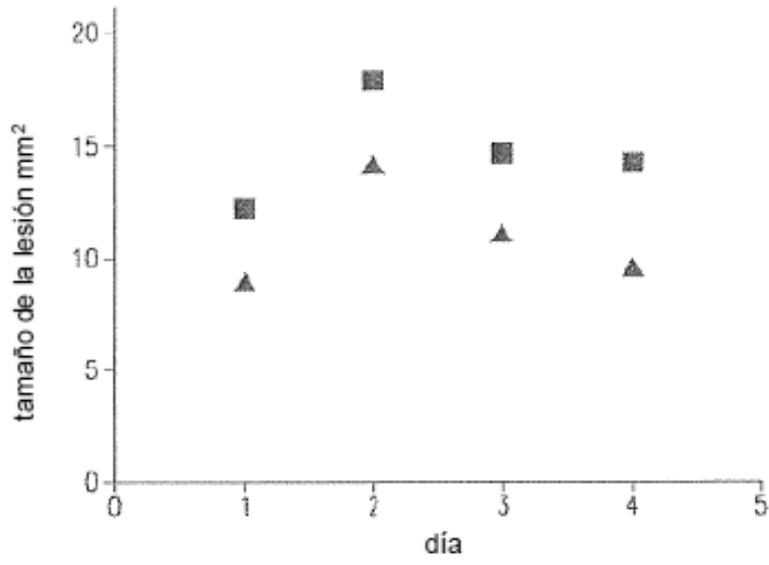


FIG.19

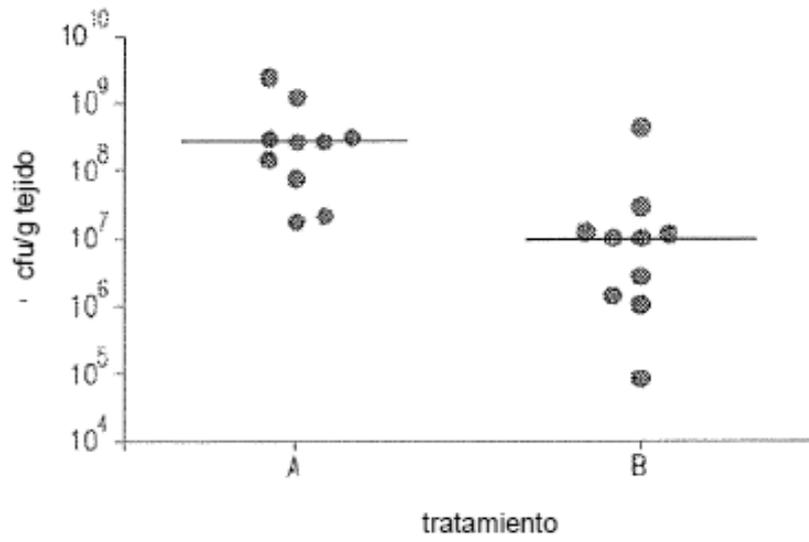


FIG.20