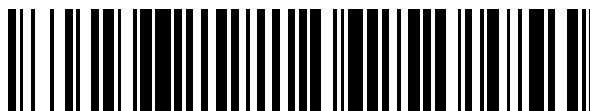


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 524**

51 Int. Cl.:

C07D 311/56 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/37 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2010 PCT/CN2010/001057**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011 WO11006355**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10799353 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2454249**

54 Título: **Compuestos como miméticos de hipoxia, y composiciones, y usos de estos**

30 Prioridad:

15.07.2009 CN 200910089274

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2019

73 Titular/es:

**BEIJING BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD
(100.0%)
Building 29, Zone-B, BPU Software Park, 1 North
Disheng Street, Business Development Area,
Daxing
Beijing 100176, CN**

72 Inventor/es:

**KANG, XINSHAN;
LONG, WEI;
MA, CUNBO;
WANG, YANPING;
CAO, HONG;
WANG, YINXIANG;
TAN, FENLAI y
HU, YUNYAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 702 524 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

Compuestos como miméticos de hipoxia, y composiciones, y usos de estos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos sustituidos, y composiciones de estos, así como a tales compuestos y composiciones para uso como miméticos de hipoxia. Esta invención divulga además métodos para aumentar los niveles o actividad de HIF (factor inducible de la hipoxia) en un sujeto o tratar una afección asociada con niveles o actividad de HIF, tal como la isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión sistémica, talasemia, diabetes, cáncer y un trastorno inflamatorio.

Antecedentes de la invención

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

15 El complejo transcripcional HIF comprende un heterodímero: HIF es una proteína nuclear constitutiva que se dimeriza con subunidades HIF reguladas por el oxígeno. La regulación del oxígeno se produce a través de la hidroxilación de las subunidades HIF, que luego son destruidas rápidamente por el proteosoma. En células oxigenadas, la proteína supresora de tumores von Hippel-Lindau (pVHL) se une a las subunidades HIF hidroxiladas, promoviendo así su proteólisis dependiente de la ubiquitina. Este proceso se suprime en condiciones hipóxicas, estabilizando HIF y promoviendo la activación transcripcional por el complejo HIF.

20 La hidroxilación de las subunidades de HIF puede ocurrir en los residuos de prolina y asparagina y puede estar mediada por una familia de enzimas dependientes de 2-oxoglutarato. Esta familia incluye las isozimas HIF prolihidroxilasas (PHD), que hidroxilan Pro 402 y Pro 564 del HIF1 humano, así como el factor inhibidor de HIF (FIH), que hidroxila Asn 803 del HIF1 humano. La inhibición del FIH o de las PHDs conduce a la estabilización de HIF y la activación transcripcional. Véase, por ejemplo, Schofield y Ratcliffe, Nature Rev. Mol. Cell Biol., Vol. 5, páginas 343-354 (2004).

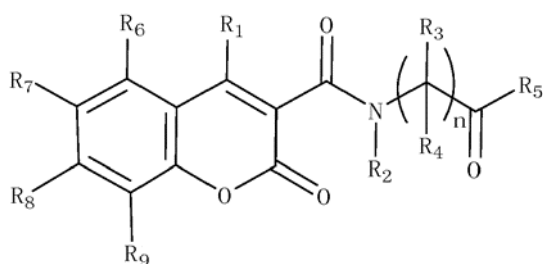
25 El documento de patente internacional WO 2007/103905 describe derivados de glicina N-sustituidos heteroaromáticos bicíclicos, que se describen como antagonistas de las prolihidroxilasas de HIF y se describen como útiles para tratar enfermedades que se benefician de la inhibición de esta enzima, siendo la anemia un ejemplo.

30 El documento de patente internacional WO 2007/025169 describe inhibidores de HIF-1 y métodos de uso de estos.

35 Por lo tanto, agentes nuevos o mejorados que modulan HIF (tal como que aumentan los niveles de HIF o su actividad) se necesitan continuamente para desarrollar productos farmacéuticos nuevos y más eficaces para tratar afecciones o enfermedades asociadas con HIF, tal como la isquemia, anemia, curación de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión sistémica, talasemia, diabetes, cáncer y un trastorno inflamatorio, por nombrar algunos. Al descubrir agentes nuevos o mejorados que modulan el nivel de HIF o la actividad, también es deseable, pero no se requiere, descubrir agentes con propiedades químicas o biológicas mejoradas, tales como la solubilidad, biodisponibilidad, farmacocinética, farmacodinámica, toxicidad y/o con menos efectos secundarios tal como menos efectos secundarios cardiovasculares. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento se dirigen hacia estas necesidades y otros fines.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un solvato de este o un quelato de este como se define en la reivindicación 1.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas como se definen en la reivindicación 58. La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección como se define en la reivindicación 62.

Otras realizaciones se exponen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Descripción de las Figuras

La Figura 1 ilustra ciertos ejemplos de los efectos de los compuestos sobre el nivel de EPO en ratones 4 horas después de la administración de diferentes compuestos (utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo B).

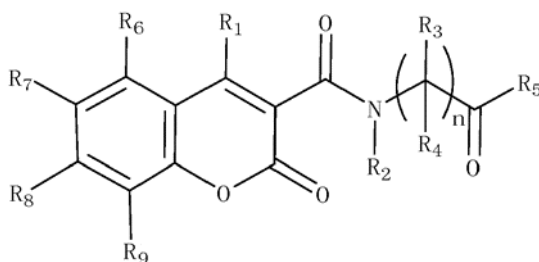
La Figura 2 ilustra ciertos ejemplos de los efectos de los compuestos sobre el nivel de recuento de glóbulos rojos (RBC) en ratones en el día 9 después de 7 días de una dosis diaria de 60 mg/kg (utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo C).

La Figura 3 ilustra ciertos ejemplos de los efectos de los compuestos sobre el nivel de hemoglobina en la sangre (HGB) en ratones en el día 9 después de 7 días de una dosis diaria de 60 mg/kg (utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo C).

La Figura 4 ilustra las curvas farmacocinéticas en ratas para ciertos compuestos de ejemplo después de una dosis oral única de 50 mg/kg (utilizando el ensayo descrito en el Ejemplo D).

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula I:



I

o una sal de este, un solvato de este o un quelato de este farmacéuticamente aceptables, en donde:

n es de 1 a 6;

R₁ es OH, SH, NR₃R₄, NHC(O)R₂, NHSO₂R₂ o sulfonilo;

R₂ es H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ sustituido; o al menos un par de R₃ y R₄, junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo sustituido de 3 a 6 miembros;

R₅ es OH, SH, NH₂, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido o sulfanilo;

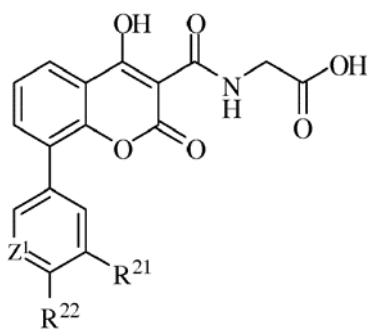
cada uno de R₆ y R₇ es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, NR₃R₄, C(O)OH, OR₁₂, SR₁₂, SO₂R₁₂, CN, NO₂, halógeno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, alquilsililo, alquilsililo sustituido, alquilsililo, alquilsililo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, o X-R₁₁;

o R₆ y R₇, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un anillo de 4 a 7 miembros o un anillo sustituido de 4 a 7 miembros;

X es -N(R₁₀)-Y- o -YN(R₁₀)-;

Y es C(O), SO₂, alqueno, alqueno sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alqueno o alqueno sustituido;

- 5 R_8 es H, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido con halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi, en donde al menos uno de R_8 y R_9 es fenilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi en la posición para- o meta o en donde uno de R_8 y R_9 es fenilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi en la posición para o meta; y el otro de R_8 y R_9 es H, halógeno, OH, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior; o en donde uno de R_8 y R_9 es fenilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi en la posición para o meta; y el otro de R_8 y R_9 es H;
- R_{10} es H, alquilo C_1 - C_6 o alquilo C_1 - C_6 sustituido;
- R_{11} es H, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y
- R_{12} es H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido o NR_3R_4 ;
- 10 en donde sustituido se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con el mismo o diferentes sustituyente(s) en donde los sustituyentes incluyen -X, $-R_{33}$, -OH, =O, $-OR_{33}$, SR_{33} , -SH, =S, $-NR_{33}R_{34}$, = NR_{33} , - CX_3 , - CF_3 , -CN, - NO_2 , $-S(O)_2R_{33}$, $-OS(O)_2OH$, $-OS(O)_2R_{33}$, - $OP(O)(OR_{33})(OR_{34})$, - $C(O)R_{33}$, - $C(S)R_{33}$, - $C(O)OR_{33}$, - $C(O)NR_{33}R_{34}$, - $C(O)OH$, - $C(S)OR_{33}$, $-NR_{35}C(O)NR_{33}R_{34}$, - $NR_{35}C(S)NR_{33}R_{34}$, $-NR_{35}C(NR_{33})NR_{33}R_{34}$, - $C(NR_{33})NR_{33}R_{34}$, $-S(O)_2NR_{33}R_{34}$, $-NR_{35}S(O)_2R_{33}$, $-NR_{35}C(O)R_{33}$, y $S(O)R_{33}$ donde cada X es independientemente un halógeno; cada R_{33} y R_{34} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, $NR_{35}R_{36}$, - $C(O)R_{35}$ o - $S(O)_2R_{35}$ u opcionalmente R_{33} y R_{34} junto con el átomo al que R_{33} y R_{34} están unidos se unen para forman uno o más anillos heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y R_{35} y R_{36} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente R_{35} y R_{36} junto con el átomo de nitrógeno al cual R_{35} y R_{36} están unidos forman uno o más anillos heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.
- 20 En algunas realizaciones, R_1 es OH o SH.
- En algunas realizaciones adicionales, R_1 es OH.
- En algunas realizaciones, R_2 es H o alquilo C_1 - C_6 (tal como metilo o etilo).
- En algunas realizaciones adicionales, R_2 es H.
- En algunas realizaciones, R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, alquilo C_1 - C_6 o haloalquilo C_1 - C_6 .
- 30 En algunas realizaciones, R_3 y R_4 son cada uno independientemente H o alquilo C_1 - C_6 (tal como metilo o etilo).
- En algunas realizaciones, R_3 y R_4 son cada uno H.
- En algunas realizaciones, R_5 es OH, SH, NH_2 o alcoxi C_1 - C_6 .
- En algunas realizaciones adicionales, R_5 es OH.
- En algunas realizaciones, al menos uno de R_6 y R_7 es halógeno o un resto sustituido con al menos un halógeno.
- 35 En algunas realizaciones, al menos uno de R_6 y R_7 es independientemente alcoxi o alcoxi sustituido.
- En algunas realizaciones, al menos uno de R_6 y R_7 es independientemente arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.
- En algunas realizaciones, R_8 es fenilo sustituido o heteroarilo sustituido.
- En algunas realizaciones, uno de R_8 y R_9 es fenilo sustituido, o R_8 es piridilo sustituido.
- 40 En algunas realizaciones, uno de R_8 y R_9 es fenilo o fenilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi en la posición para y/o meta.
- En algunas realizaciones, R_8 es piridilo o piridilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi en la posición para y/o meta.
- En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula II:



II

en donde:

R²¹ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

R²² es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

5 Z¹ es CR²³; y R²³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

siempre que al menos uno de R²¹ y R²² y R²³, si está presente, sea halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R²¹ es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.

10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R²² es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R²³ es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.

15 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, uno de R²¹, R²² y R²³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y los otros dos de R²¹, R²² y R²³ son cada uno H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, uno de R²¹ y R²³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y el otro de R²¹ y R²³ es H.

En algunas realizaciones adicionales del compuesto de Fórmula II, R²² es H.

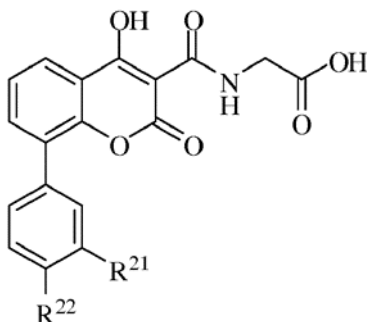
20 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, dos de R²¹, R²² y R²³ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y el otro de R²¹, R²², y R²³ es H.

En otras realizaciones adicionales del compuesto de Fórmula II, R²² es H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, R²¹, R²² y R²³ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

25 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula II, uno de R²¹ y R²² es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y el otro de R²¹ y R²² es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula IIa:



IIa

en donde:

R²¹ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y

R²² es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

5 siempre que al menos uno de R²¹ y R²² sea halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R²¹ es H; y R²² es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R²¹ es H; y R²² es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R²² es metilo o haloalquilo C₁-C₂.

10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R²² es metilo o etilo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R²² es H; y R²¹ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R²² es H; y R²¹ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

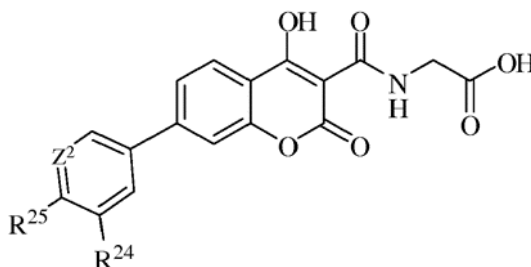
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R²¹ es metilo o haloalquilo C₁-C₂.

15 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R²¹ es metilo o etilo.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R²¹ y R²² son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIa, R²¹ y R²² son cada uno independientemente alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula III:



III

en donde:

R²⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

R²⁵ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

25 Z² es N o CR²⁶; y R²⁶ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

siempre que al menos uno de R²⁴ y R²⁵ y R²⁶, si está presente, sea halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula III, Z² es CR²⁶.

30 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula III, R²⁴ es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula III, R²⁵ es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula III, Z² es CR²⁶ y R²⁶ es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.

35 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula III, Z² es CR²⁶; uno de R²⁴, R²⁵ y R²⁶ es halógeno, alquilo C₁-C₆,

haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y los otros dos de R²⁴, R²⁵ y R²⁶ son cada uno H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula III, Z² es CR²⁶; uno de R²⁴ y R²⁶ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y el otro de R²⁴ y R²⁶ es H.

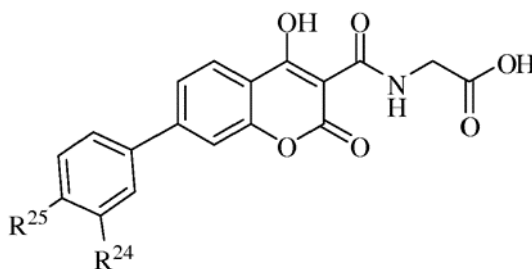
5 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula III, Z² es CR²⁶; dos de R²⁴, R²⁵ y R²⁶ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y el otro de R²⁴, R²⁵, y R²⁶ es H.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula III, Z² es CR²⁶; R²⁴, R²⁵ y R²⁶ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula III, Z² es N.

10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula III, uno de R²⁴ y R²⁵ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y el otro de R²⁴ y R²⁵ es H.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula IIIa



IIIa

donde:

15 R²⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y

R²⁵ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

siempre que al menos uno de R²⁴ y R²⁵ sea halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

20 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIIa, R²⁴ es H; y R²⁵ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIIa, R²⁵ es metilo o haloalquilo C₁-C₂.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIIa, R²⁵ es H; y R²⁴ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIIa, R²⁴ es metilo o haloalquilo C₁-C₂.

25 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula IIIa, R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula I, el compuesto es:

Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-fenil-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;

Ácido 2-(7-(2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;

30 Ácido 2-(7-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;

Ácido 2-(7-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;

Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;

Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;

Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;

35 Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;

- Ácido 2-(7-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(7-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- 5 Ácido 2-(4-hidroxi-7-(4-metoxifenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-m-tolil-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-p-tolil-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(8-(2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(8-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- 10 Ácido 2-(8-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- 15 Ácido 2-(8-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(8-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-8-(3-metoxifenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-8-(4-metoxifenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- 20 Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-m-tolil-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-p-tolil-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(piridin-4-il)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(piridin-3-il)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético; o
- 25 Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético.

También se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento.

- 30 Además, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un compuesto adicional tal como un agente estimulante de la eritropoyesis o un agente quimioterapéutico.

- 35 Adicionalmente, en este documento se proporcionan composiciones farmacéuticas con al menos un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad eficaz para el tratamiento de la isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión sistémica, talasemia, diabetes, cáncer, un trastorno inflamatorio o una combinación de estos.

- 40 Además, se proporcionan composiciones farmacéuticas con al menos un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una cantidad eficaz para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno, una afección asociada con el nivel de HIF o la actividad de HIF.

También se proporciona un uso de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente

aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con la anemia o isquemia en un sujeto que comprende administrar a un sujeto al menos un compuesto descrito en este documento.

5 También se proporciona un uso de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar la isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión sistémica, talasemia, diabetes, cáncer, un trastorno infamatorio, o una combinación de dos o más de estos en un sujeto que comprende administrar a un sujeto al menos un compuesto descrito en este documento.

10 También se proporciona un uso de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar la anemia en un sujeto que comprende administrar a un sujeto al menos un compuesto descrito en este documento.

También se proporciona un uso de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para modular la angiogénesis en un sujeto que comprende administrar al sujeto al menos un compuesto descrito en este documento.

15 Adicionalmente, se proporciona un uso de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para tratar al menos una enfermedad en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento.

20 También se proporciona un uso de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para inhibir la hidroxilación de HIF en un sujeto que comprende administrar al sujeto al menos un compuesto descrito en este documento.

Realizaciones adicionales de la invención se exponen en la descripción que sigue, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención.

25 A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc., utilizados en la memoria y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la siguiente memoria y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba.

30 Como se usa en este documento, cuando una variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición. Los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, cualquier estructura química dentro del alcance de la especificación representada, en su totalidad o en parte, con una configuración relativa abarca todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluida la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en los enantiómeros o estereoisómeros componentes utilizando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por los expertos en la técnica.

40 Los compuestos de Fórmula I, II, IIa, III y IIIa incluyen, pero no se limitan a, isómeros ópticos de compuestos de Fórmula I, II, IIa, III y IIIa, racematos y otras mezclas de estos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, las formas ópticamente activas, se pueden obtener por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o la cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Además, los compuestos de Fórmula I, II, IIa, III y IIIa incluyen las formas Z y E (o formas cis y trans) de los compuestos con dobles enlaces. Cuando los compuestos de Fórmula I, II, IIa, III y IIIa existen en diversas formas tautómeras, las entidades químicas de la presente invención incluyen todas las formas tautómeras del compuesto.

50 Los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a los compuestos de Fórmula I y todas sus formas farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados en el presente documento incluyen sales, solvatos, formas cristalinas (incluyendo polimorfos y clatratos), quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de estos farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en lo sucesivo, el término "compuesto" abarca no solo el propio compuesto, sino también una sal de este, un solvato de este, y un quelato de este farmacéuticamente aceptables, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

55 El término "solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un compuesto. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como los hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

En diversos lugares de la presente memoria, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en rangos. Se pretende específicamente que la invención incluya cada uno y cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁-C₃" está destinado específicamente a divulgar individualmente metilo, etilo y alquilo C₃ (incluyendo n-propilo e isopropilo).

5 Para los compuestos de la invención en los que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente seleccionado del grupo de Markush que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe una estructura que tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto; los dos grupos R pueden representar diferentes restos seleccionados del grupo de Markush definido para R.

10 Se aprecia además que ciertas características de la invención, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

15 El término "n miembros", donde n es un número entero, típicamente describe el número de átomos formadores de anillo en un resto donde el número de átomos formadores de anillo es n. Por ejemplo, la piridina es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y tiofeno es un ejemplo de un grupo heteroarilo de 5 miembros.

20 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente saturado, ramificado o de cadena lineal derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano de origen. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo y ciclopropan-1-ilo, butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, terc-butilo y similares. En ciertas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono. Como se usa en este documento, el término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

25 "Alqueno" se refiere a un grupo alquilo ramificado, de cadena lineal o cíclica insaturada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno de origen. El grupo puede estar en la forma Z o E (o conformación cis o trans) en el doble enlace(s). Los grupos alqueno típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo, cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo y similares. En ciertas realizaciones, un grupo alqueno tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono, o sea, un "alqueno inferior".

30 "Alquínilo" se refiere a una cadena lineal o ramificada insaturada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino de origen. Los grupos alquínilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilo; butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares. En ciertas realizaciones, un grupo alquínilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono (o sea, un "alquínilo inferior").

35 "Alcoxi" se refiere a un radical -OR donde R representa un alquilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi y similares.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical -C(O)-OR donde R representa un alquilo como se define en este documento.

40 "Ariilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático de origen. Ariilo abarca anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. Por ejemplo, ariilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados de N, O y S. En ciertas realizaciones, un grupo ariilo puede comprender de 6 a 10 átomos de carbono. Ariilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, que se define por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocicloalquilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no ariilo, como se definió en este documento.

50 "Ariilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o *sp*³, se reemplaza con un grupo ariilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalquilo, arilalqueno y/o arilalquínilo. En ciertas realizaciones, un grupo arilalquilo puede ser arilalquilo (C₆-C₃₀), por ejemplo, el grupo alquilo del grupo arilalquilo puede ser (C₁-C₁₀) y el resto ariilo puede ser (C₅-C₂₀).

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

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

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

5 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, pero no aromático. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se utiliza la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede ser cicloalquilo C_3-C_{10} , tal como, por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_6 .

10 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, pero no aromático en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo y sus átomos de hidrógeno asociados, cuando sea apropiado. Los heteroátomos típicos para reemplazar el(los) átomo(s) de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S y Si. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se utiliza la nomenclatura "heterocicloalcanilo" o "heterocicloalquenilo". Los grupos heterocicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y similares.

15 El heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes oxo ($=O$) u óxido ($-O$), tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

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

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

20 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo heteroaromático de origen. El heteroarilo abarca: anillos monocíclicos, aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, con los átomos del anillo restante siendo carbono; y anillos heterocicloalquilo policíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de

25 1 a 3, heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono y en donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros y un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos fusionados en donde solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o el anillo de cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1. El heteroarilo no abarca o se superpone con arilo como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilo

30 típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinoquizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser heteroarilo de 5 a 20 miembros, tal como, por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En ciertas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden ser los derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

35 "Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza por un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo puede ser un heteroarilalquilo de 6 a 30 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo puede ser de 1 a 10 miembros y el resto heteroarilo puede ser un heteroarilo de 5 a 20 miembros.

40 "Sulfonilo" se refiere a un radical $-S(O)_2R$ donde R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido como se definió en este documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo y similares.

45 "Sulfanilo" se refiere a un radical $-SR$ donde R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido como se definió en este documento que puede estar opcionalmente sustituido como se definió en este documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y similares.

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

en seres humanos.

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

"Excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refieren, respectivamente, a un excipiente, vehículo o adyuvante con el que se administra al menos un compuesto de la presente divulgación.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra al menos un compuesto de la presente divulgación.

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

"Sujeto" incluye mamíferos y seres humanos. Los términos "ser humano" y "sujeto" se usan indistintamente en este documento.

"Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados cada uno independientemente con el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R₃₃, -OH, =O, -OR₃₃, SR₃₃, -SH, =S, -NR₃₃R₃₄, =NR₃₃, -CX₃, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R₃₃, -OS(O)₂OH, -OS(O)₂R₃₃, -OP(O)(OR₃₃)(OR₃₄), -C(O)R₃₃, -C(S)R₃₃, -C(O)OR₃₃, -C(O)NR₃₃R₃₄, -C(O)OH, -C(S)OR₃₃, -NR₃₅C(O)NR₃₃R₃₄, -NR₃₅C(S)NR₃₃R₃₄, -NR₃₅C(NR₃₃)NR₃₃R₃₄, -C(NR₃₃)NR₃₃R₃₄, -S(O)₂NR₃₃R₃₄, -NR₃₅S(O)₂R₃₃, -NR₃₅C(O)R₃₃, y S(O)R₃₃ donde cada X es independientemente un halo; cada R₃₃ y R₃₄ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido NR₃₅R₃₆, -C(O)R₃₅ o -S(O)₂R₃₅ u opcionalmente R₃₃ y R₃₄, junto con el átomo al que están unidos R₃₃ y R₃₄, forman uno o más heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y R₃₅ y R₃₆ son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo, sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituidos, u opcionalmente R₃₅ y R₃₆ junto al átomo de nitrógeno al cual R₃₅ y R₃₆ están unidos forman uno o más anillos heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En ciertas realizaciones, una amina terciaria o nitrógeno aromático puede estar sustituido con uno o más átomos de oxígeno para formar el correspondiente óxido de nitrógeno.

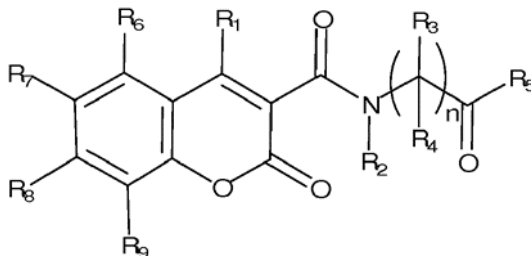
"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno, o síntoma. La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

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a detener o mejorar una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, lo que reduce el riesgo de adquirir una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reduciendo el desarrollo de una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o trastorno, o reduciendo el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. "Tratar" o "tratamiento" también se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, con la estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente (por ejemplo, con la estabilización de un parámetro físico), o ambos, o inhibir al menos un parámetro físico que puede no ser discernible para el sujeto. Además, "tratar" o "tratamiento" se refieren a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno o al menos sus síntomas en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a una enfermedad o trastorno, aunque ese sujeto aún no experimente o no presente síntomas de la enfermedad o trastorno.

Ahora se hará referencia en detalle a las realizaciones de la presente divulgación. Aunque se describirán ciertas realizaciones de la presente divulgación, se entenderá que no se pretende limitar las realizaciones de la presente

divulgación a las realizaciones descritas. Por el contrario, la referencia a las realizaciones de la presente divulgación pretende abarcar alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del espíritu y alcance de las realizaciones de la presente divulgación tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Ciertas realizaciones de la presente invención se dirigen a al menos un compuesto de fórmula I:



I

5

O una sal, un solvato o un quelato farmacéuticamente aceptables de este, en donde:

n es de 1 a 6;

R₁ es OH, SH, NR₃R₄, NHC(O)R₂, NHSO₂R₂ o sulfonilo;

R₂ es H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido;

10

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ sustituido; o al menos un par de R₃ y R₄, junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo sustituido de 3 a 6 miembros;

R₅ es OH, SH, NH₂, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido o sulfanilo;

15

cada uno de R₆ y R₇ es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, NR₃R₄, C(O)OH, OR₁₂, SR₁₂, SO₂R₁₂, CN, NO₂, halo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, alquilsililo, alquilsililo sustituido, alquilsililo, alquilsililo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, o X-R₁₁;

20

o R₆ y R₇ junto con los átomos de carbono a los que están unidos se unen para formar un anillo de 4 a 7 miembros o un anillo sustituido de 4 a 7 miembros;

X es -N(R₁₀)-Y- o -YN(R₁₀)-;

Y es C(O), SO₂, alquileo, alquileo sustituido, alquenileo, alquenileo sustituido, alquinileo o alquinileo sustituido;

25

R₈ es H, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido con halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi, en donde al menos uno de R₈ y R₉ es fenilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi en la posición para o meta; y el otro de R₈ y R₉ es H, halógeno, OH, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior; o en donde uno de R₈ y R₉ es fenilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi en la posición para o meta; y el otro de R₈ y R₉ es H;

30

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido;

R₁₁ es H, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

35

R₁₂ es H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido o NR₃R₄; en donde sustituido se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con el mismo o diferentes sustituyente(s) en los que los sustituyentes incluyen -X, -R₃₃, -OH, =O, -OR₃₃, SR₃₃, -SH, =S, -NR₃₃R₃₄, =NR₃₃, -CX₃, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R₃₃, -OS(O)₂OH, -OS(O)₂R₃₃, -OP(O)(OR₃₃)(OR₃₄), -C(O)R₃₃, -C(S)R₃₃, -C(O)OR₃₃, -C(O)NR₃₃R₃₄, -C(O)OH, -C(S)OR₃₃, -NR₃₅C(O)NR₃₃R₃₄, -NR₃₅C(S)NR₃₃R₃₄, -NR₃₅C(NR₃₃)NR₃₃R₃₄, -C(NR₃₃)NR₃₃R₃₄, -S(O)₂NR₃₃R₃₄, -NR₃₅S(O)₂R₃₃, -NR₃₅C(O)R₃₃, y S(O)R₃₃ donde cada X es independientemente un halógeno; cada R₃₃ y R₃₄ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -NR₃₅NR₃₆, C(O)R₃₅ o -S(O)₂R₃₅ o opcionalmente R₃₃ y R₃₄ junto con el átomo al que están unidos R₃₃ y R₃₄ forman uno o más anillos heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

40

- 5 R_{35} y R_{36} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, o opcionalmente R_{35} y R_{36} junto al átomo de nitrógeno al que R_{35} y R_{36} están unidos forman uno o más anillos heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.
- En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula I, R_1 es OH o SH.
- En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula I, R_2 es H.
- 10 En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula I, R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 tal como metilo o etilo, y alquilo C_1-C_6 sustituido (tal como alquilo C_1-C_6 sustituido con hidroxilo, por ejemplo hidroximetilo).
- En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula I, R_3 y R_4 son cada uno H.
- En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula I, R_5 es OH, SH, NH_2 o alcoxi C_1-C_6 , tales como metoxi, etoxi y propoxi, y un alcoxi C_1-C_6 sustituido.
- 15 En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula I, R_3 y R_4 se unen para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo sustituido de 3 a 6 miembros. Los anillos de 3 a 6 miembros pueden comprender al menos un heteroátomo, tal como al menos dos heteroátomos.
- En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula I, R_6 y R_7 pueden unirse para formar un anillo de 4 a 7 miembros o un anillo sustituido de 4 a 7 miembros. Los anillos de 4 a 7 miembros pueden comprender al menos un heteroátomo, tal como al menos dos heteroátomos y al menos tres heteroátomos.
- 20 En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula I, al menos uno de R_6 y R_7 es independientemente halógeno y un resto sustituido con al menos un halógeno, tal como trifluorometilo.
- En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula I, al menos uno de R_6 y R_7 es independientemente alcoxi o alcoxi sustituido.
- 25 En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula I, al menos uno de R_6 y R_7 es independientemente arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, tales como piridinas sustituidas, pirimidinas sustituidas, pirazinas sustituidas, piridazinas sustituidas, tetrahidrofuranos sustituidos, y piperidinas sustituidas.
- Los ejemplos de compuestos representativos individuales de la presente divulgación, y los compuestos comprendidos en composiciones de la presente divulgación, y utilizados en los métodos de la presente divulgación se enumeran en la Tabla 1. Cada compuesto enumerado en la Tabla 1, es decir, los Ejemplos 1-38, contiene información dirigida a su estructura, nombre, peso molecular, hidrógeno RMN y al menos un método de síntesis.
- 30
- En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación inhiben las prolihidroxilasas, tales como las prolihidroxilasas de HIF. Se puede usar una variedad de ensayos para determinar la actividad inhibidora de prolihidroxilasa de un compuesto.
- 35 En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación modulan los niveles de HIF o su actividad, por ejemplo, estabilizando HIF.
- Además, los compuestos de la presente divulgación pueden contener uno o más centros quirales. Dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros, y mezclas enriquecidas de estos, se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación. Se pueden preparar estereoisómeros puros y mezclas enriquecidas de estos usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden separarse usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.
- 40
- 45 Ciertas realizaciones de la presente divulgación se dirigen a una composición farmacéutica que comprende al menos un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en este documento. El al menos un compuesto puede estar presente en una cantidad eficaz para el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada entre la isquemia, anemia, curación de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión sistémica, talasemia, diabetes, cáncer y un trastorno inflamatorio.
- 50

Síntesis

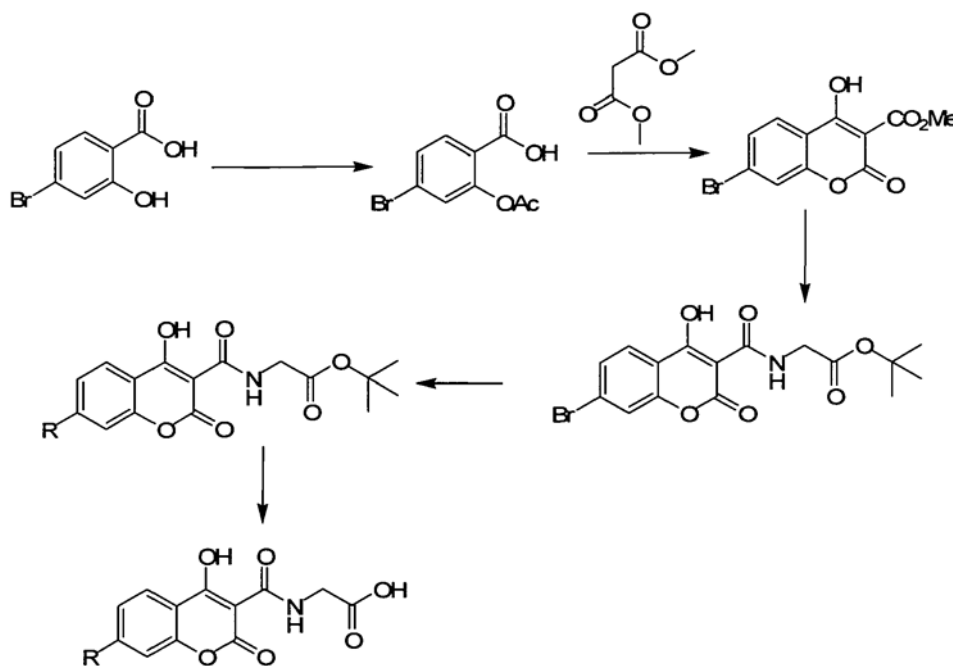
Los compuestos de la invención, incluidas sus sales, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de numerosas rutas sintéticas posibles.

5 Las reacciones para preparar compuestos de la invención se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los productos intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, por ejemplo, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una
10 reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, los expertos en la técnica pueden seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

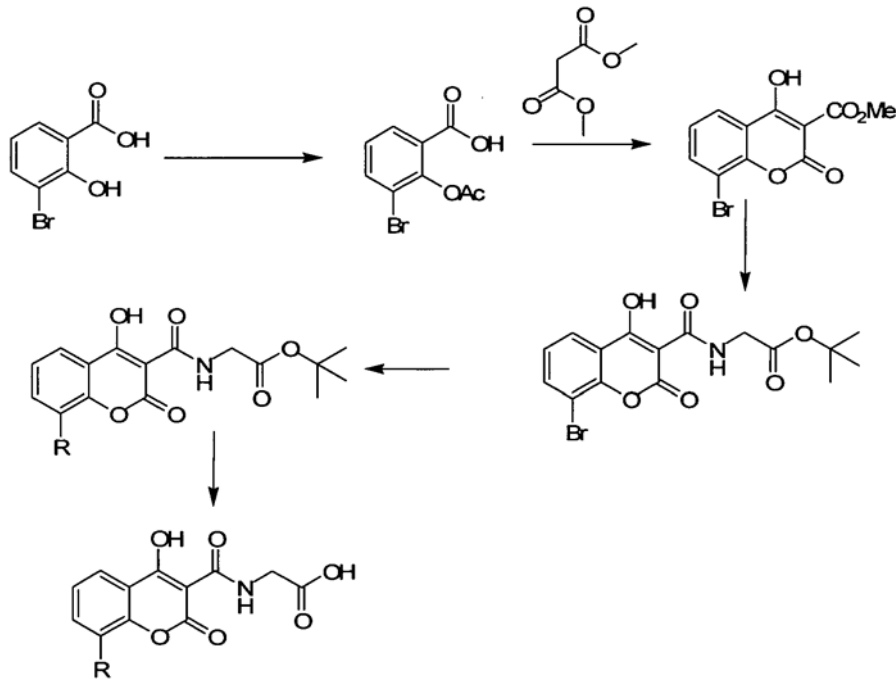
La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. El experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo,
15 en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Las reacciones se pueden controlar según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible),
20 espectrometría de masas, o por métodos cromatográficos como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o en capa fina (TLC).

Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo, según uno o más de los siguientes esquemas de reacción generales y técnicas que se describen a continuación.

Esquema general I

Esquema general II

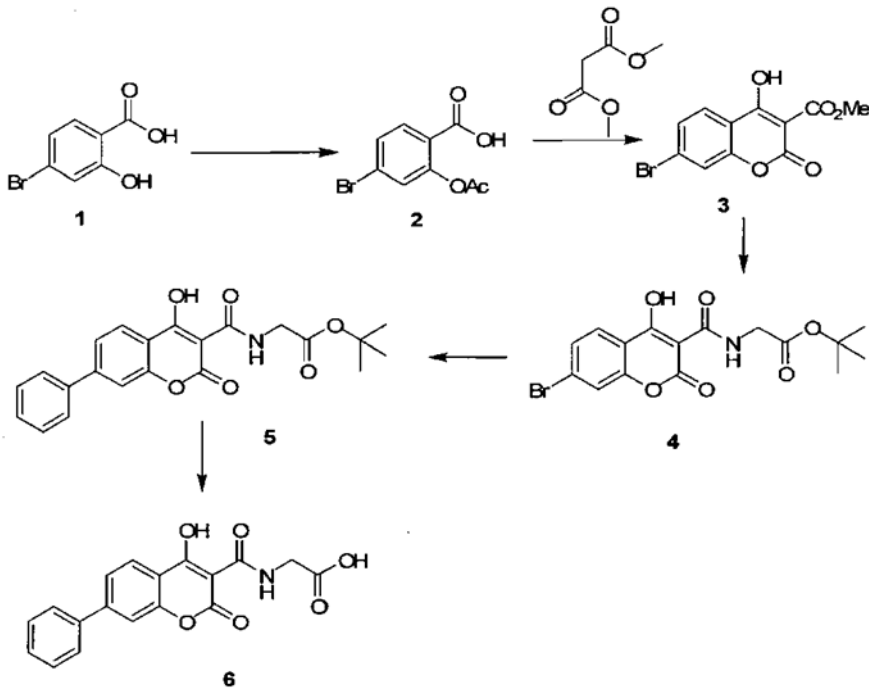


Ejemplos

La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de Fórmulas I, II, IIa, III o IIIa, según la invención.

5 Ejemplo 1

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-fenil-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



Se disolvió el reactivo 1 (42 g, 33,6 mmoles) en 200 ml de AC₂O con la adición de 1 ml de H₃PO₄, y se calentó a 50° C. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregaron 500 ml de agua y se agitó a 50° C hasta que se completó la hidrolización. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0° C y se filtró. El sólido resultante, Compuesto 2, se secó adicionalmente (47 g).

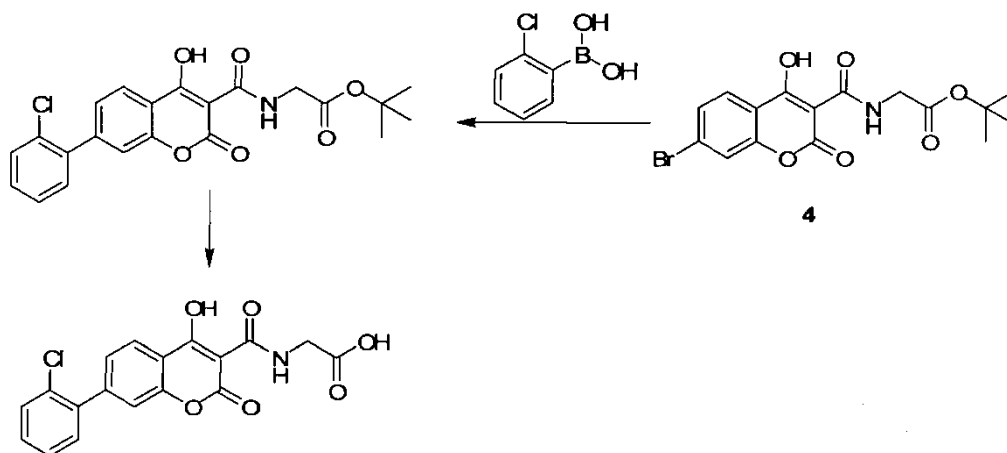
5 El Compuesto 2 (25,9 g, 100 mmoles) y el 1-hidroxibenzotriazol anhidro (HOBt, 13,5 g) se disolvieron en 400 ml de THF. Se añadió gradualmente dicitclohexilcarbodiimida (DCC, 20,9 g) a 0° C y se agitó durante la noche a una temperatura inferior a 10° C. La mezcla de reacción se filtró y se recogió el filtrado A. Se disolvieron 13,2 g (100 mmoles) de malonato de dimetilo en 800 ml de THF primero, luego se agregaron 7,2 g de hidruro de sodio (dispersión del 70%). Se añadió el filtrado A mientras se agitaba y se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar el THF mediante destilación al vacío, se agregaron 400 ml de metanol y 400 ml de HCl al 10% y se agitaron durante la noche. Después de la filtración, el sólido resultante se lavó con 400 ml de metanol y se secó, produciendo 14 g del Compuesto 3.

10 Se suspendieron la sal de HCl del éster t-butílico de glicina (13,4 g) y metóxido de sodio (4,4 g) en 200 ml de metanol. Después de agitar hasta una suspensión homogénea, se destiló para eliminar todo el metanol. Se añadieron 200 ml de THF y el Compuesto 3 (6,0 g) y la reacción se llevó a cabo a 60° C durante la noche. Después se eliminó el THF por destilación al vacío y se añadieron 400 ml de metanol y se agitó durante 2 horas. Después de filtrar y secar, se obtuvieron 4,5 g del Compuesto 4.

15 Se disolvieron el compuesto 4 (240 mg, 0,6 mmoles), Pd (PPh₃)₄ (140 mg, 0,12 mmoles) y ácido fenilborónico (85,4 mg, 0,7 mmoles) en 1 ml de solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M y 4 ml de DMF. La solución resultante se calentó a 80° C bajo nitrógeno gaseoso durante la noche. Después de su finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo y se agitó. La capa orgánica se retuvo y se lavó dos veces más con agua, seguido de un paso rápido a través de una columna de gel de sílice para eliminar el disolvente. Luego se agregaron 5 ml de diclorometano y 5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de su finalización, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El producto resultante se purificó adicionalmente por recristalización utilizando CH₃OH-THF para llegar al Compuesto 6 del título, con la CL-EM [MH]⁻ m/z 338, y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 13,01 (ancho s, 1H), 9,55 (ancho s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,83 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,82 (dd, 2H, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,54 (dd, 2H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,46 (s, 1H), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

25 Ejemplo 2

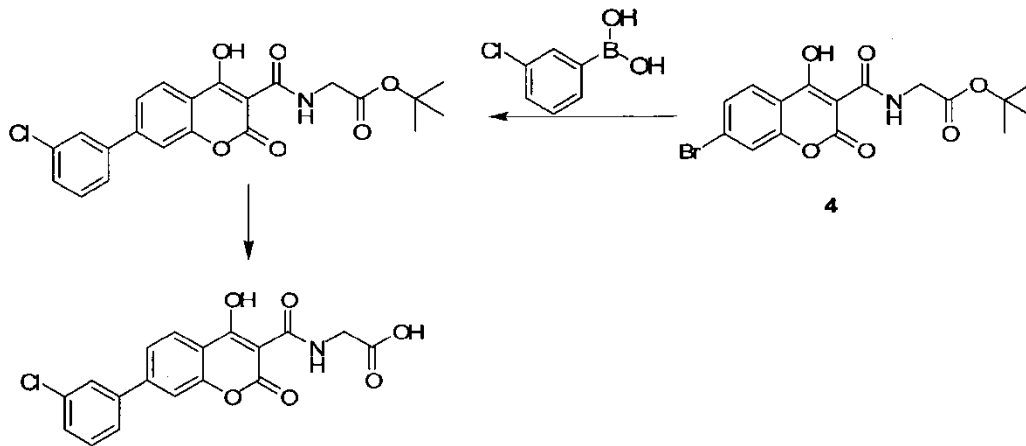
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(2-cloro-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



30 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 373 y ¹H-RMN (300 MHz, ((CD₃)₂SO) δ 13,05 (ancho s, 1H), 9,57 (ancho s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,66-7,32 (m, 6H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 3

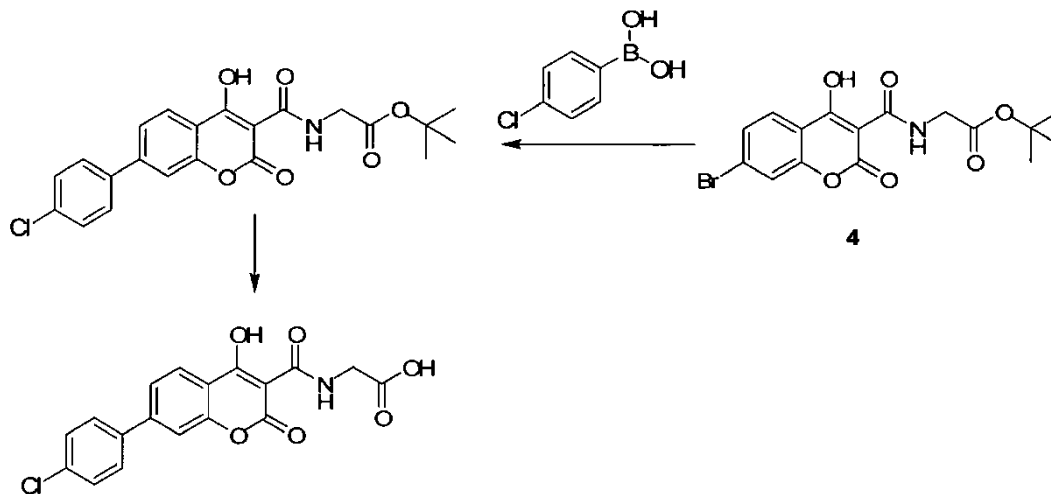
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(3-cloro-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 373 y ¹H-RMN (300 MHz, ((CD₃)₂SO) δ 13,05 (ancho s, 1H), 9,55 (ancho s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,92-7,81 (m, 4H), 7,59-7,55 (m, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 4

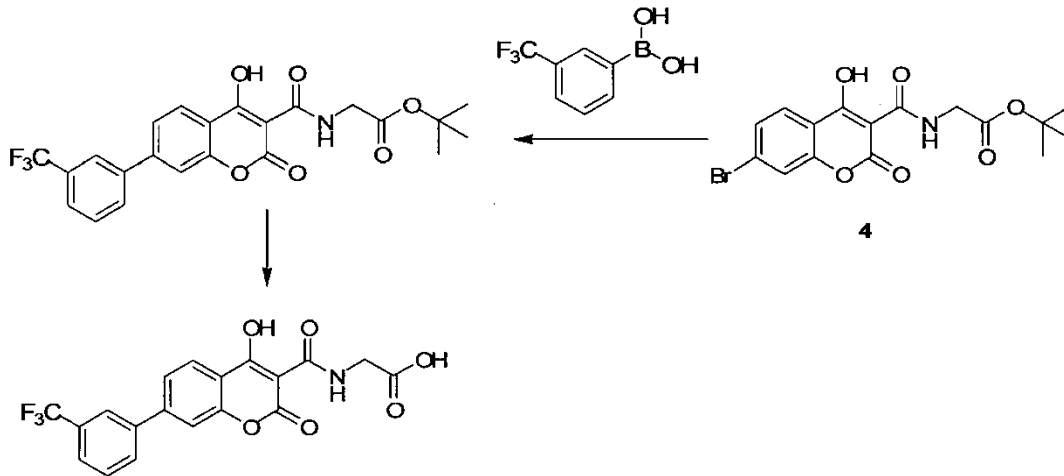
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(4-cloro-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



10 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 373 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,55 (ancho s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,88 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 5

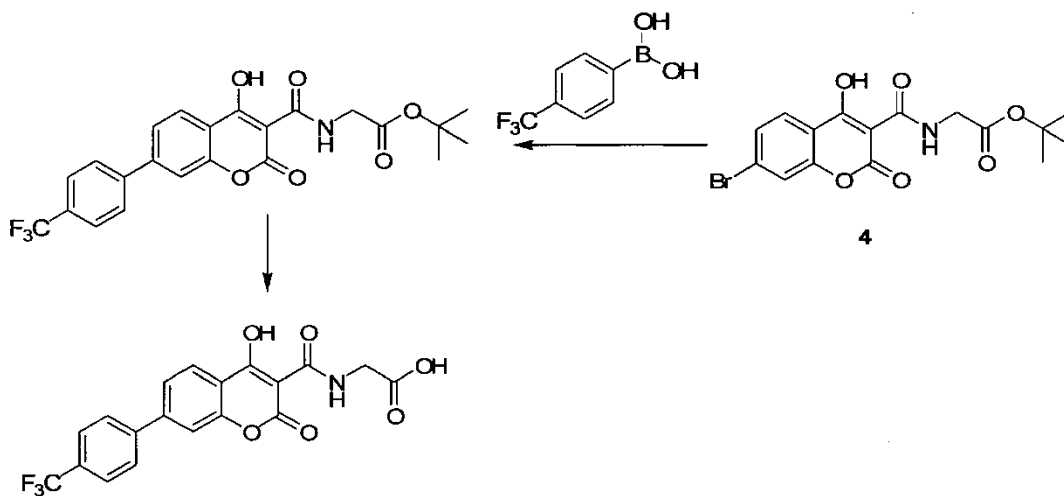
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(3-trifluorometil-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



- 5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 406 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,58 (ancho s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,97-7,76 (m, 4H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 6

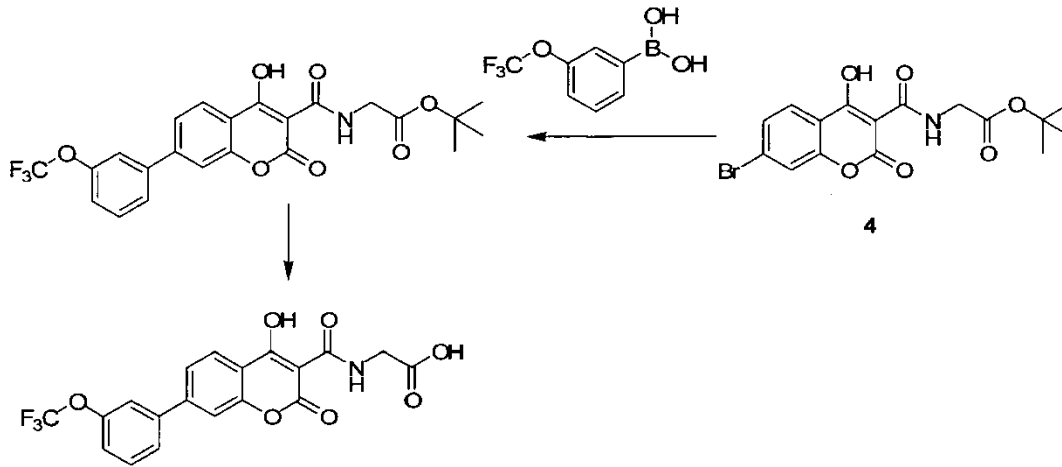
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(4-trifluorometil-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



- 10 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 406 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,56 (ancho s, 1H), 8,11-8,05 (m, 3H), 7,91-7,84 (m, 4H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 7

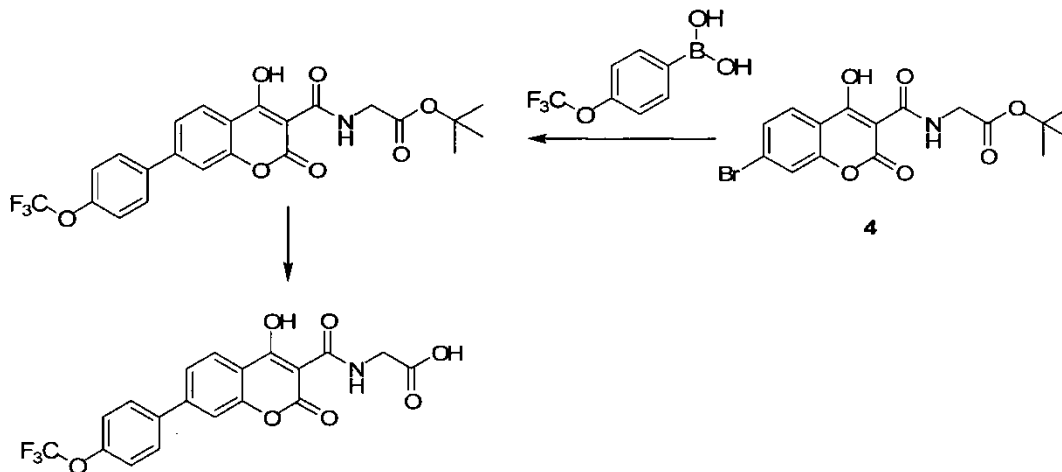
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(3-trifluorometoxi-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 422 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,57 (ancho s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,92-7,85 (m, 4H), 7,69 (t, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 8

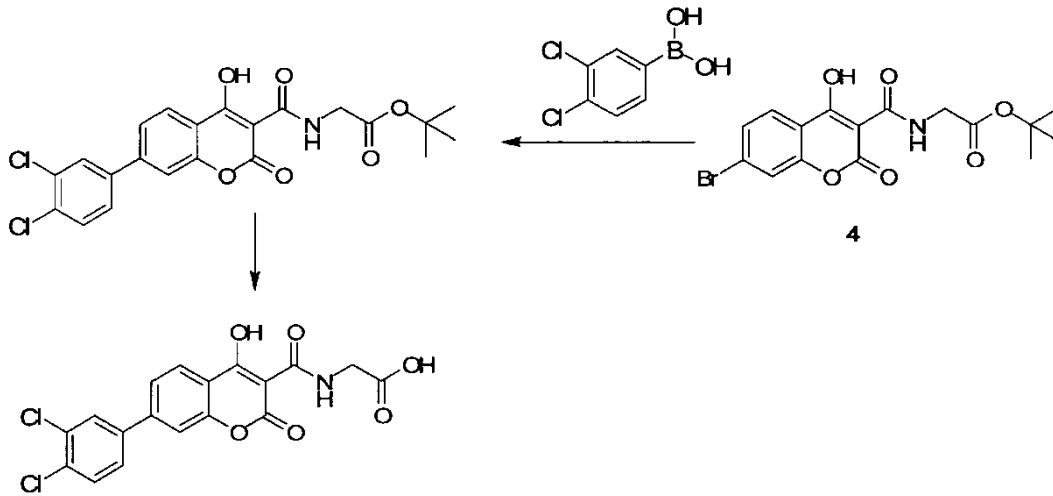
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(4-trifluorometoxi-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



10 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 422 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,56 (ancho s, 1H), 8,09-7,81 (m, 5H), 7,54 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 9

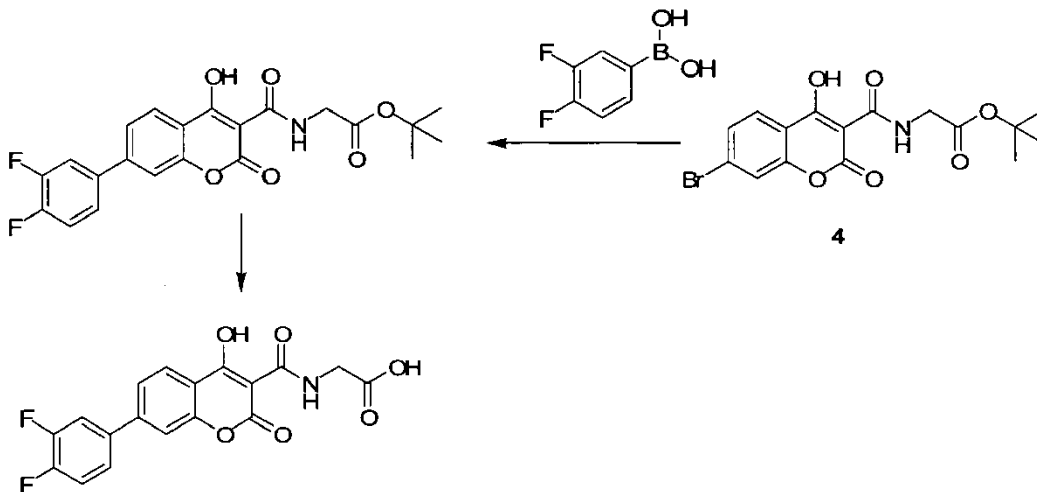
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(3,4-dicloro-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 407 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,57 (ancho s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,92-7,78 (m, 4H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 10

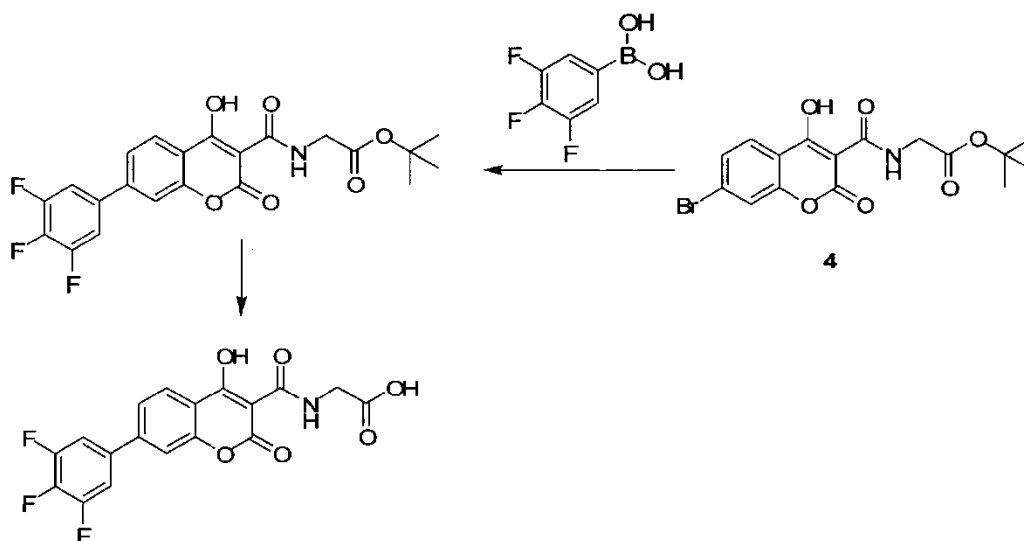
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(3,4-difluoro-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



10 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 374 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,55 (ancho s, 1H), 8,07-7,98 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 11

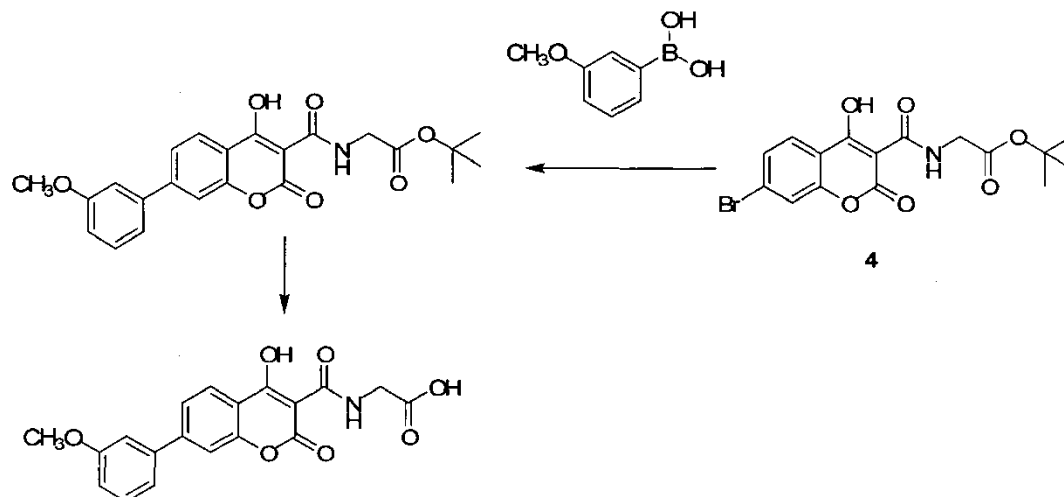
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(3,4,5-trifluoro-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 392 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,55 (ancho s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,97-7,85 (m, 4H), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 12

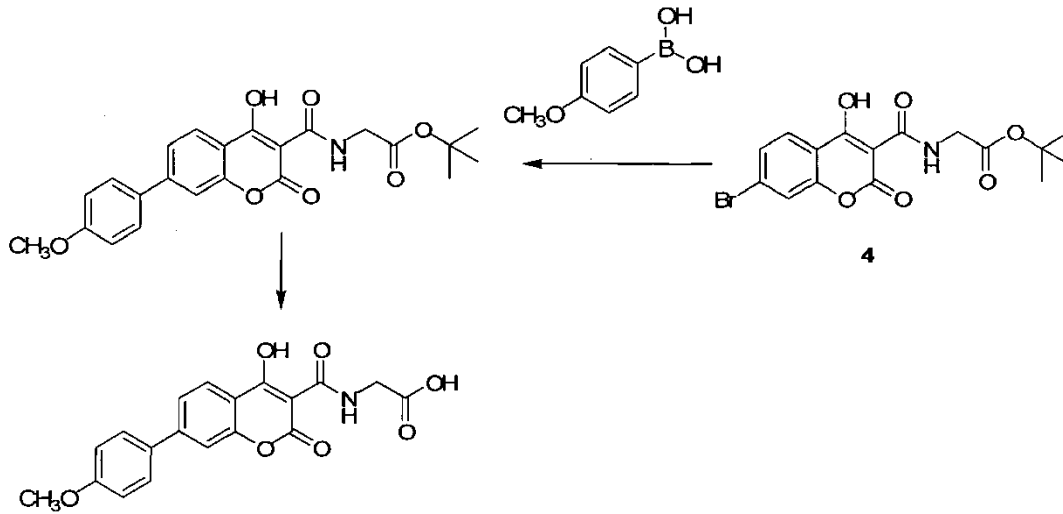
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(3-metoxi-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



10 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 368 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,55 (ancho s, 1H) 8,05 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 13

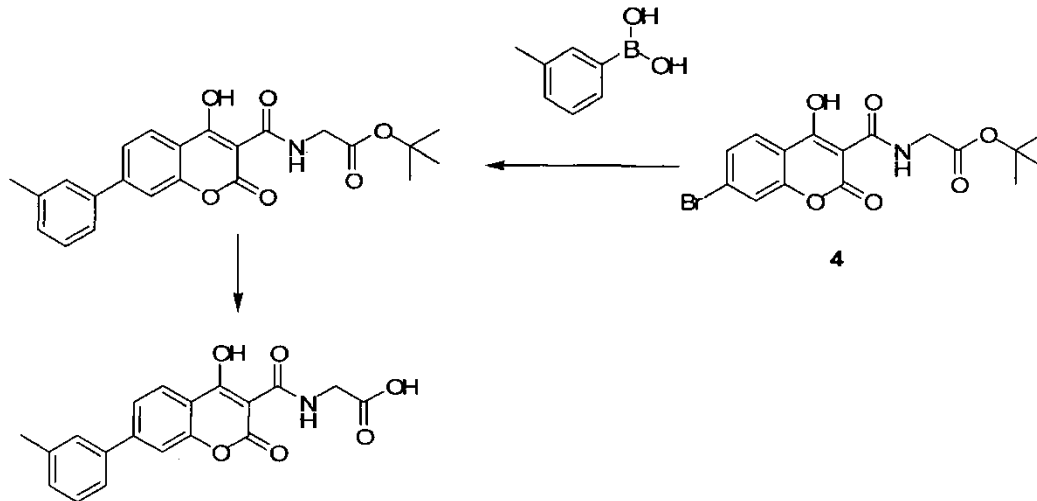
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(4-metoxi-fenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 368 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,56 (ancho s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,85-7,78 (m, 4H), 7,09 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 14

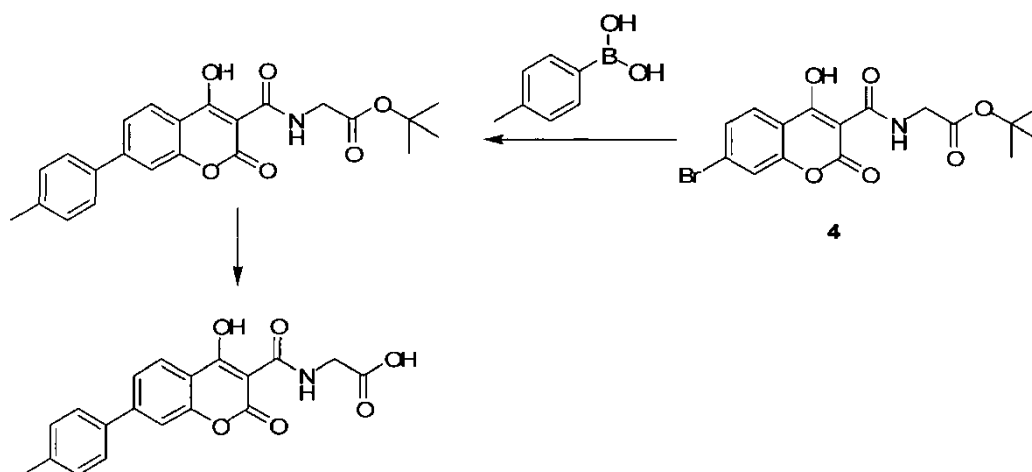
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(3-metilfenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



10 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 352 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,55 (ancho s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, 7,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,50 (t, 3H, 1,8 Hz).

Ejemplo 15

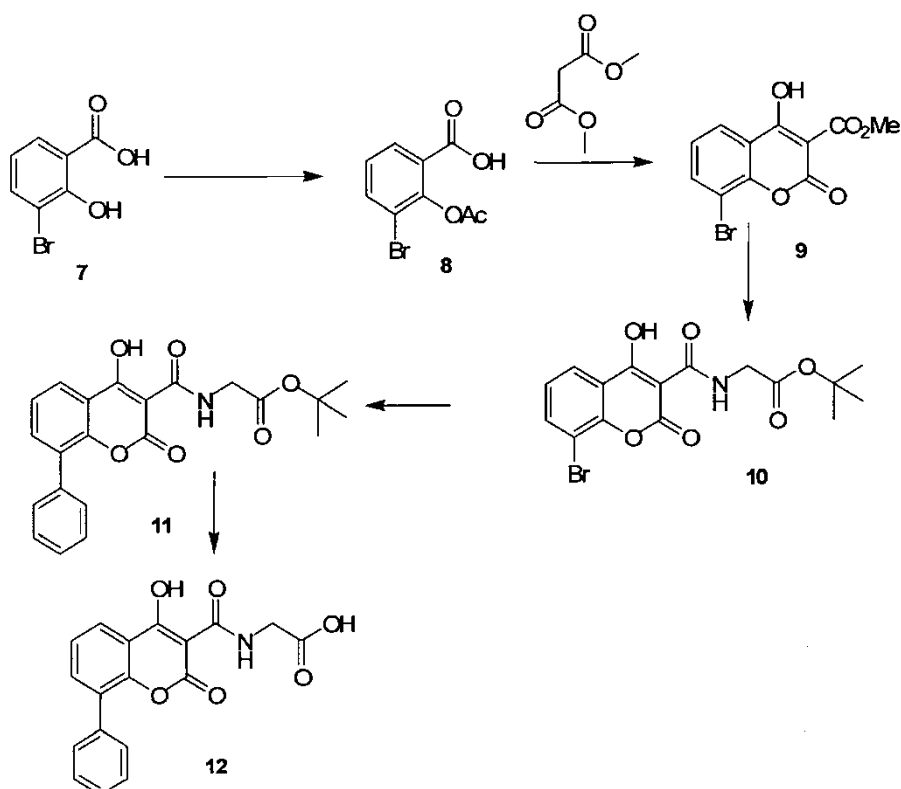
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(4-metilfenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



- 5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 352 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,56 (ancho s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,79-7,73 (m, 4H), 7,34 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,13 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,50 (t, 3H, 1,8 Hz).

Ejemplo 16

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-fenil-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



- 10 De forma similar al procedimiento sintético del Ejemplo 1, el reactivo 7 (27 g) se disolvió en 130 ml de AC₂O con la adición de 1 ml de H₃PO₄, y se calentó a 50° C. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregaron 500 ml de agua y se agitó a 50° C hasta que se completó la hidrólisis. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0° C y se filtró. El sólido resultante, Compuesto 8, se secó adicionalmente (24,4 g).

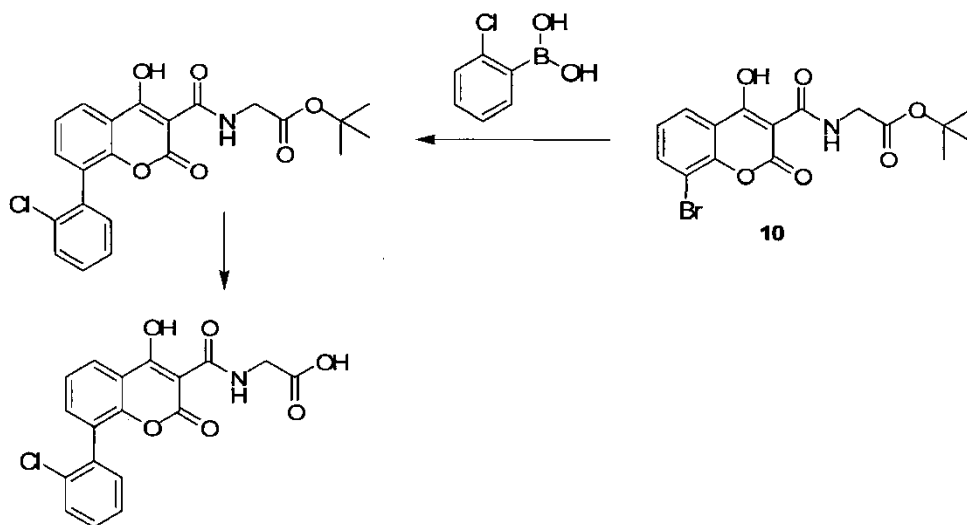
5 Se disolvieron el Compuesto 8 (13 g) y 1-hidroxibenzotriazol anhidro (HOBT, 6,8 g) en 200 ml de THF. Se añadió gradualmente diciclohexilcarbodiimida (DCC, 10,4 g) a 0° C y se agitó durante la noche a una temperatura inferior a 10° C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado B se recogió. Primero se disolvieron 6,6 g (50 mmoles) de malonato de dimetilo en 400 ml de THF, y luego se añadieron 3,8 g de hidruro de sodio (dispersión al 70%). Se añadió el filtrado B mientras se agitó y se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de eliminar el THF mediante destilación al vacío, se añadieron 200 ml de metanol y 200 ml de HCl al 10% y se agitaron durante la noche. Después de la filtración, el sólido resultante se lavó con 200 ml de metanol y se secó, produciendo 6 g de Compuesto 9.

10 La sal de HCl del éster t-butílico de glicina (13,5 g) y el metóxido de sodio (4,4 g) se suspendieron en 200 ml de metanol. Después de agitar hasta una suspensión homogénea, se destiló para eliminar todo el metanol. Se añadieron 200 ml de THF y Compuesto 9 (6,0 g) y la reacción se llevó a cabo a 60° C durante una noche. Luego se eliminó el THF por destilación al vacío y se añadieron 400 ml de metanol y se agitó durante 2 horas. Después de filtrar y secar, se obtuvieron 3,5 g de Compuesto 10.

15 Se disolvieron el Compuesto 10 (240 mg, 0,6 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (140 mg, 0,12 mmoles) y ácido fenilborónico (85,4 mg, 0,7 mmoles) en 1 ml de solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M y 4 ml de DMF. La solución resultante se calentó a 80° C bajo nitrógeno gaseoso durante la noche. Después de su finalización, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo y se agitó. La capa orgánica se retuvo y se lavó dos veces más con agua, seguido de un paso rápido a través de una columna de gel de sílice para eliminar el disolvente. Luego se agregaron 5 ml de diclorometano y 5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de su finalización, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El producto resultante se purificó adicionalmente por recristalización usando CH₃OH-THF para dar el Compuesto 12 del título, con la CL-EM [MH]⁺ m/z 338, y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,51 (ancho s, 1H), 8,03 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,86 (dd, 2H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,65-7,45 (m, 6H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 17

25 Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(2-clorofenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

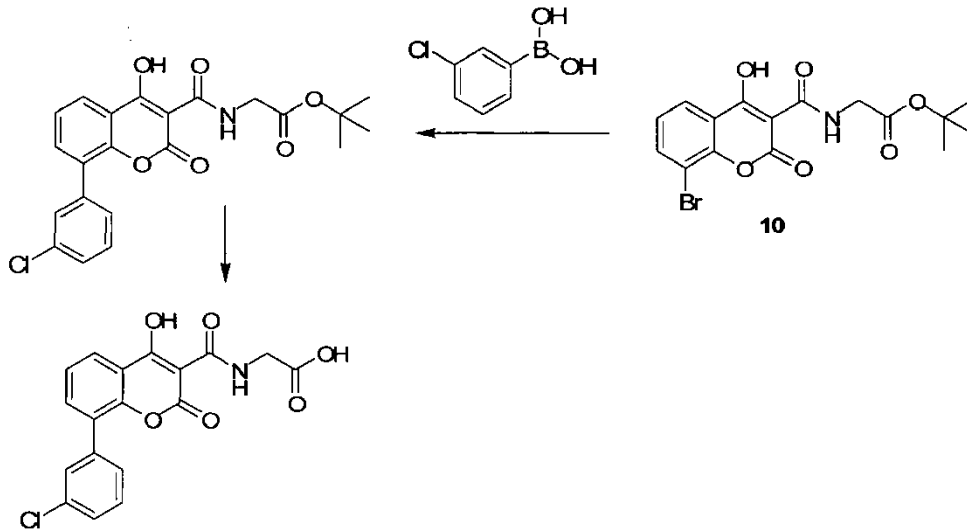


Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁺ m/z 373 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,47 (ancho s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67-7,50 (m, 5H), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

30

Ejemplo 18

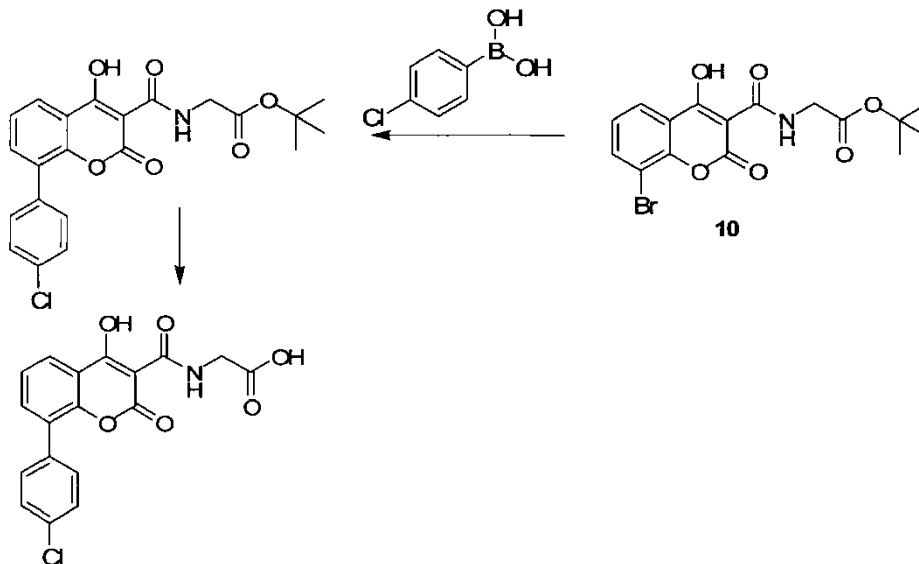
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-clorofenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 373 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,51 (ancho s, 1H), 8,06 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,89 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 4H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 19

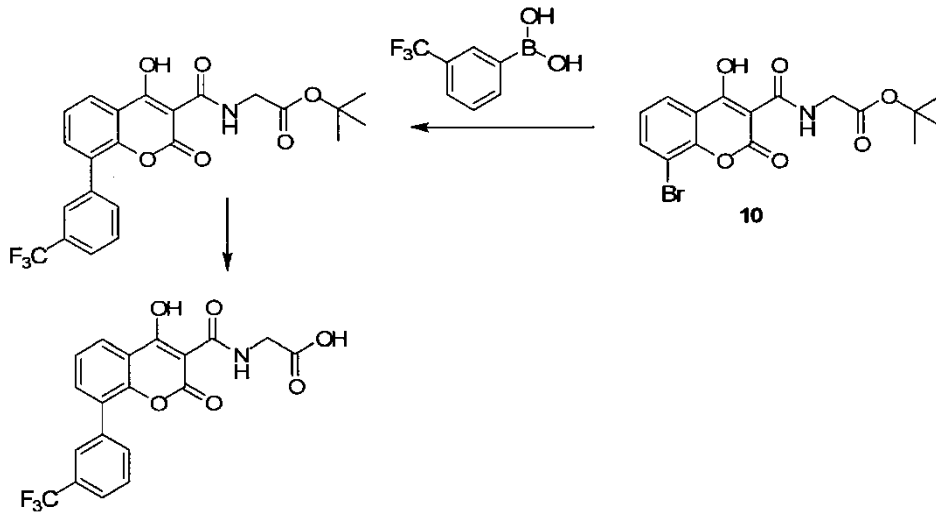
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(4-clorofenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



10 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 373 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,49 (ancho s, 1H), 8,04 (dd, 1H, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,86 (m, 1H), 7,69-7,53 (m, 5H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 20

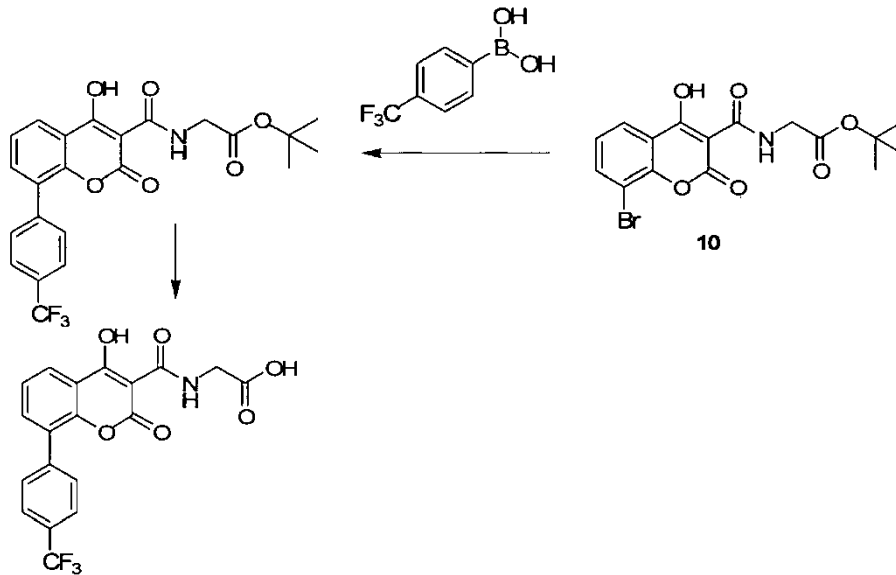
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 406 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,52 (ancho s, 1H), 8,09-7,76 (m, 6H), 7,58 (t, 1H, 7,8 Hz), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 21

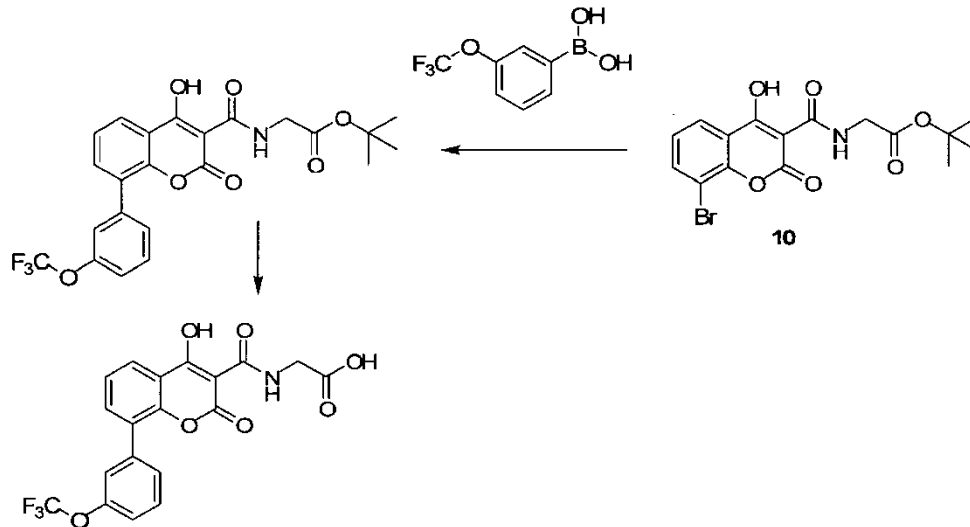
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(4-trifluorometilfenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



10 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 406 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,50 (ancho s, 1H), 8,09 (dd, 1H, 7,8, 1,5 Hz), 7,93-7,86 (m, 5H), 7,59 (t, 1H, 7,8 Hz), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 22

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-trifluorometoxifenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

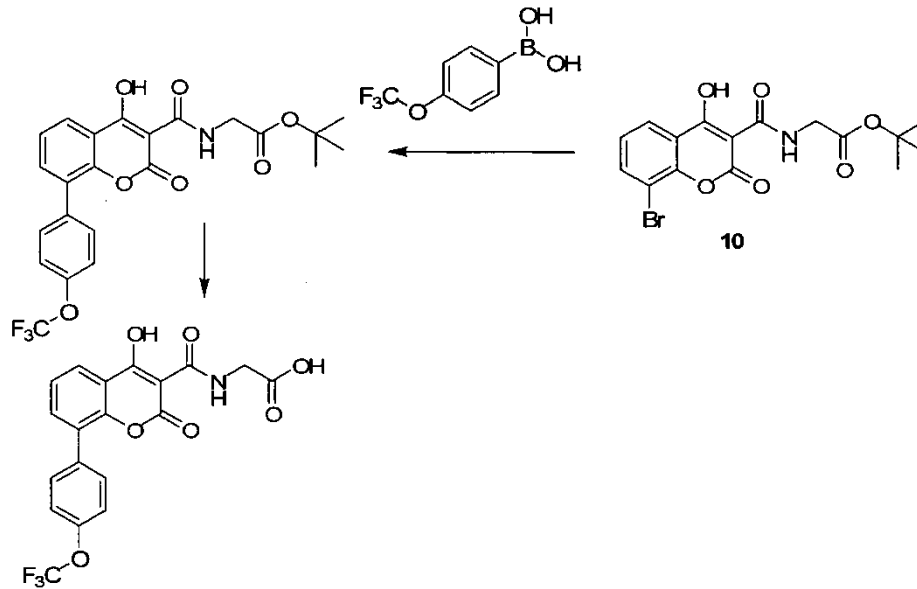


5

Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 422 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,52 (ancho s, 1H), 8,07 (dd, 1H, 7,8, 1,5 Hz), 7,91 (dd, 1H, 7,5, 1,5 Hz), 7,70-7,68 (m, 3H), 7,57 (t, 1H, 7,8 Hz), 7,49 (ancho s, 1H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 23

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(4-trifluorometoxifenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

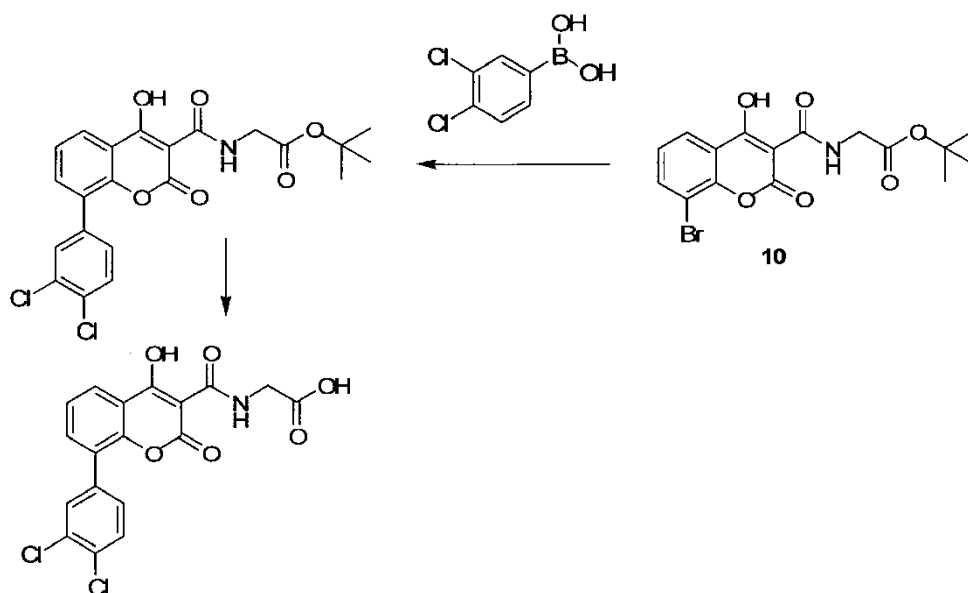


10

Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 422 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,50 (ancho s, 1H), 8,06 (dd, 1H, 8,1, 1,5 Hz), 7,89 (m, 1H), 7,78 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,60-7,54 (m, 3H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 24

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(3,4-diclorofenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

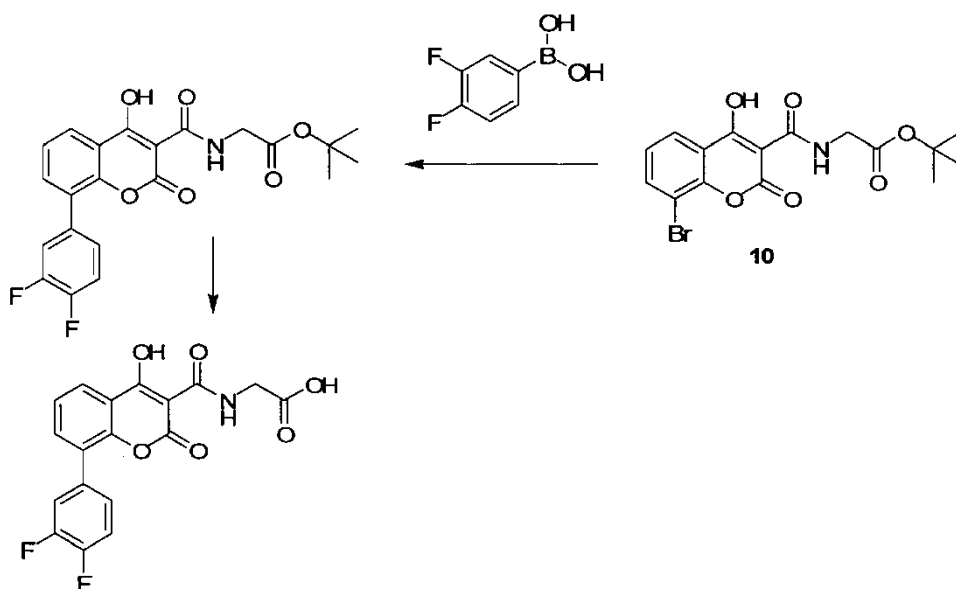


5

Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 407 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,51 (ancho s, 1H), 8,06 (dd, 1H, 8,1, 1,5 Hz), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,65 (dd, 1H, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 25

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(3,4-difluorofenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

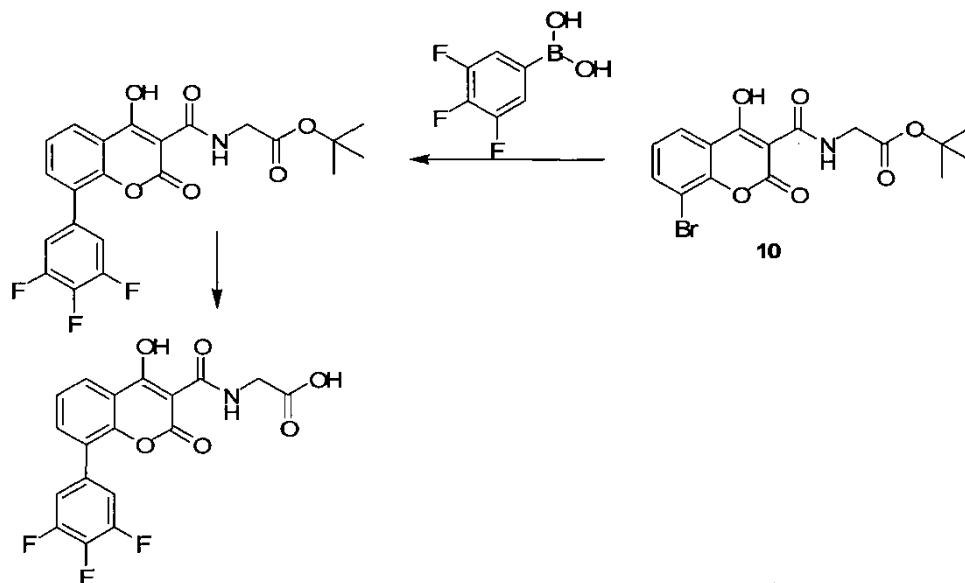


10

Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 374 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,51 (ancho s, 1H), 7,88 (dd, 1H, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,68-7,53 (m, 3H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 26

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

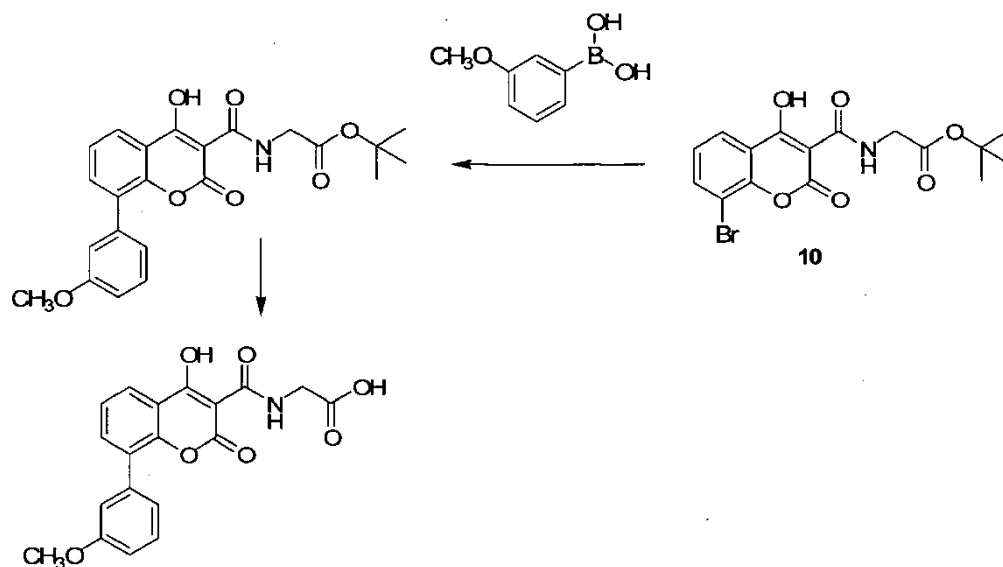


5

Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 392 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,51 (ancho s, 1H), 8,07 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,63 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 27

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-metoxifenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

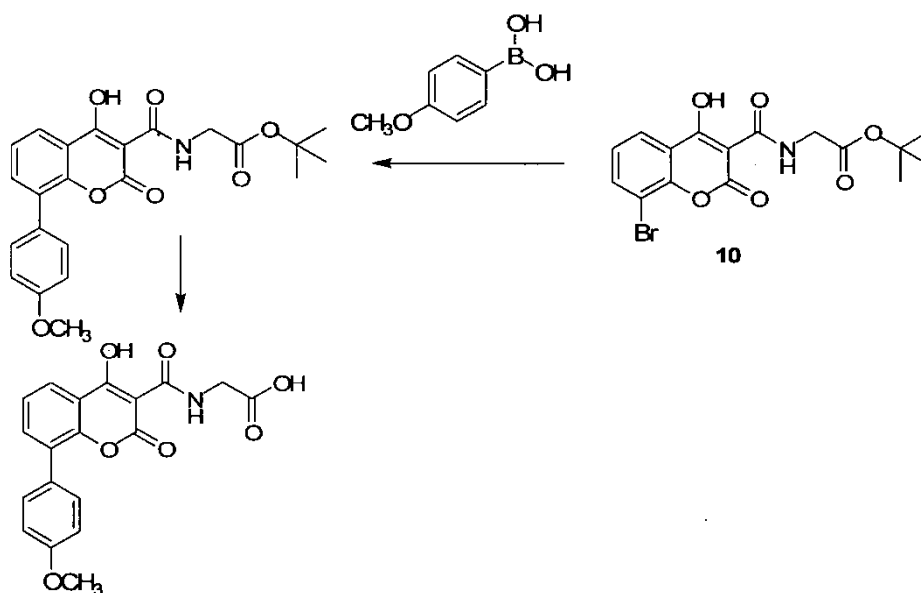


10

Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 368 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,52 (ancho s, 1H), 8,07 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 1H), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 28

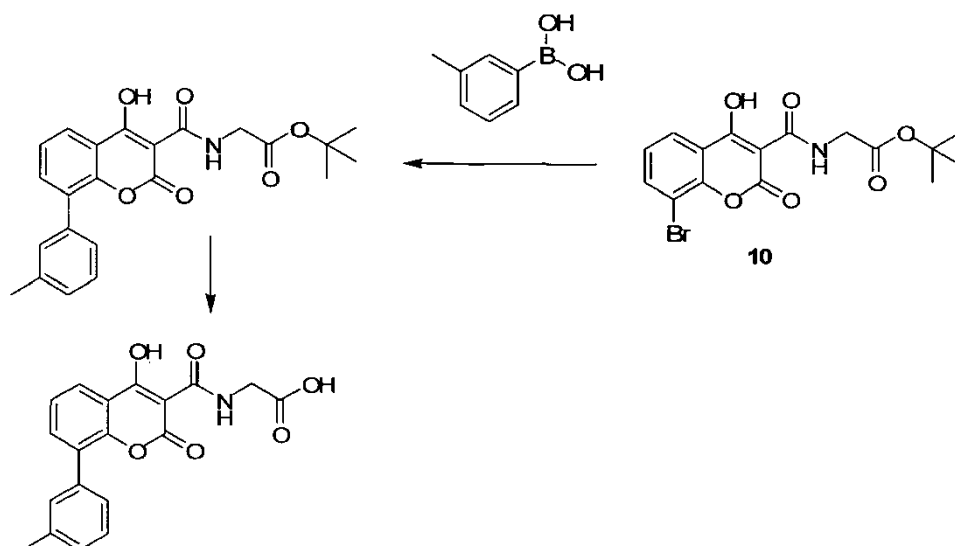
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(4-metoxifenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 368 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,51 (ancho s, 1H), 7,98 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 29

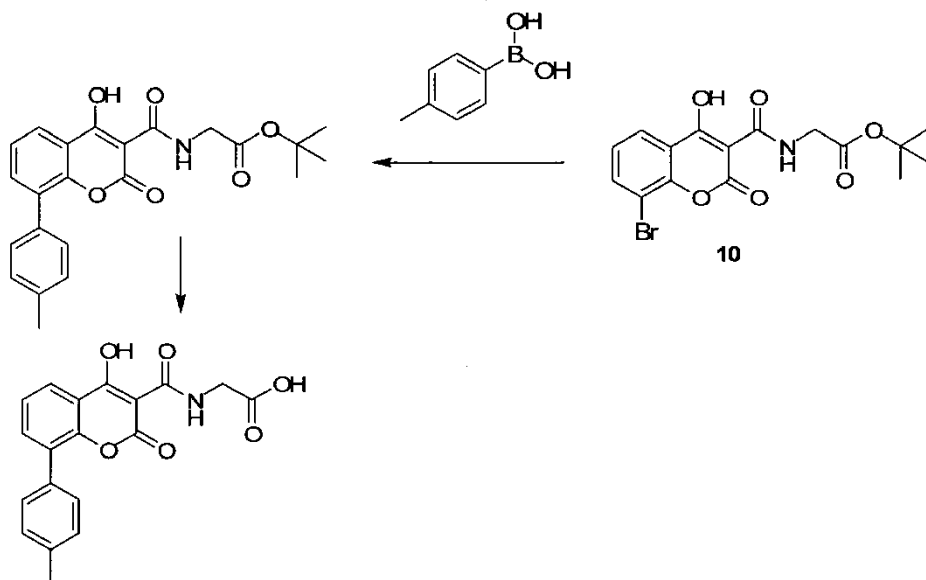
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-metilfenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



10 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 352 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,52 (ancho s, 1H), 8,03 (dd, 1H, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,43-7,42 (m, 3H), 7,29 (ancho s, 1H), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,51 (t, 3H, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 30

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(4-metilfenil)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

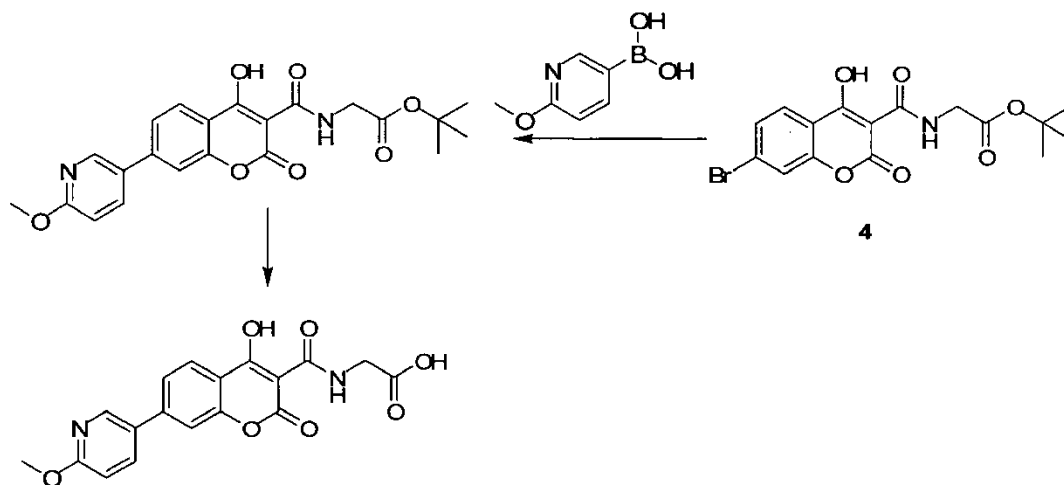


5

Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 352 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,53 (ancho s, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,36-7,33 (m, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,51 (t, 3H, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 31

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

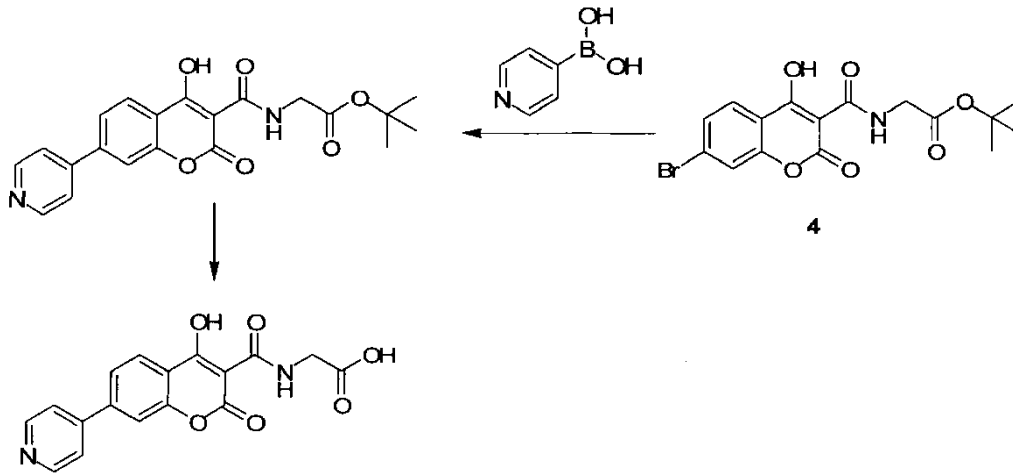


10

Se siguió un procedimiento similar al Ejemplo 1 para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 369 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,54 (ancho s, 1H), 8,69 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,21 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8 Hz), 8,023 (d, 1H, 8,1 Hz), 7,85-7,80 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, 8,7 Hz), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 2,51 (m, 3H).

Ejemplo 32

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(piridin-4-il)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

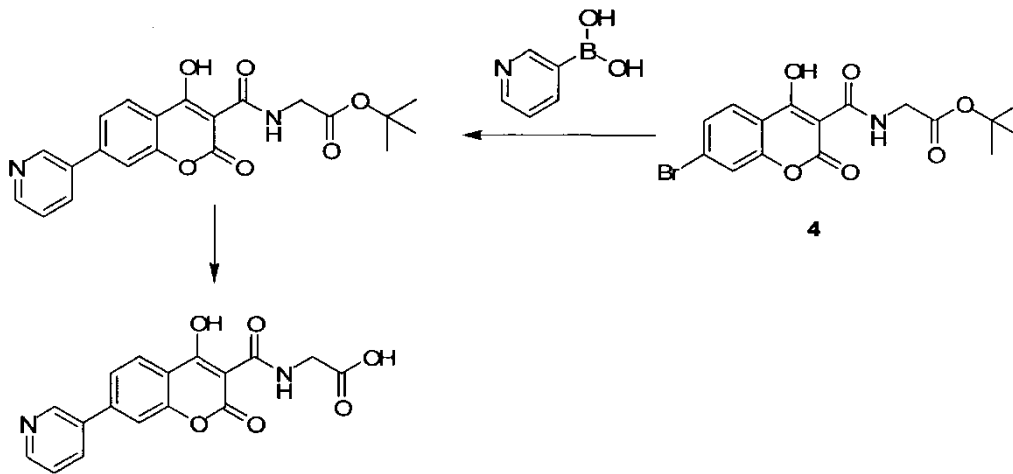


5

Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con la CL-EM [MH]⁻ m/z 339.

Ejemplo 33

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-(piridin-3-il)-2H-3-cromenil)carbonil]glicina

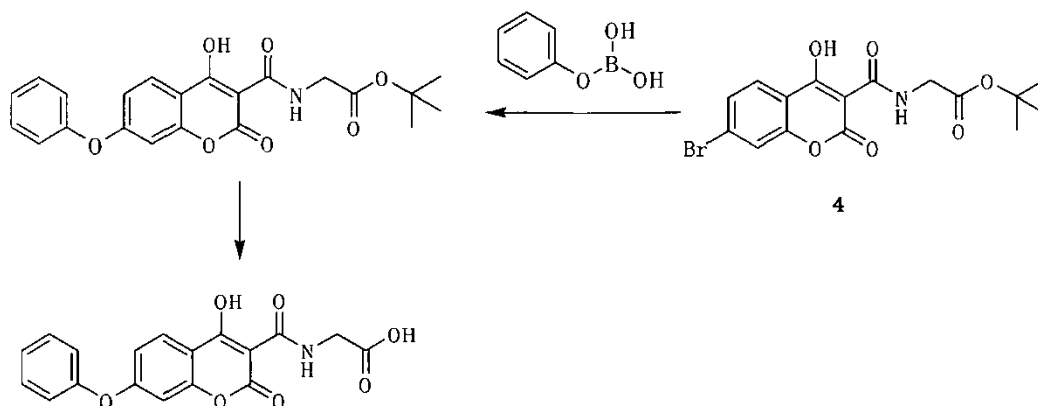


10

Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 339 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,55 (ancho s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,69-7,65 (m, 1H), 4,16 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 34

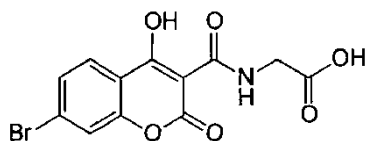
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-fenoxi-2H-3-cromenil)carbonil]glicina



- 5 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título, con CL-EM [MH]⁻ m/z 354 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,47 (ancho s, 1H), 8,99 (d, 1H, 8,7 Hz), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,33 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 4,12 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 35

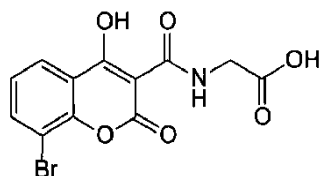
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-7-bromo-3-cromenil)carbonil]glicina



- 10 La síntesis es como se mostró para el Compuesto 4 en el Ejemplo 1, seguido de un procedimiento similar para desproteger el grupo t-butilo en el grupo carboxilato para llegar al compuesto del título con la CL-EM [MH]⁻ m/z 341, y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,53 (ancho s, 1H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,68-7,65 (m, 1H), 4,14 (m, 2H).

Ejemplo 36

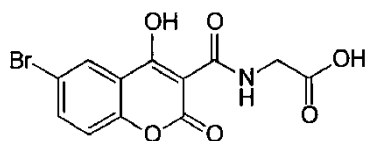
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-bromo-3-cromenil)carbonil]glicina



- 15 La síntesis es como se mostró con el Compuesto 10 en el Ejemplo 16, seguido de un procedimiento similar para desproteger el grupo t-butilo en el grupo carboxilato para llegar al compuesto del título con CL-EM [MH]⁻ m/z 341, y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,51 (ancho s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 4,15 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

20 Ejemplo 37

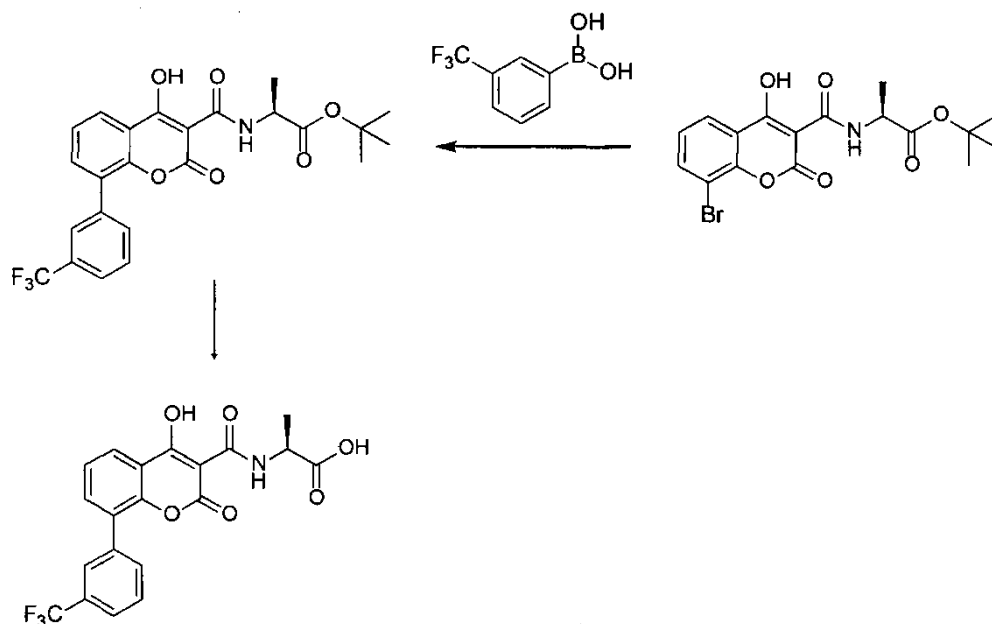
Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-6-bromo-3-cromenil)carbonil]glicina



- 25 Se siguió un procedimiento similar al del ejemplo anterior para llegar al compuesto del título con CL-EM [MH]⁻ m/z 341 y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,56 (ancho s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,14 (d, 2H, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 38

Síntesis de N-[(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-trifluorometilfenil)-2H-3-cromenil)carbonil]alanina



5

Se siguió un procedimiento similar al del Ejemplo 20, excepto que se usó un éster t-butílico de alanina en lugar de un éster t-butílico de glicina, para llegar al compuesto del título, con la CL-EM [MH]⁻ m/z 420, y ¹H-RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,59 (ancho s, 1H), 8,09-8,03 (m, 2H), 7,95 (dd, 2H, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,86-7,76 (m, 2H), 7,59 (t, 1H, 7,5 Hz), 4,57 (m, 1H), 1,48 (d, 1H, J = 7,2 Hz).

Ejemplo A. Ensayo de la actividad de la enzima HIF-PHD2

10

La actividad de HIF-PHD2 se midió utilizando una tecnología homogénea de TR-FRET (véase también, documento de patente de Estados Unidos US2008/004817; Dao JH et al., *Anal Biochem.* 2009, 384: 213-23). A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de 1/2 área se agregaron 2 μl de compuesto de prueba en DMSO y 40 μl de tampón de prueba (Tris PH 7,4 50 mM/Tween-20 al 0,01%/0,1 mg/ml BSA/ascorbato de sodio 1 mM/20 μg/ml de catalasa/FeSO₄ 10 μM) que contenía una PHD2 de longitud completa 600 nM. Después de una incubación previa de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones enzimáticas se iniciaron mediante la adición de 8 μl de sustratos (concentraciones finales de 2-oxoglutarato 0,2 μM y 0,5 μM de péptido HIF-1α biotinil-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL). Después de 2 horas a temperatura ambiente, las reacciones se terminaron y las señales se desarrollaron mediante la adición de una mezcla de detección/detención de 50 μl a una concentración final de orto-fenantrolina 1 mM, EDTA 0,1 mM, reactivo anti-(His)₆LANCE 0,5 nM, estreptavidina marcada con AF647 100 nM y complejo (His)₆-VHL-elonginB-elonginC 30 nM. Se determinó la proporción de señales de fluorescencia resueltas en el tiempo a 665 y 620 nm, y se calculó el porcentaje de inhibición en relación con una muestra de control sin inhibiciones analizada en paralelo.

15

20

Ejemplo B. Determinación de la inducción de eritropoyetina (EPO) en ratones normales

25

Ratones C57BL/6 machos de ocho semanas de edad se dosificaron por vía oral con compuesto de prueba a 20, 60 y 100 mg/kg. Las muestras de sangre se obtuvieron del plexo venoso orbital 6 horas después de la dosificación y se recogió el suero (véase también, Robinson A, et al., *Gastroenterology.* 2008, 134:145-55; Hsieh MM, et al., *Blood.* 2007, 110:2140-7). Las muestras se analizaron para EPO por inmunoensayo basado en electroquimioluminiscencia (MSD) según las instrucciones del fabricante.

Ejemplo C. Determinación de hematología en ratones normales

30

A ratones C57BL/6 machos de ocho semanas de edad se les administró una dosis oral de compuesto de prueba a 60 mg/kg una vez al día durante una semana. Las muestras de sangre se obtuvieron del plexo venoso orbital con puntos de tiempo que incluyeron 1, 3 y 5 días después de la administración. Se utilizó un analizador de hematología automatizado MEK-6318K para determinar los parámetros hematológicos tales como los recuentos de eritrocitos (RBC), la concentración de hemoglobina (HGB), y el valor de hematocrito (HCT).

Ejemplo D. Estudios de farmacocinética.

Los compuestos de prueba se administraron en solución como una dosis oral única a ratas CD (SD) IGS macho en ayunas (n = 6/grupo) a 50 mg/kg. Las muestras de plasma se obtuvieron del plexo venoso orbital de cada animal individual a los 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas y 24 horas después de la administración. Las concentraciones en sangre del compuesto en las muestras de plasma se midieron por HPLC.

5

Los valores de CI50 para ciertos compuestos de ejemplo de la invención en el ensayo enzimático del Ejemplo A se proporcionan en la Tabla 1 como sigue.

Tabla 1

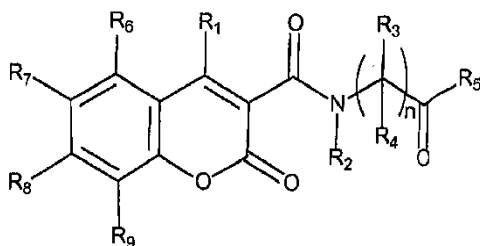
COMPUESTO	Ensayo enzimático CI50 (nM)
Ejemplo 1	250
Ejemplo 2	150
Ejemplo 3	150
Ejemplo 4	150
Ejemplo 5	150
Ejemplo 6	150
Ejemplo 7	150
Ejemplo 8	150
Ejemplo 9	150
Ejemplo 10	150
Ejemplo 11	150
Ejemplo 12	150
Ejemplo 13	150
Ejemplo 14	300
Ejemplo 15	150
Ejemplo 16	350
Ejemplo 17	200
Ejemplo 18	90
Ejemplo 19	150
Ejemplo 20	100
Ejemplo 21	90
Ejemplo 22	100
Ejemplo 23	150
Ejemplo 24	30
Ejemplo 25	150

COMPUESTO	Ensayo enzimático CI50 (nM)
Ejemplo 26	150
Ejemplo 27	150
ESTRUCTURA	Ensayo enzimático CI50 (nM)

Todas las características descritas en la memoria, incluidos el resumen y los dibujos, y todos los pasos en cualquier método o proceso divulgados, pueden combinarse en cualquier combinación, excepto combinaciones donde al menos algunas de dichas características y/o pasos son mutuamente excluyentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, solvato o quelato de este, en donde:

5 n es de 1 a 6;

R₁ es OH, SH, NR₃R₄, NHC(O)R₂, NHSO₂R₂ o sulfonilo;

R₂ es H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido;

10 R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, haloalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ sustituido; o al menos un par de R₃ y R₄, junto con el mismo átomo de carbono al que están unidos, pueden unirse para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo sustituido de 3 a 6 miembros;

R₅ es OH, SH, NH₂, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ sustituido o sulfanilo;

15 cada uno de R₆ y R₇ es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, NR₃R₄, C(O)OH, OR₁₂, SR₁₂, SO₂R₁₂, CN, NO₂, halo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, alquilsililo, alquilsililo sustituido, alquilsililo, alquilsililo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido, o X-R₁₁; o R₆ y R₇, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se unen para formar un anillo de 4 a 7 miembros o un anillo sustituido de 4 a 7 miembros;

X es -N(R₁₀)-Y- o -YN(R₁₀)-;

20 Y es C(O), SO₂, alquileno, alquileno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno o alquinileno sustituido;

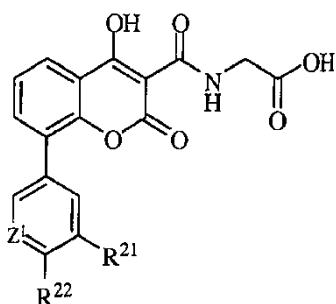
25 R₈ es H, heteroarilo, heteroarilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido con halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi, en donde al menos uno de R₈ y R₉ es fenilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi en la posición para- o meta- o en donde uno de R₈ y R₉ es fenilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆; o en donde uno de R₈ y R₉ es fenilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi en la posición para o meta; y el otro de R₈ y R₉ es H;

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido;

R₁₁ es H, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y

30 R₁₂ es H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido o NR₃R₄; en donde sustituido se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con el mismo o diferentes sustituyente(s) en los que los sustituyentes incluyen -X, -R₃₃, -OH, =O, -OR₃₃, SR₃₃, -SH, =S, -NR₃₃R₃₄, =NR₃₃, -CX₃, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R₃₃, -OS(O)₂OH, -OS(O)₂R₃₃, -OP(O)(OR₃₃)(OR₃₄), -C(O)R₃₃, -C(S)R₃₃, -C(O)OR₃₃, -C(O)NR₃₃R₃₄, -C(O)OH, -C(S)OR₃₃, -NR₃₅C(O)NR₃₃R₃₄, -NR₃₅C(S)NR₃₃R₃₄, -NR₃₅C(NR₃₃)NR₃₃R₃₄, -C(NR₃₃)NR₃₃R₃₄, -S(O)₂NR₃₃R₃₄, -NR₃₅S(O)₂R₃₃, -NR₃₅C(O)R₃₃, y S(O)R₃₃ donde cada X es independientemente un halo; cada R₃₃ y R₃₄ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, NR₃₅R₃₆, -C(O)R₃₅ o -S(O)₂R₃₅ u opcionalmente R₃₃ y R₃₄ junto con el átomo al que están unidos R₃₃ y R₃₄ forman uno o más anillos heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y R₃₅ y R₃₆ son, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, o heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente R₃₅ y R₃₆ junto con el átomo de nitrógeno al cual R₃₅ y R₃₆ están unidos forman uno o más anillos heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es OH o SH.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es OH.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_2 es H o alquilo C_1-C_6 .
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R_2 es H.
- 5 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 .
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R_3 y R_4 son cada uno H.
- 10 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R_5 es OH, SH, NH_2 , o alcoxi C_1-C_6 .
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R_5 es OH.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde al menos uno de R_6 y R_7 es halógeno o un resto sustituido con al menos un halógeno.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde al menos uno de R_6 y R_7 es independientemente alcoxi o alcoxi sustituido.
- 15 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde al menos uno de R_6 y R_7 es independientemente arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R_8 es fenilo sustituido o heteroarilo sustituido.
- 20 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde uno de R_8 y R_9 es fenilo sustituido, o R_8 es piridilo sustituido.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde uno de R_8 y R_9 es fenilo o fenilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi en la posición para y/o meta.
- 25 17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R_8 es piridilo o piridilo sustituido con halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi en la posición para y/o meta.
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula II:



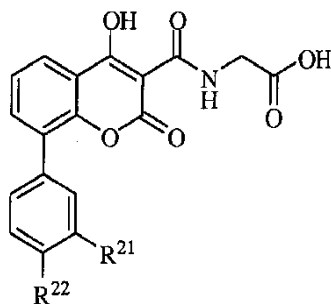
II

en donde:

- 30 R^{21} es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ;
 - R^{22} es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ;
 - Z^1 es CR^{23} ; y R^{23} es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ;
- siempre que al menos uno de R^{21} y R^{22} y R^{23} , si está presente, sea halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi

C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R²¹ es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.
- 5 20. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R²² es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.
21. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R²³ es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.
22. El compuesto de la reivindicación 18, en donde uno de R²¹, R²² y R²³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y los otros dos de R²¹, R²² y R²³ son cada uno H.
- 10 23. El compuesto de la reivindicación 18, en donde uno de R²¹ y R²³ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y el otro de R²¹ y R²³ es H.
24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde R²² es H.
25. El compuesto de la reivindicación 18, en donde dos de R²¹, R²² y R²³ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y el otro de R²¹, R²², y R²³ es H.
- 15 26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde R²² es H.
27. El compuesto de la reivindicación 18, en donde R²¹, R²² y R²³ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.
28. El compuesto de la reivindicación 18, en donde uno de R²¹ y R²² es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y el otro de R²¹ y R²² es H.
- 20 29. El compuesto de la reivindicación 18, en donde el compuesto es de Fórmula IIa:

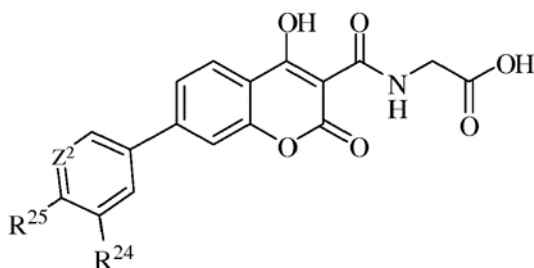


IIa

en donde:

- R²¹ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o haloalcoxi C₁-C₆; y
- R²² es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o haloalcoxi C₁-C₆;
- 25 siempre que al menos uno de R²¹ y R²² sea halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o haloalcoxi C₁-C₆.
30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R²¹ es H; y R²² es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.
31. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R²¹ es H; y R²² es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.
- 30 32. El compuesto de la reivindicación 31, en donde R²² es metilo o haloalquilo C₁-C₂.
33. El compuesto de la reivindicación 31, en donde R²² es metilo o etilo.
34. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R²² es H; y R²¹ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.

35. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R^{22} es H; y R^{21} es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .
36. El compuesto de la reivindicación 35, en donde R^{21} es metilo o haloalquilo C_1-C_2 .
37. El compuesto de la reivindicación 35, en donde R^{21} es metilo o etilo.
38. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 .
39. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 .
40. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula III:



III

10 en donde:

R^{24} es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^{25} es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ;

Z^2 es N o CR^{26} ; y R^{26} es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ;

15 siempre que al menos uno de R^{24} y R^{25} y R^{26} , si está presente, sea halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 .

41. El compuesto de la reivindicación 40, en donde Z^2 es CR^{26} .

42. El compuesto de la reivindicación 40 o 41, en donde R^{24} es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.

20 43. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40-42, en donde R^{25} es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.

44. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 40-43, en donde Z^2 es CR^{26} ; R^{26} es H, Cl, F, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o trifluorometoxi.

45. El compuesto de la reivindicación 40, en donde Z^2 es CR^{26} ; uno de R^{24} , R^{25} y R^{26} es halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ; y los otros dos de R^{24} , R^{25} y R^{26} son cada uno H.

25 46. El compuesto de la reivindicación 40, en donde Z^2 es CR^{26} ; uno de R^{24} y R^{26} es halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ; y el otro de R^{24} y R^{26} es H.

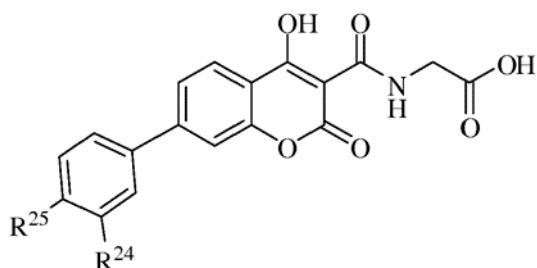
47. El compuesto de la reivindicación 40, en donde Z^2 es CR^{26} ; dos de R^{24} , R^{25} y R^{26} son cada uno independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ; y el otro de R^{24} , R^{25} , y R^{26} es H.

30 48. El compuesto de la reivindicación 40, en donde Z^2 es CR^{26} ; R^{24} , R^{25} y R^{26} son cada uno independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ,

49. El compuesto de la reivindicación 40, en donde Z^2 es N.

50. El compuesto de la reivindicación 49, en donde uno de R^{24} y R^{25} es halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 ; y el otro de R^{24} y R^{25} es H.

35 51. El compuesto de la reivindicación 40, en donde el compuesto es de Fórmula IIIa:



IIIa

en donde:

R²⁴ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆; y

R²⁵ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

- 5 siempre que al menos uno de R²⁴ y R²⁵ sea halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.
52. El compuesto de la reivindicación 51, en donde R²⁴ es H; y R²⁵ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.
53. El compuesto de la reivindicación 52, en donde R²⁵ es metilo o haloalquilo C₁-C₂.
- 10 54. El compuesto de la reivindicación 51, en donde R²⁵ es H; y R²⁴ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.
55. El compuesto de la reivindicación 54, en donde R²⁴ es metilo o haloalquilo C₁-C₂.
56. El compuesto de la reivindicación 51, en donde R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆.
- 15 57. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-fenil-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(7-(2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(7-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(7-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- 20 Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(7-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- 25 Ácido 2-(7-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-7-(4-metoxifenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-m-tolil-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- 30 Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-p-tolil-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(8-(2-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(8-(3-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;

- Ácido 2-(8-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-(trifluorometoxi) fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- 5 Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(8-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(8-(3,4-difluorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(3,4,5-trifluorofenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-8-(3-metoxifenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- 10 Ácido 2-(4-hidroxi-8-(4-metoxifenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-m-tolil-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-p-tolil-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-7-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(piridin-4-il)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético;
- 15 Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(piridin-3-il)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético; o
- Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-8-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamido)acético.
58. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-57.
59. La composición farmacéutica de la reivindicación 58, que comprende además un agente estimulador de la eritropoyesis o un agente quimioterapéutico.
- 20 60. La composición farmacéutica de la reivindicación 58, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-57 está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento de la isquemia, anemia, cicatrización de las heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión sistémica, talasemia, diabetes, cáncer, un trastorno inflamatorio o una combinación de estos.
- 25 61. La composición farmacéutica de la reivindicación 58, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-57 está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociado con el nivel de HIF o actividad de HIF que es la isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión sistémica, talasemia, diabetes, cáncer, un trastorno inflamatorio, o una combinación de estos.
- 30 62. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que es la isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión sistémica, talasemia, diabetes, cáncer, un trastorno inflamatorio o una combinación de estos.

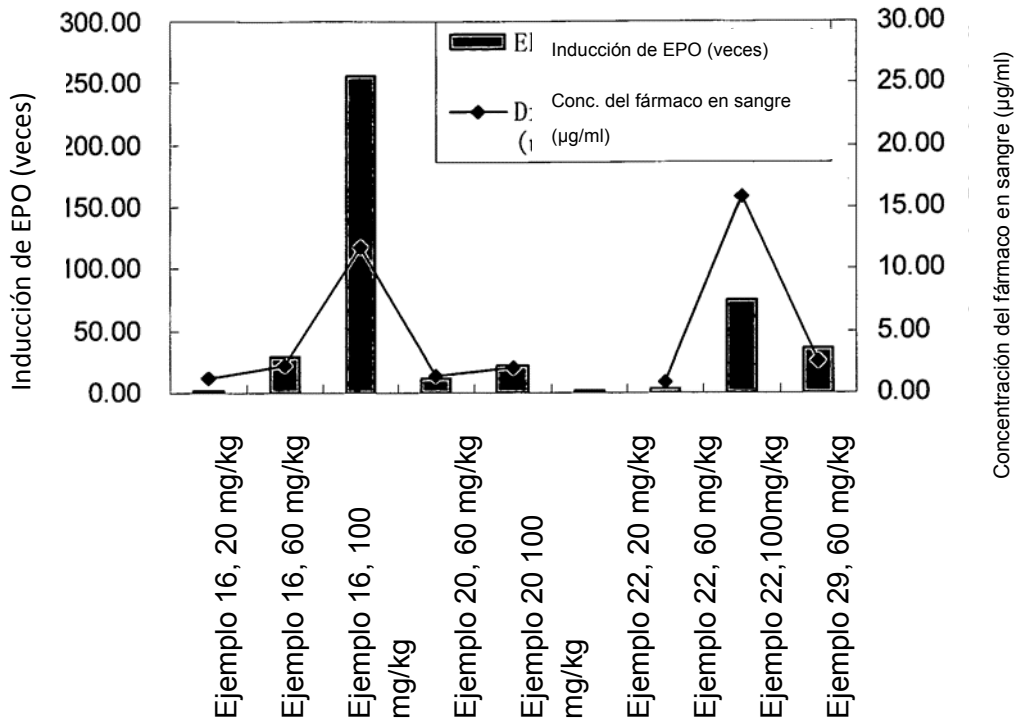


Figura 1

RBC en el día 9

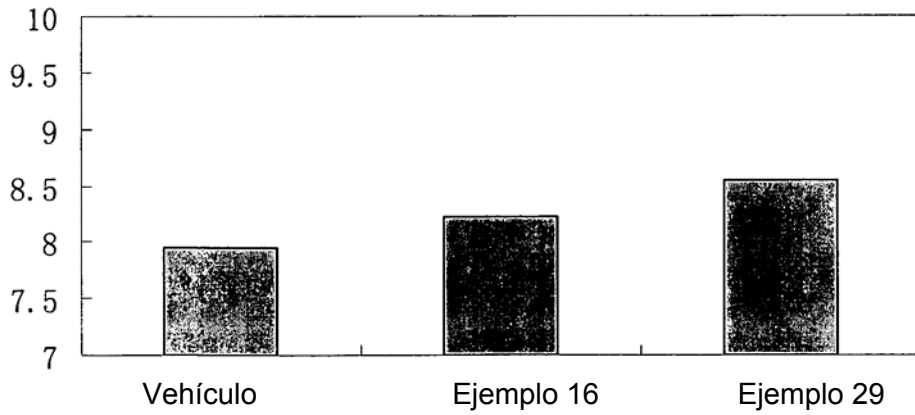


Figura 2

HGB en el día 9

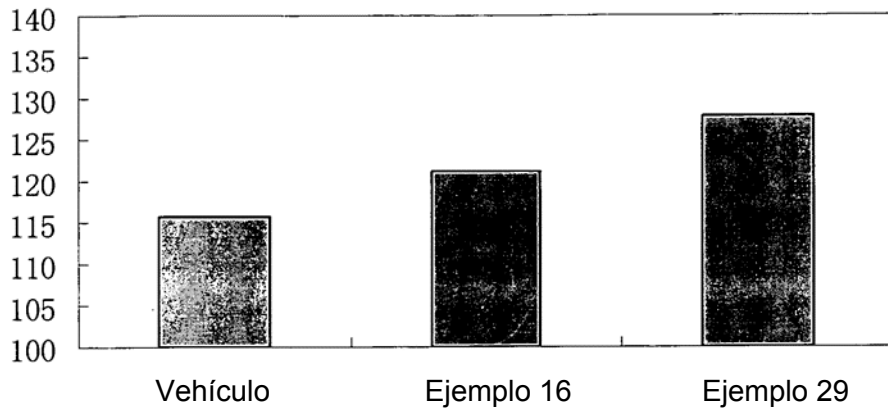


Figura 3

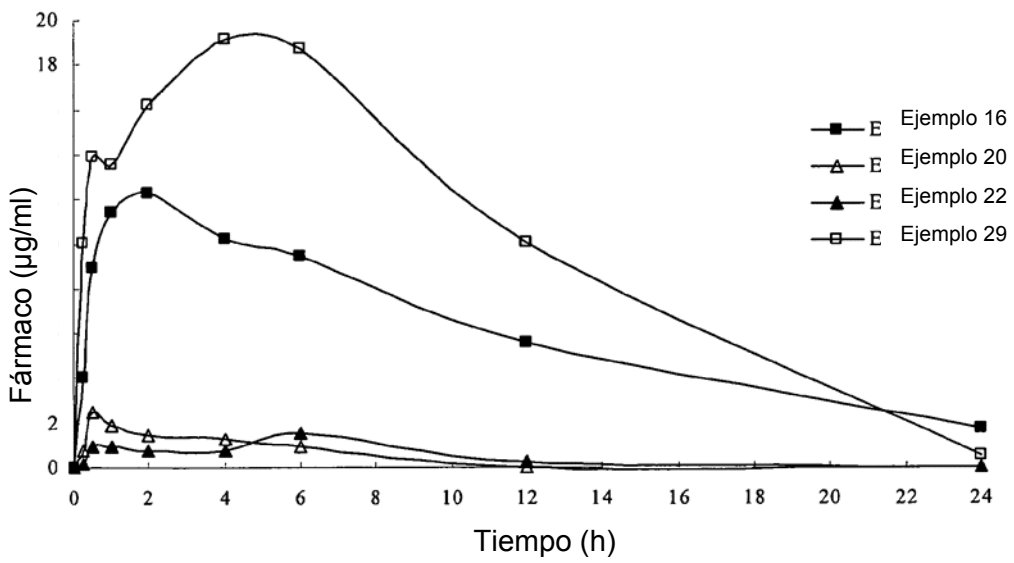


Figura 4