

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 232**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/81** (2006.01)

**C07D 213/803** (2006.01)

**C07D 213/79** (2006.01)

**A61K 31/4418** (2006.01)

**A61P 19/00** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2012 E 17191362 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 3290404**

54 Título: **Derivados de 5-((halofenil)-3-halo-piridin-2-il)-nitrilo como intermedios para la preparación de derivados de ácido [(5-(halofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil)-amino]alcanoico**

30 Prioridad:

**06.06.2011 US 201161493536 P**

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

**06.07.2020**

73 Titular/es:

**AKEBIA THERAPEUTICS INC. (100.0%)  
245 First Street, Suite 1100  
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**LANTHIER, CHRISTOPHER M.;  
GORIN, BORIS;  
OUDENES, JAN;  
DIXON, CRAIG EDWARD;  
LU, ALAN QINGBO;  
COPP, JAMES DENSMORE y  
JANUSZ, JOHN MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 771 232 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de 5-((halofenil)-3-halo-piridin-2-il)-nitrilo como intermedios para la preparación de derivados de ácido [(5-(halofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil)-amino]alcanoico

**Campo**

- 5 Se describen procedimientos para preparar ácidos [(3-hidroxipiridin-2-carbonil)amino]alcanoicos y derivados, entre otros ácidos [(3-hidroxipiridin-2-carbonil)amino]acéticos sustituidos en posición 5 con arilo y sustituidos en posición 5 con heteroarilo. Se describen además métodos para preparar profármacos de ácidos [(3-hidroxipiridin-2-carbonil)amino]acéticos, por ejemplo ésteres de ácido [(3-hidroxipiridin-2-carbonil)amino]acético y amidas de ácido [(3-hidroxipiridin-2-carbonil)amino]acético. Los compuestos descritos son útiles como inhibidores de prolil-hidroxilasa o para tratar afecciones en las que se desea inhibición de prolil-hidroxilasa. Se proporcionan en la presente memoria intermedios usados en dichos procedimientos y métodos.

**Antecedentes de la invención**

- 15 El documento WO 2004/019868 (Scott et al.) describe derivados de N-biarilmetilaminocicloalcanocarboxamida como antagonistas o antagonistas inversos de bradiginina B1 que son útiles en el tratamiento o prevención de síntomas tales como dolor e inflamación asociados con la ruta de la bradiginina B1.

- 20 La solicitud de patente PCT WO 2012/170442 A1 (Shalwitz et al.) describe ácido {[5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}acético y los profármacos de éster y amida del mismo, que pueden estabilizar el factor 2-alfa inducible por hipoxia (HIF-2a) y de este modo proporcionar un método para tratar cáncer. Se describen además composiciones que comprenden ácido {[5-(3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}acético y/o un profármaco del mismo que se pueden utilizar para tratar cáncer.

**Breve descripción de las figuras**

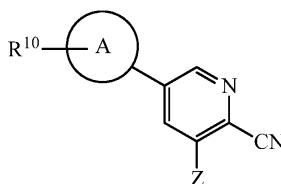
La Figura 1 representa un bosquejo de un ejemplo para preparar los inhibidores de prolil-hidroxilasa descritos.

La Figura 2 representa un bosquejo de un ejemplo para preparar los profármacos de éster de inhibidor de prolil-hidroxilasa descritos.

- 25 La Figura 3 representa un bosquejo de un ejemplo para preparar los profármacos de amida de inhibidor de prolil-hidroxilasa descritos.

**Descripción detallada**

La invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



- 30 O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en donde A es un anillo seleccionado de:

- 35 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenil, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromo-fenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 3,4,5-tricloro-fenilo, 2,4,6-triclorofenilo,

- 40 2-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-5-metilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3-cloro-5-metilfenilo, 3-cloro-6-metil-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-6-metilfenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, y 3-fluoro-6-metilfenilo;

Z es independientemente cloro o bromo; y

R<sup>10</sup> está ausente.

En otra realización, Z es bromo.

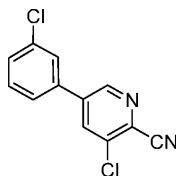
5 En una realización el anillo A se selecciona entre 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo y 2,4,6-triclorofenilo,

10 En otra realización, el anillo A se selecciona entre 2-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-5-metilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3-cloro-5-metilfenilo, 3-cloro-6-metilfenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-6-metilfenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, y 3-fluoro-6-metilfenilo;

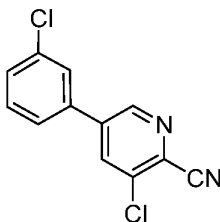
En una realización particular, el anillo A es 3-clorofenilo o 3-cloro-6-metilfenilo.

En una realización específica, el anillo A es 3-clorofenilo.

En una realización, el compuesto tiene la estructura



En una realización, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que tiene la estructura,



#### Definiciones Generales

20 En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a diversos términos, que se definirán con los siguientes significados:

Todos los porcentajes, relaciones y proporciones de la presente memoria lo son en peso, a menos que se especifique otra cosa. Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) a menos que se especifique otra cosa.

25 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es indeseable biológicamente o de otro modo, es decir, se puede administrar el material a un individuo junto con el compuesto activo relevante sin causar efectos biológicos clínicamente inaceptables o interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido.

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

30 Los términos "mezcla" o "combinación", tal como se utilizan en general en la presente memoria, significan una combinación física de dos o más componentes diferentes.

A lo largo de la descripción y reivindicaciones de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender" y otras formas de la palabra, tales como "que comprende" y "comprende", significa incluir pero sin limitación, y no se pretende que excluya, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o pasos.

35 Tal como se utiliza en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "ácido [(3-hidroxipiridin-2-carbonil)amino]alcanoico" incluye mezclas de dos o más de tales ácidos [(3-hidroxipiridin-2-carbonil)amino]alcanoicos, la referencia a "el compuesto" incluye mezclas de dos o más de tales compuestos, que pueden incluir mezclas de isómeros ópticos (mezclas racémicas) y similares.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito a continuación pueden ocurrir o pueden no ocurrir, y que la descripción incluye casos en donde el evento o circunstancia ocurre y casos en donde no lo hace.

5 Los intervalos se pueden expresar en la presente memoria como de "aproximadamente" un valor particular y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo semejante, otro aspecto incluye de un valor particular y/o al otro valor particular. De modo similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente" se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además que los extremos de cada uno de los intervalos son significativos, tanto en relación con el otro extremo como con independencia del otro extremo. Se entiende también que existe un número de valores descritos en la presente memoria, y que cada valor está también descrito en la presente memoria como "aproximadamente" ese valor particular además del valor en sí. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces también se describe "aproximadamente 10". También se entiende que, si se describe un valor, entonces también se describen "menor que o igual a" el valor, "mayor que o igual a" el valor y posibles intervalos entre los valores, tal como entiende adecuadamente el experto en la materia. Por ejemplo, si se describe el valor "10", entonces también se describen "menor que o igual a 10", así como "mayor que o igual a 10". Se entiende también que a lo largo de la memoria descriptiva los datos de la solicitud se proporcionan en diversos formatos diferentes y que estos datos representan extremos finales e iniciales, e intervalos para cualquier combinación de los puntos de datos. Por ejemplo, si se describen un punto de datos "10" particular y un punto de datos "15" particular, se entiende que se consideran descritos "mayor que", "mayor que o igual a", "menor que", "menor que o igual a" e "igual a" 10 y 15, así como "entre" 10 y 15. También se entiende que se describe cada unidad entre dos unidades particulares. Por ejemplo, si se describen 10 y 15, entonces también se describen 11, 12, 13 y 14.

A lo largo de la memoria descriptiva se utiliza la siguiente jerarquía química para describir e ilustrar el alcance de la presente descripción y señalar en particular y reivindicar claramente las unidades que comprenden los compuestos de la presente descripción; no obstante, salvo que se definan específicamente de otro modo, los términos utilizados en la presente memoria son los mismos que los de un experto ordinario en la materia. El término "hidrocarbilo" se refiere a cualquier unidad basada en átomos de carbono (molécula orgánica), en donde dichas unidades contienen opcionalmente uno o más grupos funcionales orgánicos, incluidas sales que comprenden átomos inorgánicos, entre otras, sales de carboxilato y sales de amonio cuaternario. Dentro del amplio significado del término "hidrocarbilo", las clases "hidrocarbilo acíclico" e "hidrocarbilo cíclico" son términos que se usan para dividir las unidades de hidrocarbilo en clases cíclicas y no cíclicas.

En lo referente a las definiciones que siguen, las unidades "hidrocarbilo cíclico" pueden comprender solo átomos de carbono en el anillo (es decir, anillos carbocíclicos y de arilo) o bien estas unidades pueden comprender uno o más heteroátomos en el anillo (es decir, anillos heterocíclicos y de heteroarilo). Para anillos "carbocíclicos", el menor número de átomos de carbono en un anillo son 3 átomos de carbono; ciclopropilo. Para anillos "de arilo", el menor número de átomos de carbono en un anillo son 6 átomos de carbono; fenilo. Para anillos "heterocíclicos", el menor número de átomos de carbono en un anillo es 1 átomo de carbono; diazirinilo, un anillo heterocíclico C<sub>1</sub>. El óxido de etileno comprende 2 átomos de carbono y es un anillo heterocíclico C<sub>2</sub>. Para anillos "de heteroarilo", el menor número de átomos de carbono en un anillo es 1 átomo de carbono; 1,2,3,4-tetrazolilo, un anillo de heteroarilo C<sub>1</sub>. El término "heterociclo" y la expresión "anillo heterocíclico" pueden incluir también "anillos de heteroarilo". Lo que sigue es una descripción no limitante de las unidades comprendidas por las expresiones "hidrocarbilo acíclico" e "hidrocarbilo cíclico", tal como se usan en la presente memoria.

#### A. Hidrocarbilo acíclico sustituido y sin sustituir:

Para los fines de la presente descripción, la expresión "hidrocarbilo acíclico sustituido y sin sustituir" abarca 3 categorías de unidades:

- 45 1) alquilo lineal o ramificado, cuyos ejemplos no limitantes incluyen metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>) y similares; alquilo lineal o ramificado, sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen hidroximetilo (C<sub>1</sub>), clorometilo (C<sub>1</sub>), trifluorometilo (C<sub>1</sub>), aminometilo (C<sub>1</sub>), 1-cloroetilo (C<sub>2</sub>), 2-hidroxietilo (C<sub>2</sub>), 1,2-difluoroetilo (C<sub>2</sub>), 3-carboxipropilo (C<sub>3</sub>) y similares.
- 50 2) alqueno lineal o ramificado, cuyos ejemplos no limitantes incluyen etenilo (C<sub>2</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C<sub>3</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>) y similares; alqueno lineal o ramificado, sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C<sub>2</sub>), 4-hidroxibuten-1-ilo (C<sub>4</sub>), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C<sub>9</sub>), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C<sub>9</sub>) y similares.
- 55 3) alquinilo lineal o ramificado, cuyos ejemplos no limitantes incluyen etinilo (C<sub>2</sub>), prop-2-inilo (también propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>) y 2-metilhex-4-in-1-ilo (C<sub>7</sub>); alquinilo lineal o ramificado, sustituido, cuyos ejemplos no limitantes incluyen 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C<sub>7</sub>), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C<sub>8</sub>), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C<sub>9</sub>) y similares.

#### B. Hidrocarbilo cíclico sustituido y sin sustituir:

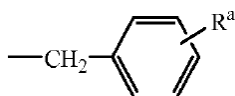
Para los fines de la presente descripción, la expresión "hidrocarbilo cíclico sustituido y sin sustituir" abarca

5 categorías de unidades:

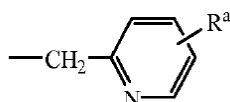
- 1) El término "carbocíclico" se define en la presente memoria como "anillos envolventes que comprenden de 3 a 20 átomos de carbono, en una realización de 3 a 10 átomos de carbono, en otra realización de 3 a 7 átomos de carbono, en otra realización más 5 o 6 átomos de carbono, en donde los átomos que constituyen dichos anillos están limitados a átomos de carbono y, además, cada anillo pueden estar sustituido, de manera independiente, con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno". Lo que sigue son ejemplos no limitantes de "anillos carbocíclicos sustituidos y sin sustituir" que abarcan las siguientes categorías de unidades:
- i) anillos carbocíclicos que tienen un único anillo de hidrocarburo sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 2-metilciclopropilo (C<sub>3</sub>), ciclopropenilo (C<sub>3</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), 2,3-dihidroxíciclobutilo (C<sub>4</sub>), ciclobutenilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclopentenilo (C<sub>5</sub>), ciclopentadienilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>), ciclohexenilo (C<sub>6</sub>), cicloheptilo (C<sub>7</sub>), ciclooctilo (C<sub>8</sub>), 2,5-dimetilciclopentilo (C<sub>5</sub>), 3,5-diclorociclohexilo (C<sub>6</sub>), 4-hidroxíciclohexilo (C<sub>6</sub>) y 3,3,5-trimetilciclohex-1-ilo (C<sub>6</sub>).
- ii) anillos carbocíclicos que tienen dos o más anillos de hidrocarburo sustituidos o sin sustituir fusionados, cuyos ejemplos no limitantes incluyen octahidropentalenilo (C<sub>8</sub>), octahidro-1*H*-indenilo (C<sub>9</sub>), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3*H*-inden-4-ilo (C<sub>9</sub>), decahidroazulenilo (C<sub>10</sub>).
- iii) anillos carbocíclicos que están sustituidos o anillos de hidrocarburo bicíclicos sin sustituir, cuyos ejemplos no limitantes incluyen biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, 1,3-dimetil[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.2]octilo y biciclo[3.3.3]undecilo.
- 2) El término "arilo" se define en la presente memoria como "unidades que abarcan al menos un anillo de fenilo o naftilo y en donde no hay anillos de heteroarilo o heterocíclicos fusionados al anillo de fenilo o de naftilo y además cada anillo puede estar sustituido, de manera independiente, con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno". Lo que sigue son ejemplos no limitantes de "anillos de arilo sustituidos y sin sustituir", que abarcan las siguientes categorías de unidades:
- i) anillos de arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituidos o sin sustituir; anillos de fenilo y naftilo tanto sustituidos como sin sustituir, cuyos ejemplos no limitantes incluyen fenilo (C<sub>6</sub>), naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>), naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>), 4-fluorofenilo (C<sub>6</sub>), 2-hidroxifenilo (C<sub>6</sub>), 3-metilfenilo (C<sub>6</sub>), 2-amino-4-fluorofenilo (C<sub>6</sub>), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C<sub>6</sub>), 2-cianofenilo (C<sub>6</sub>), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C<sub>6</sub>), 3-metoxifenilo (C<sub>6</sub>), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) y 6-ciano-naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>).
- ii) anillos de arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> fusionados con 1 o 2 anillos saturados para dar sistemas anulares C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>, cuyos ejemplos no limitantes incluyen biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo (C<sub>8</sub>) e indanilo (C<sub>9</sub>).
- 3) Los términos "heterocíclico" y/o "heterociclo" se definen en la presente memoria como "unidades que comprenden uno o más anillos que tienen de 3 a 20 átomos en donde al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), o mezclas de N, O y S, y en donde además el anillo que contiene el heteroátomo no es también un anillo aromático". Lo que sigue son ejemplos no limitantes de "anillos heterocíclicos sustituidos y sin sustituir", que abarcan las siguientes categorías de unidades:
- i) unidades heterocíclicas que tienen un único anillo que contiene uno o más heteroátomos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen diazirinilo (C<sub>1</sub>), aziridinilo (C<sub>2</sub>), urazolilo (C<sub>2</sub>), azetidino (C<sub>3</sub>), pirazolidinilo (C<sub>3</sub>), imidazolidinilo (C<sub>3</sub>), oxazolidinilo (C<sub>3</sub>), isoxazolinilo (C<sub>3</sub>), tiazolidinilo (C<sub>3</sub>), isotiazolinilo (C<sub>3</sub>), oxatiazolidinonilo (C<sub>3</sub>), oxazolidinonilo (C<sub>3</sub>), hidantoinilo (C<sub>3</sub>), tetrahidrofuranilo (C<sub>4</sub>), pirrolidinilo (C<sub>4</sub>), morfolinilo (C<sub>4</sub>), piperazinilo (C<sub>4</sub>), piperidinilo (C<sub>4</sub>), dihidropiranilo (C<sub>5</sub>), tetrahidropiranilo (C<sub>5</sub>), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C<sub>5</sub>), 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepinilo (C<sub>6</sub>), 2,3-dihidro-1*H*-indol (C<sub>8</sub>) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (C<sub>9</sub>).
- ii) unidades heterocíclicas que tienen 2 o más anillos, de los cuales uno es un anillo heterocíclico, cuyos ejemplos no limitantes incluyen hexahidro-1*H*-pirrolizinilo (C<sub>7</sub>), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-benzo[d]imidazolilo (C<sub>7</sub>), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1*H*-indolilo (C<sub>8</sub>), 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo (C<sub>9</sub>) y decahidro-1*H*-cicloocta[b]pirrolilo (C<sub>10</sub>).
- 4) El término "heteroarilo" se define en la presente memoria como "que abarca uno o más anillos que comprenden de 5 a 20 átomos en donde al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), o mezclas de N, O y S, y en donde además al menos uno de los anillos que comprende un heteroátomo es un anillo aromático". Los anillos de heteroarilo pueden comprender de 1 a 19 átomos de carbono, en otra realización los anillos de heteroarilo pueden comprender de 1 a 9 átomos de carbono. Lo que sigue son ejemplos no limitantes de "anillos heterocíclicos sustituidos y sin sustituir", que abarcan las siguientes categorías de unidades:
- i) anillos de heteroarilo que contienen un solo anillo, cuyos ejemplos no limitantes incluyen 1,2,3,4-tetrazolilo (C<sub>1</sub>), [1,2,3]triazolilo (C<sub>2</sub>), [1,2,4]triazolilo (C<sub>2</sub>), triazinilo (C<sub>3</sub>), tiazolilo (C<sub>3</sub>), 1*H*-imidazolilo (C<sub>3</sub>), oxazolilo (C<sub>3</sub>),

isoxazolilo (C<sub>3</sub>), isotiazolilo (C<sub>3</sub>), furanilo (C<sub>4</sub>), tiofenilo (C<sub>4</sub>), pirimidinilo (C<sub>4</sub>), 2-fenilpirimidinilo (C<sub>4</sub>), piridinilo (C<sub>5</sub>), 3-metilpiridinilo (C<sub>5</sub>) y 4-dimetilaminopiridinilo (C<sub>5</sub>).

- 5 ii) anillos de heteroarilo que contienen 2 o más anillos fusionados, de los cuales uno es un anillo de heteroarilo, cuyos ejemplos no limitantes incluyen: 7*H*-purinilo (C<sub>5</sub>), 9*H*-purinilo (C<sub>5</sub>), 6-amino-9*H*-purinilo (C<sub>5</sub>), 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidinilo (C<sub>6</sub>), 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo (C<sub>6</sub>), pirido[2,3-*d*]pirimidinilo (C<sub>7</sub>), 2-fenilbenzo[*d*]tiazolilo (C<sub>7</sub>), 1*H*-indolilo (C<sub>8</sub>), 4,5,6,7-tetrahidro-1-*H*-indolilo (C<sub>8</sub>), quinoxalinilo (C<sub>8</sub>), 5-metilquinoxalinilo (C<sub>8</sub>), quinazolinilo (C<sub>8</sub>), quinolinilo (C<sub>9</sub>), 8-hidroxiquinolinilo (C<sub>9</sub>) e isoquinolinilo (C<sub>9</sub>).
- 10 5) unidades de hidrocarbilo cíclico C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ligadas (sean unidades carbocíclicas, unidades de arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>, unidades heterocíclicas o unidades de heteroarilo) que están conectadas a otro resto, unidad o núcleo de la molécula por medio de una unidad de alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ejemplos no limitantes de unidades de hidrocarbilo cíclico ligadas incluyen bencilo C<sub>1</sub>-(C<sub>6</sub>) que tiene la fórmula:



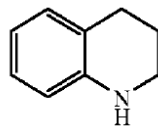
- 15 en donde R<sup>a</sup> es opcionalmente una o más sustituciones para hidrógeno, seleccionadas de manera independiente. Otros ejemplos incluyen otras unidades de arilo, entre otras (2-hidroxifenil)hexilo C<sub>6</sub>-(C<sub>6</sub>); naftalen-2-ilmetilo C<sub>1</sub>-(C<sub>10</sub>), 4-fluorobencilo C<sub>1</sub>-(C<sub>6</sub>), 2-(3-hidroxifenil)etilo C<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>), así como unidades alquilenarilcarbocíclicas C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituidas y sin sustituir, por ejemplo ciclopropilmetilo C<sub>1</sub>-(C<sub>3</sub>), ciclopentiletilo C<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>), ciclohexilmetilo C<sub>1</sub>-(C<sub>6</sub>). Se incluyen dentro de esta categoría unidades de alquilenheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituidas y sin sustituir, por ejemplo una unidad de 2-picolilo C<sub>1</sub>-(C<sub>6</sub>) que tiene la fórmula:



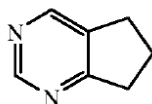
- 20 en donde R<sup>a</sup> es igual a como se ha definido más arriba. Además, las unidades de hidrocarbilo cíclico C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> ligadas incluyen unidades alquilenheterocíclicas y unidades de alquilenheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cuyos ejemplos no limitantes incluyen aziridinilmetilo C<sub>1</sub>-(C<sub>2</sub>) y oxazol-2-ilmetilo C<sub>1</sub>-(C<sub>3</sub>).

Para los fines de la presente descripción, los anillos carbocíclicos van de C<sub>3</sub> a C<sub>20</sub>; los anillos de arilo son C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>; los anillos heterocíclicos van de C<sub>1</sub> a C<sub>9</sub> y los anillos de heteroarilo van de C<sub>1</sub> a C<sub>9</sub>.

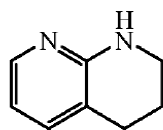
- 25 Para los fines de la presente descripción, y al objeto de proporcionar consistencia en la definición de la presente descripción, las unidades de anillos fusionados, así como anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y similares, que comprendan un único heteroátomo se caracterizarán y denominarán en la presente memoria como abarcados por la familia cíclica correspondiente al anillo que contiene el heteroátomo, aunque el experto pueda tener caracterizaciones alternativas. Por ejemplo, la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, que tiene la fórmula:



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



- 35 se define, para los fines de la presente descripción, como una unidad de heteroarilo. Cuando una unidad de anillos fusionados contiene heteroátomos tanto en un anillo no aromático (anillo heterocíclico) como en un anillo de arilo (anillo de heteroarilo), el anillo de arilo predominará y determinará el tipo de categoría a la que se asigna el anillo en la presente memoria, al objeto de describir la invención. Por ejemplo, la 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftopiridina, que tiene la fórmula:



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

El término "sustituido" se utiliza en toda la memoria descriptiva. El término "sustituido" se aplica a las unidades descritas en la presente memoria como "unidad o resto sustituido es una unidad o resto de hidrocarbilo, sea acíclico o cíclico, en donde uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un sustituyente o varios sustituyentes como se define más adelante en la presente memoria". Las unidades, cuando sustituyen a átomos de hidrógeno, son capaces de reemplazar un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno o tres átomos de hidrógeno, a la vez, de un resto de hidrocarbilo. Además, estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno de dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, nuevo resto o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere un solo reemplazo de átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes incluye epoxi y similares. Tres reemplazos de hidrógeno incluyen ciano y similares. El término "sustituido" se utiliza a lo largo de la presente memoria descriptiva para indicar que en un resto hidrocarbilo, entre otros anillo aromático y cadena de alquilo; uno o más de sus átomos de hidrógeno pueden haber sido reemplazados por un sustituyente. Cuando se describe un resto como "sustituido", se pueden haber reemplazado cualquier número de átomos de hidrógeno. Por ejemplo, 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático (anillo de arilo) sustituido", (*N,N*-dimetil-5-amino)octilo es una "unidad de alquilo lineal C<sub>8</sub> sustituida", 3-guanidinopropilo es una "unidad de alquilo lineal C<sub>3</sub> sustituida" y 2-carboxipiridinilo es una "unidad de heteroarilo sustituida".

Lo que sigue son ejemplos no limitantes de unidades que pueden sustituir a átomos de hidrógeno en una unidad carbocíclica, de arilo, heterocíclica o de heteroarilo:

- i) alquilo, alqueno y alquino lineales C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, ramificados C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o cíclicos C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, sustituidos o sin sustituir; metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), etenilo (C<sub>2</sub>), etinilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (también 2-metiletén-2-ilo) (C<sub>3</sub>), prop-2-inilo (también propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>);
- ii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir; por ejemplo fenilo, naftilo (también denominado en la presente memoria naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) o naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>));
- iii) alquilenarilo C<sub>7</sub> o C<sub>11</sub> sustituido o sin sustituir; por ejemplo bencilo, 2-feniletilo, 2-naftilen-ilmetilo;
- iv) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o sin sustituir; como se describe más adelante en la presente memoria;
- v) anillos de heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituidos o sin sustituir; como se describe más adelante en la presente memoria;
- vi)  $-(\text{CR}^{102\text{a}}\text{R}^{102\text{b}})_a\text{OR}^{101}$ ; por ejemplo -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- vii)  $-(\text{CR}^{102\text{a}}\text{R}^{102\text{b}})_a\text{C}(\text{O})\text{R}^{101}$ ; por ejemplo -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- viii)  $-(\text{CR}^{102\text{a}}\text{R}^{102\text{b}})_a\text{C}(\text{O})\text{OR}^{101}$ ; por ejemplo -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- ix)  $-(\text{CR}^{102\text{a}}\text{R}^{102\text{b}})_a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{101})_2$ ; por ejemplo -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- x)  $-(\text{CR}^{102\text{a}}\text{R}^{102\text{b}})_a\text{N}(\text{R}^{101})\text{C}(\text{O})\text{R}^{101}$ ; por ejemplo -NHCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- xi)  $-(\text{CR}^{102\text{a}}\text{R}^{102\text{b}})_a\text{N}(\text{R}^{101})\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{101}$ ; por ejemplo -NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- xii)  $-(\text{CR}^{102\text{a}}\text{R}^{102\text{b}})_a\text{N}(\text{R}^{101})_2$ ; por ejemplo -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- xiii) halógeno; -F, -Cl, -Br e -I;
- xiv)  $-(\text{CR}^{102\text{a}}\text{R}^{102\text{b}})_a\text{CN}$ ;

- xv)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$ ;
- xvi)  $-(CH_jX_k)_aCH_jX_k$ ; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2,  $j + k = 3$ ; el índice j' es un número entero de 0 a 2,  $j' + k' = 2$ ; por ejemplo  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$  o  $-CBr_3$ ;
- 5 xvii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$ ;  $-SH$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CH_2SCH_3$ ,  $-SC_6H_5$  y  $-CH_2SC_6H_5$ ;
- xviii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$ ; por ejemplo  $-SO_2H$ ,  $-CH_2SO_2H$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-CH_2SO_2CH_3$ ,  $-SO_2C_6H_5$  y  $-CH_2SO_2C_6H_5$ ; y
- xix)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$ ; por ejemplo  $-SO_3H$ ,  $-CH_2SO_3H$ ,  $-SO_3CH_3$ ,  $-CH_2SO_3CH_3$ ,  $-SO_3C_6H_5$  y  $-CH_2SO_3C_6H_5$ ;
- 10 en donde cada  $R^{101}$  es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo lineal  $C_1-C_6$ , ramificado  $C_3-C_6$  o cíclico  $C_3-C_6$ , fenilo, bencilo, heterocíclico o heteroarilo, sustituidos o sin sustituir; o bien se pueden tomar juntas dos unidades  $R^{101}$  para formar un anillo que comprende 3-7 átomos;  $R^{102a}$  y  $R^{102b}$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o alquilo lineal  $C_1-C_4$  o ramificado  $C_3-C_4$ ; el índice "a" vale de 0 a 4.
- Las sustituciones para hidrógeno definidas más arriba en la presente memoria, por ejemplo alquilo, alqueno y alquino lineales  $C_1-C_{12}$ , ramificados  $C_3-C_{12}$  o cíclicos  $C_3-C_{12}$ , sustituidos, arilo  $C_6$  o  $C_{10}$  sustituido, alquilenarilo  $C_7$  o  $C_{11}$  sustituido, anillos heterocíclicos  $C_1-C_9$  sustituidos, anillos de heteroarilo  $C_1-C_9$  sustituidos y  $R^{101}$ , pueden estar opcionalmente sustituidas con una o más de las siguientes sustituciones para hidrógeno:
- 15 i) alquilo, alqueno y alquino lineales  $C_1-C_{12}$ , ramificados  $C_3-C_{12}$  o cíclicos  $C_3-C_{12}$ ; metilo ( $C_1$ ), etilo ( $C_2$ ), etenilo ( $C_2$ ), etinilo ( $C_2$ ), *n*-propilo ( $C_3$ ), *iso*-propilo ( $C_3$ ), ciclopropilo ( $C_3$ ), 3-propenilo ( $C_3$ ), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) ( $C_3$ ), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) ( $C_3$ ), prop-2-inilo (también propargilo) ( $C_3$ ), propin-1-ilo ( $C_3$ ), *n*-butilo ( $C_4$ ), *sec*-butilo ( $C_4$ ), *iso*-butilo ( $C_4$ ), *terc*-butilo ( $C_4$ ), ciclobutilo ( $C_4$ ), buten-4-ilo ( $C_4$ ), ciclopentilo ( $C_5$ ), ciclohexilo ( $C_6$ );
- 20 ii) arilo  $C_6$  o  $C_{10}$ ; por ejemplo fenilo, naftilo (también denominado en este documento naftilen-1-ilo ( $C_{10}$ ) o naftilen-2-ilo ( $C_{10}$ ));
- 25 iii) alquilenarilo  $C_7$  o  $C_{11}$ ; por ejemplo bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;
- iv) anillos heterocíclicos  $C_1-C_9$ ; tal como se describe en la presente memoria más adelante;
- v) anillos de heteroarilo  $C_1-C_9$ ; tal como se describe en la presente memoria más adelante;
- vi)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bOR^{201}$ ; por ejemplo  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2CH_3$  y  $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$ ;
- 30 vii)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bC(O)R^{201}$ ; por ejemplo  $-COCH_3$ ,  $-CH_2COCH_3$ ,  $-COCH_2CH_3$ ,  $-CH_2COCH_2CH_3$ ,  $-COCH_2CH_2CH_3$  y  $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$ ;
- viii)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bC(O)OR^{201}$ ; por ejemplo  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2CO_2CH_3$ ,  $-CO_2CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ ,  $-CO_2CH_2CH_2CH_3$  y  $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$ ;
- 35 ix)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bC(O)N(R^{201})_2$ ; por ejemplo  $-CONH_2$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CH_2CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$  y  $-CH_2CON(CH_3)_2$ ;
- x)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bN(R^{201})C(O)R^{201}$ ; por ejemplo  $-NHCOCH_3$ ,  $-CH_2NHCOCH_3$ ,  $-NHCOCH_2CH_3$  y  $-CH_2NHCOCH_2CH_3$ ;
- xi)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bN(R^{201})C(O)_2R^{201}$ ; por ejemplo  $-NHCO_2CH_3$ ,  $-CH_2NHCO_2CH_3$ ,  $-NHCO_2CH_2CH_3$  y  $-CH_2NHCO_2CH_2CH_3$ ;
- 40 xii)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bN(R^{201})_2$ ; por ejemplo  $-NH_2$ ,  $-CH_2NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$  y  $-CH_2N(CH_3)_2$ ;
- xiii) halógeno;  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$  e  $-I$ ;
- xiv)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bCN$ ;
- xv)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bNO_2$ ;
- 45 xvi)  $-(CH_jX_k)_aCH_jX_k$ ; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2,  $j + k = 3$ ; el índice j' es un número entero de 0 a 2,  $j' + k' = 2$ ; por ejemplo  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$  o  $-CBr_3$ ;
- xvii)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bSR^{201}$ ;  $-SH$ ,  $-CH_2SH$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CH_2SCH_3$ ,  $-SC_6H_5$  y  $-CH_2SC_6H_5$ ;



xviii)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bSO_2R^{201}$ ; por ejemplo  $-SO_2H$ ,  $-CH_2SO_2H$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-CH_2SO_2CH_3$ ,  $-SO_2C_6H_5$  y  $-CH_2SO_2C_6H_5$ ; y

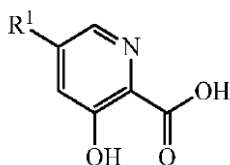
xix)  $-(CR^{202a}R^{202b})_bSO_3R^{201}$ ; por ejemplo  $-SO_3H$ ,  $-CH_2SO_3H$ ,  $-SO_3CH_3$ ,  $-CH_2SO_3CH_3$ ,  $-SO_3C_6H_5$  y  $-CH_2SO_3C_6H_5$ ;

5 en donde cada  $R^{201}$  es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo lineal  $C_1$ - $C_6$ , ramificado  $C_3$ - $C_6$  o cíclico  $C_3$ - $C_6$ , fenilo, bencilo, heterocíclico o heteroarilo; o bien se pueden tomar juntas dos unidades  $R^{201}$  para formar un anillo que comprende 3-7 átomos;  $R^{202a}$  y  $R^{202b}$  son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o alquilo lineal  $C_1$ - $C_4$  o ramificado  $C_3$ - $C_4$ ; el índice "b" vale de 0 a 4.

10 Para los fines de la presente descripción, los términos "compuesto", "análogo" y la expresión "composición de materia" son igualmente intercambiables y se utilizan indistintamente en toda la memoria. Los compuestos descritos incluyen todas las formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sales y similares.

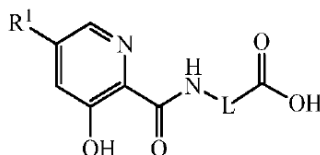
15 Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen todas las formas de sal, por ejemplo tanto sales de grupos básicos, entre otros aminas, como sales de grupos ácidos, entre otros ácidos carboxílicos. Lo que sigue son ejemplos no limitantes de aniones que pueden formar sales con grupos básicos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

El procedimiento descrito se puede utilizar para preparar compuestos que tienen la fórmula:

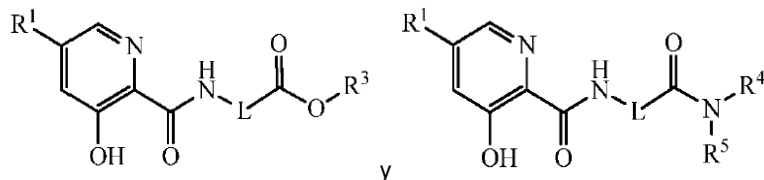


20 en donde R y  $R^1$  se definen adicionalmente en este documento.

Se ha hallado que compuestos que tienen la fórmula



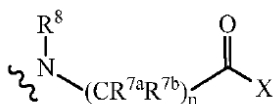
25 en donde L es un grupo enlazante definido en la presente memoria, presentan inhibición (antagonismo) de prolil-hidroxilasa. También se ha hallado que compuestos de esta fórmula estabilizan el factor 2-alfa inducible por hipoxia (HIF-2a). También se ha hallado que ésteres y amidas que tienen la fórmula



pueden hidrolizarse *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo* para dar los correspondientes ácidos carboxílicos mostrados más arriba. En sí, a estos ésteres y amidas se les denomina en la presente memoria "profármacos".

30 Unidades R

Las unidades R tienen la fórmula:



en donde X se selecciona de:

- i) -OH;
- ii) -OR<sup>3</sup>;
- iii) -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; y
- iv) -OM<sup>1</sup>.

5

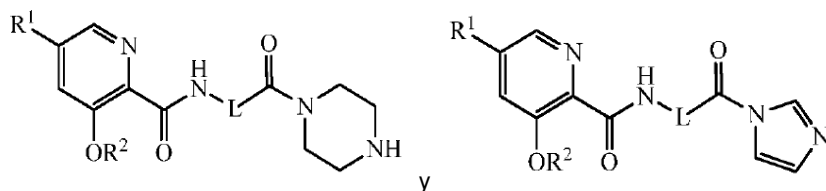
R<sup>3</sup> es alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; alqueno lineal C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; o alquino lineal C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>.

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno, alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; alqueno lineal C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; o alquino lineal C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; bencilo; o bien se pueden tomar R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3 a 10 miembros, en donde el anillo puede contener opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno (O), nitrógeno (N) o azufre (S). M<sup>1</sup> representa un catión como se describe adicionalmente más adelante en la presente memoria.

10

15

Cuando se forma un anillo a partir de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y el anillo contiene un nitrógeno de anillo que no es el átomo de nitrógeno al que están unidos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, entonces el átomo de nitrógeno puede tener la forma -NR<sup>9</sup>- o =N-, en donde R<sup>9</sup> puede ser hidrógeno o metilo. Los ejemplos no limitantes incluyen compuestos que tienen la fórmula:



En un aspecto, X es hidroxilo, -OH.

20

En un aspecto adicional, X es -OR<sup>3</sup>. Un caso de este aspecto se refiere a unidades X en donde R<sup>3</sup> es alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *n*-pentilo (C<sub>5</sub>) y *n*-hexilo (C<sub>6</sub>). Los ejemplos no limitantes incluyen el éster metílico, el éster etílico, el éster *n*-propílico y similares.

Otro caso de este aspecto se refiere a unidades X en donde R<sup>3</sup> es alquilo ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cuyos ejemplos no limitantes incluyen *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), 1-metilbutilo (C<sub>5</sub>), 2-metilbutilo (C<sub>5</sub>), 3-metilbutilo (C<sub>5</sub>) y 4-metilpentilo (C<sub>6</sub>).

25

Un caso adicional de este aspecto se refiere a unidades X en donde R<sup>3</sup> es alquilo cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo ciclopropilo (C<sub>3</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>) y ciclohexilo (C<sub>6</sub>).

En otro aspecto, X es -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>. Una realización de este aspecto se refiere a unidades X en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son ambos hidrógeno; -NH<sub>2</sub>.

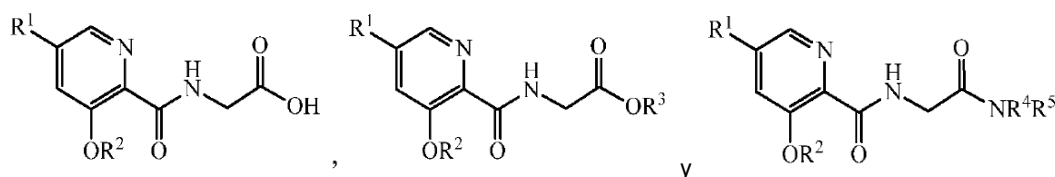
30

Un caso adicional de este aspecto se refiere a unidades X en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o alquilo cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>) y *terc*-butilo (C<sub>4</sub>). Los ejemplos no limitantes incluyen -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> y -N(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

L es una unidad enlazante que tiene la fórmula -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>n</sub>- en donde R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> se pueden seleccionar, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. El índice n es un número entero de 1 a 4.

35

En un aspecto de unidades L, R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son ambos hidrógeno y el índice n es un número entero de 1 a 4, es decir, -CH<sub>2</sub>- (metileno), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (etileno), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (propileno) y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (butileno). Una iteración de unidades L según este aspecto se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



Un aspecto adicional de unidades L se refiere a unidades L en donde  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  se seleccionan, de manera independiente, de hidrógeno, metilo ( $C_1$ ), etilo ( $C_2$ ), *n*-propilo ( $C_3$ ) e *iso*-propilo ( $C_3$ ) y el índice n es un número entero de 1 a 4. Un caso de este aspecto se refiere a unidades L en donde  $R^{7a}$  es hidrógeno y  $R^{7b}$  se selecciona de metilo ( $C_1$ ), etilo ( $C_2$ ), *n*-propilo ( $C_3$ ) e *iso*-propilo ( $C_3$ ), y el índice n es un número entero de 1 a 3. Los ejemplos no limitantes incluyen  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ .

Un aspecto adicional más de unidades L se refiere a unidades L en donde  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  se seleccionan, de manera independiente, de metilo ( $C_1$ ), etilo ( $C_2$ ), *n*-propilo ( $C_3$ ) e *iso*-propilo ( $C_3$ ) y el índice n es un número entero de 1 a 4. Un ejemplo no limitante de este aspecto tiene la fórmula  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ .

- 10 En un aspecto adicional más de unidades L, se pueden derivar unidades L de la reacción de un aminoácido con una 5-aril- o 5-heteroaril-3-hidroxi-2-carboxipiridina como se describe en la presente memoria más adelante en la descripción del paso D de procedimiento. Un caso de este aspecto de L se refiere a unidades L en donde  $R^{7b}$  es hidrógeno y  $R^{7a}$  se selecciona de hidrógeno, metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, tiometilo, 2-(metiltio)etilo, bencilo, (4-hidroxifenil)metilo, indol-3-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, 3-guanidinilpropilo, 4-aminobutilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, acetamida, o bien se pueden tomar juntos  $R^8$  y  $R^{7a}$  para formar un anillo de pirrolidinilo, por ejemplo cuando se hace reaccionar prolina con la 5-aril- o 5-heteroaril-3-hidroxi-2-carboxipiridina.
- 15 4-aminobutilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, acetamida, o bien se pueden tomar juntos  $R^8$  y  $R^{7a}$  para formar un anillo de pirrolidinilo, por ejemplo cuando se hace reaccionar prolina con la 5-aril- o 5-heteroaril-3-hidroxi-2-carboxipiridina.

El índice n puede ser cualquier número entero de 1 a 4, por ejemplo, n puede ser igual a 1, n puede ser igual a 2, n puede ser igual a 3 y n puede ser igual a 4.

- 20  $R^8$  es hidrógeno, metilo ( $C_1$ ) o etilo ( $C_2$ ). En un aspecto  $R^8$  es hidrógeno. En un aspecto adicional  $R^8$  es metilo ( $C_1$ ). En otro aspecto  $R^8$  es etilo ( $C_2$ ).

Unidades  $R^1$

Las unidades  $R^1$  se seleccionan de:

- i) arilo  $C_6$  o  $C_{10}$  sustituido o sin sustituir; y
- ii) heteroarilo  $C_1$ - $C_9$  sustituido o sin sustituir.

- 25 Los ejemplos no limitantes de sustituciones para un átomo de hidrógeno en unidades  $R^1$  o, como alternativa, una unidad  $R^{10}$  cuando  $R^1$  está representado por un anillo A, incluyen:

- i) alquilo, alqueno y alquino lineales  $C_1$ - $C_{12}$ , ramificados  $C_3$ - $C_{12}$  o cíclicos  $C_3$ - $C_{12}$ ; por ejemplo metilo ( $C_1$ ), etilo ( $C_2$ ), etenilo ( $C_2$ ), etinilo ( $C_2$ ), *n*-propilo ( $C_3$ ), *iso*-propilo ( $C_3$ ), ciclopropilo ( $C_3$ ), 3-propenilo ( $C_3$ ), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) ( $C_3$ ), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) ( $C_3$ ), prop-2-inilo (también propargilo) ( $C_3$ ), propin-1-ilo ( $C_3$ ), *n*-butilo ( $C_4$ ), *sec*-butilo ( $C_4$ ), *iso*-butilo ( $C_4$ ), *terc*-butilo ( $C_4$ ), ciclobutilo ( $C_4$ ), buten-4-ilo ( $C_4$ ), ciclopentilo ( $C_5$ ), ciclohexilo ( $C_6$ );
- ii) arilo  $C_6$  o  $C_{10}$ ; por ejemplo fenilo, naftilo (también denominado en la presente memoria naftilen-1-ilo ( $C_{10}$ ) o naftilen-2-ilo ( $C_{10}$ ));
- iii) alquilenarilo  $C_7$  o  $C_{11}$ ; por ejemplo bencilo, 2-feniletilo, naftilen-2-ilmetilo;
- iv) anillos heterocíclicos  $C_1$ - $C_9$ ; como se describe en la presente memoria más adelante;
- v) anillos de heteroarilo  $C_1$ - $C_9$ ; como se describe en la presente memoria más adelante;
- vi)  $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{OR}^{101}$ ; por ejemplo  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;
- vii)  $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{C}(\text{O})\text{R}^{101}$ ; por ejemplo  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;
- viii)  $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{C}(\text{O})\text{OR}^{101}$ ; por ejemplo  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;
- ix)  $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{101})_2$ ; por ejemplo  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  y  $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ;
- x)  $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{N}(\text{R}^{101})\text{C}(\text{O})\text{R}^{101}$ ; por ejemplo  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ ;
- xi)  $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{N}(\text{R}^{101})\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{101}$ ; por ejemplo  $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;
- xii)  $-(\text{CR}^{102a}\text{R}^{102b})_a\text{N}(\text{R}^{101})_2$ ; por ejemplo  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  y  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

- xiii) halógeno; -F, -Cl, -Br e -I;
- xiv)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$ ;
- xv)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$ ;
- 5 xvi)  $-(CH_jX_k)_aCH_jX_k$ ; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2,  $j + k = 3$ ; el índice j' es un número entero de 0 a 2,  $j' + k' = 2$ ; por ejemplo  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$  o  $-CBr_3$ ;
- xvii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$ ; -SH,  $-CH_2SH$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CH_2SCH_3$ ,  $-SC_6H_5$  y  $-CH_2SC_6H_5$ ;
- xviii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$ ; por ejemplo  $-SO_2H$ ,  $-CH_2SO_2H$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-CH_2SO_2CH_3$ ,  $-SO_2C_6H_5$  y  $-CH_2SO_2C_6H_5$ ; y
- 10 xix)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$ ; por ejemplo  $-SO_3H$ ,  $-CH_2SO_3H$ ,  $-SO_3CH_3$ ,  $-CH_2SO_3CH_3$ ,  $-SO_3C_6H_5$  y  $-CH_2SO_3C_6H_5$ ; o bien
- xx) se pueden tomar juntas dos sustituciones para hidrógeno, para formar un anillo heterocíclico C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o sin sustituir, en donde la sustitución en el anillo puede ser una o más de las sustituciones definidas más arriba en los apartados (i) a (xix) de la presente memoria y el anillo puede comprender uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno (O), azufre (S) o nitrógeno (N);
- 15 en donde cada R<sup>101</sup> es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, heterocíclico o heteroarilo, sustituidos o sin sustituir; o bien se pueden tomar juntas dos unidades R<sup>101</sup> para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; R<sup>102a</sup> y R<sup>102b</sup> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; el índice "a" vale de 0 a 4.

Dicho de otra manera, el procedimiento descrito se refiere a la formación de compuestos que tienen la fórmula:

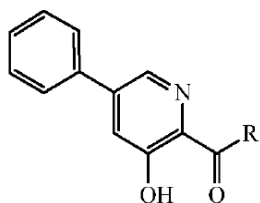


en donde el anillo A representa unidades R<sup>1</sup> en donde R<sup>1</sup> puede ser:

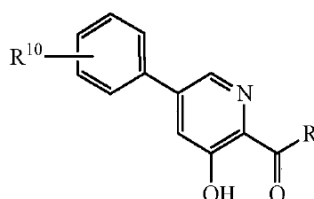
- i) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir; y
- ii) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir;

25 en donde los sustitutos para átomos de hidrógeno en el anillo A son una o más unidades R<sup>10</sup> que se seleccionan de manera independiente y se describen adicionalmente en la presente memoria.

Un aspecto de R<sup>1</sup> se refiere a arilo C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, es decir, fenilo sustituido o sin sustituir. Un primer caso de este aspecto se refiere a R<sup>1</sup> igual a fenilo, por ejemplo compuestos que tienen la fórmula:



Un aspecto adicional de R<sup>1</sup> se refiere a unidades R<sup>1</sup> que son fenilo sustituido que tiene la fórmula:



en donde R<sup>10</sup> representa de 1 a 5 sustituciones para hidrógeno seleccionadas de manera independiente; o bien se pueden tomar juntas dos unidades R<sup>10</sup> para formar un anillo de cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o sin sustituir, un anillo de arilo C<sub>6</sub> (fenilo) sustituido o sin sustituir, un anillo heterocíclico C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o sin sustituir o un anillo de heteroarilo C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub> sustituido o sin sustituir, en donde los anillos heterocíclicos y de heteroarilo comprenden uno o más heteroátomos seleccionados, de manera independiente, de oxígeno (O), nitrógeno (N) o azufre (S).

Un caso de este aspecto de unidades R<sup>1</sup> se refiere a compuestos que comprenden sustituciones en R<sup>1</sup> de una o más unidades seleccionadas, de manera independiente, de:

- i) alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>;
- ii) alcoxi lineal C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; y
- iii) halógeno: -F, -Cl, -Br e -I.

Una iteración de este caso se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que son halógeno, formando de este modo los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup>: 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo y 2,4,6-triclorofenilo.

Una iteración adicional se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que son alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, formando de este modo los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup>: 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3,4-trimetilfenilo, 2,3,5-trimetilfenilo, 2,3,6-trimetilfenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2,3-dietilfenilo, 2,4-dietilfenilo, 2,5-dietilfenilo, 2,6-dietilfenilo, 3,4-dietilfenilo, 2,3,4-trietilfenilo, 2,3,5-trietilfenilo, 2,3,6-trietilfenilo, 2,4,5-trietilfenilo, 2,4,6-trietilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo y 4-isopropilfenilo.

Otra iteración se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que son alcoxi lineal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, formando de este modo los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup>: 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3,4-trimetoxifenilo, 2,3,5-trimetoxifenilo, 2,3,6-trimetoxifenilo, 2,4,5-trimetoxifenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,3-dietoxifenilo, 2,4-dietoxifenilo, 2,5-dietoxifenilo, 2,6-dietoxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 2,3,4-trietoxifenilo, 2,3,5-trietoxifenilo, 2,3,6-trietoxifenilo, 2,4,5-trietoxifenilo, 2,4,6-trietoxifenilo, 2-isopropoxifenilo, 3-isopropoxifenilo y 4-isopropoxifenilo.

Una iteración adicional más se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que comprenden al menos una de cada sustitución seleccionada de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o halógeno, formando de este modo los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup>: 2-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-5-metilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3-cloro-5-metilfenilo, 3-cloro-6-metilfenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-6-metilfenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo y 3-fluoro-6-metilfenilo.

Un caso de este aspecto de unidades R<sup>1</sup> se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> seleccionadas, de manera independiente, de:

- i)  $-(CR^{10a}R^{10b})_aCN$ ;
- ii)  $-(CR^{10a}R^{10b})_aNO_2$ ; y
- iii)  $-(CH_jX_k)_aCH_jX_k$ ; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2,  $j + k = 3$ ; el índice j' es un número entero de 0 a 2,  $j' + k' = 2$ .

Una iteración de este caso se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que son  $-(CH_2)_aCN$ , en donde el índice a vale 0 o 1, formando de este modo los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup>: 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-(cianometil)fenilo, 3-(cianometil)fenilo, 4-(cianometil)fenilo, 2,3-dicianofenilo, 3,4-dicianofenilo y 3,5-dicianofenilo.

Otra iteración de este caso se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que son  $-(CH_2)_aNO_2$ , en donde el índice a vale 0 o 1, formando de este modo los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup>: 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-(nitrometil)fenilo, 3-(nitrometil)fenilo, 4-(nitrometil)fenilo, 2,3-dinitrofenilo, 3,4-dinitrofenilo y 3,5-dinitrofenilo.

Una iteración adicional de este caso se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que son  $-CH_jX_k$ ; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2,  $j + k = 3$ , en donde el índice a vale 0 o 1, formando de este modo los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup>:  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,

-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHFCH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, -CHCl<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CHCl<sub>2</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, -CHClCH<sub>2</sub>Cl, -CCl<sub>2</sub>CHCl<sub>2</sub> y -CCl<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>.

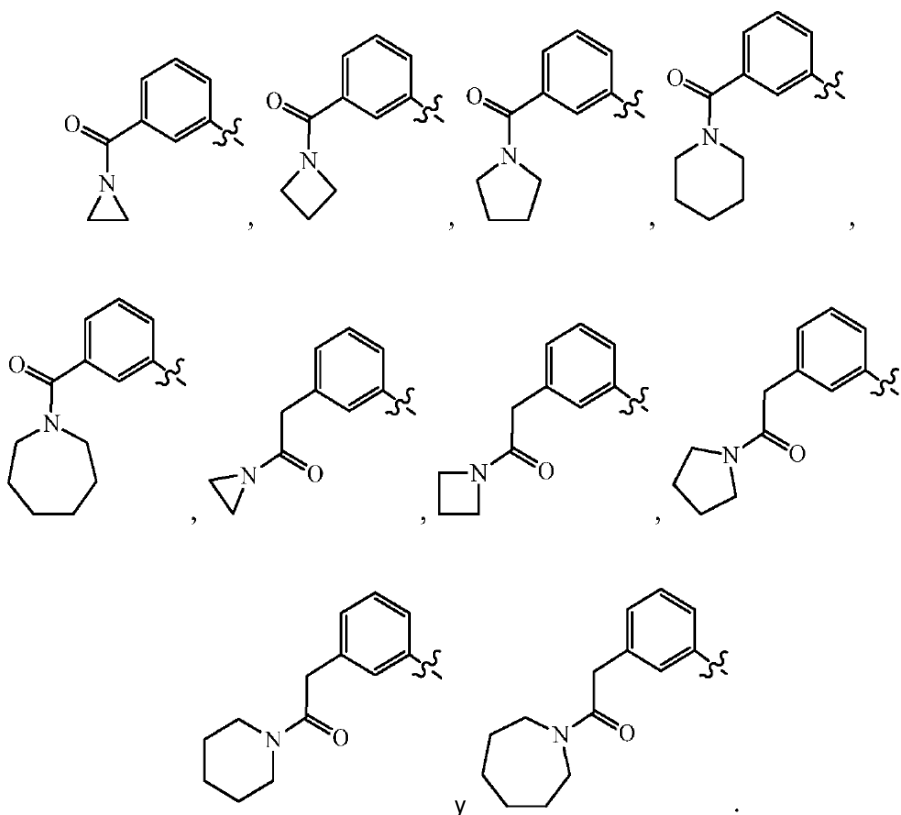
Un caso de este aspecto de unidades R<sup>1</sup> se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> seleccionadas, de manera independiente, de:

- 5 i)  $-(CR^{102a}R^{102b})_a N(R^{101})_2$ ;  
 ii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_a C(O)N(R^{101})_2$ ; y  
 iii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_a N(R^{101})C(O)_2R^{101}$ .

Una iteración de este caso se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que son  $-(CR^{102a}R^{102b})_a N(R^{101})_2$ , en donde el índice a vale 0 o 1, formando de este modo los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup>: 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 3,4-diaminofenilo, 3,5-diaminofenilo, 2-metilaminofenilo, 3-metilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2,3-(dimetilamino)fenilo, 3,4-(dimetilamino)fenilo, 3,5-(dimetilamino)fenilo, 2,3,4-triaminofenilo, 2,3,5-triaminofenilo, 2,3,6-triaminofenilo, 2,4,5-triaminofenilo, 2,4,6-triaminofenilo, 2,4-(dimetilamino)fenilo, 2,5-(dimetilamino)fenilo, 2,6-(dimetilamino)fenilo, 3,4-(dimetilamino)fenilo, 2,3,4-(dimetilamino)fenilo, 2,3,5-(dimetilamino)fenilo, 2,3,6-(dimetilamino)fenilo, 2,4,5-(dimetilamino)fenilo, 3,4,5-(dimetilamino)fenilo y 2,4,6-(dimetilamino)fenilo.

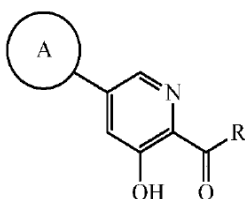
Otra iteración de este caso se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que son  $-(CR^{102a}R^{102b})_a C(O)N(R^{101})_2$ , en donde R<sup>101</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alquilo cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y el índice a vale 0 o 1, formando de este modo los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup>: -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>C(O)N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.

Otra iteración de este caso se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que son  $-(CR^{102a}R^{102b})_a C(O)N(R^{101})_2$ , en donde se toman juntas dos unidades R<sup>101</sup> para formar un anillo que tiene de 3 a 7 átomos y el índice a vale 0 o 1, formando de este modo unidades R<sup>1</sup> que tienen, por ejemplo, las fórmulas:



Un caso adicional de esta realización se refiere a compuestos que comprenden una o más unidades R<sup>10</sup> que son  $-(CR^{102a}R^{102b})_a N(R^{101})C(O)_2R^{101}$ , en donde R<sup>101</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y el índice a vale 0 o 1, formando de este modo los siguientes ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup>: -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(O)(ciclopropilo) y -CH<sub>2</sub>NHC(O)(ciclopropilo).

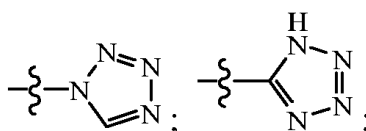
Otro aspecto de R<sup>1</sup> se refiere a unidades R<sup>1</sup> que son heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir. Un caso de este aspecto se refiere a R<sup>1</sup> igual a heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, por ejemplo compuestos que tienen la fórmula:



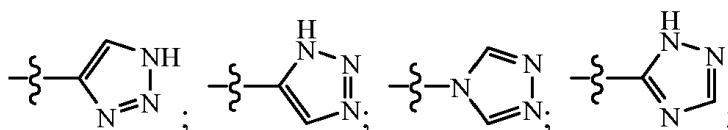
5 en donde el anillo A representa una unidad de heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> cuyos ejemplos no limitantes incluyen: 1,2,3,4-tetrazolilo (C<sub>1</sub>), [1,2,3]triazolilo (C<sub>2</sub>), [1,2,4]triazolilo (C<sub>2</sub>), [1,2,4]oxadiazolilo (C<sub>2</sub>), [1,3,4]oxadiazolilo (C<sub>2</sub>), [1,2,4]tiadiazolilo (C<sub>2</sub>), [1,3,4]tiadiazolilo (C<sub>2</sub>), isotiazolilo (C<sub>3</sub>), tiazolilo (C<sub>3</sub>), imidazolilo (C<sub>3</sub>), oxazolilo (C<sub>3</sub>), isoxazolilo (C<sub>3</sub>), pirazolilo (C<sub>3</sub>), pirrolilo (C<sub>4</sub>), furanilo (C<sub>4</sub>), tiofenilo (C<sub>4</sub>), triazinilo (C<sub>3</sub>), pirimidinilo (C<sub>4</sub>), pirazinilo (C<sub>4</sub>), piridazinilo (C<sub>4</sub>), piridinilo (C<sub>5</sub>), purinilo (C<sub>5</sub>), xantinilo (C<sub>5</sub>), hipoxantinilo (C<sub>5</sub>), bencimidazolilo (C<sub>7</sub>), indolilo (C<sub>8</sub>), quinazolinilo (C<sub>8</sub>), quinolinilo (C<sub>9</sub>) e isoquinolinilo (C<sub>9</sub>).

10 En un caso adicional de este aspecto la unidad de heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> puede estar unida al núcleo del anillo de piridina en cualquier posición adecuada, cuyos ejemplos no limitantes incluyen:

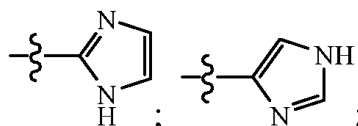
i)



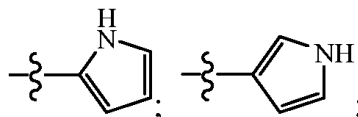
ii)



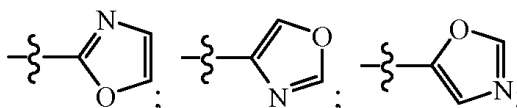
iii)



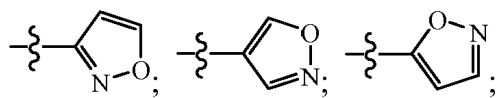
iv)



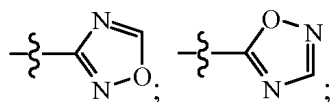
v)



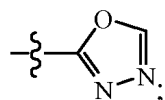
vi)



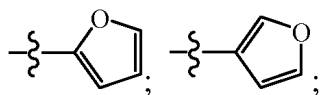
vii)



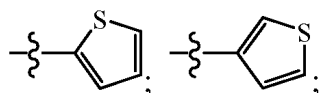
viii)



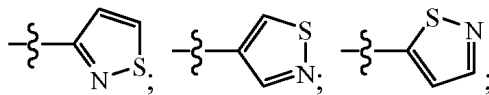
ix)



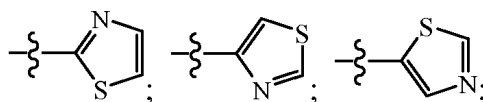
x)



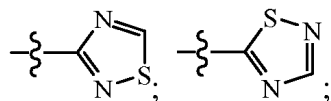
xi)



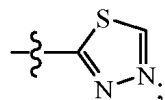
xii)



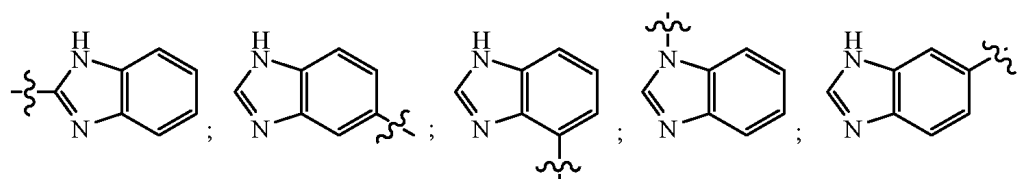
xiii)



xiv)

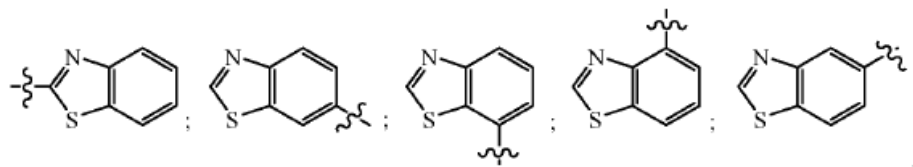


xv)

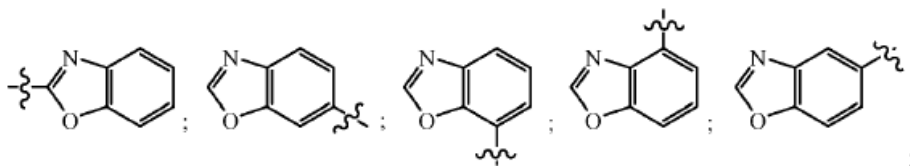


xvi)

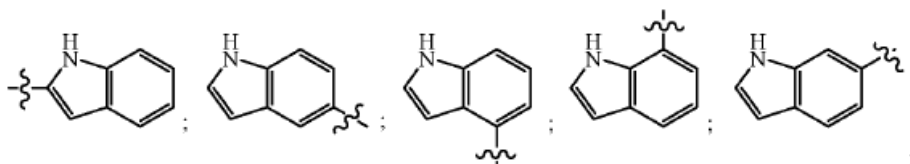




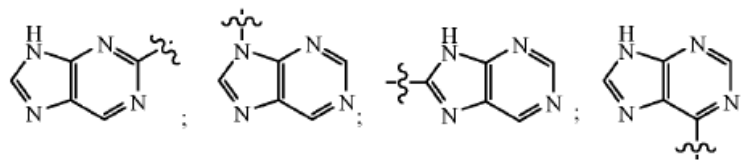
xvii)



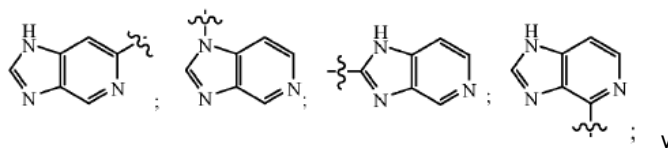
xviii)



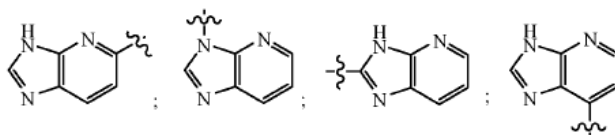
xiv)



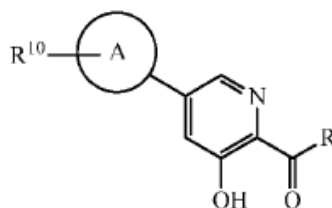
xv)



xvi)



5 Otro caso de este aspecto se refiere a unidades R<sup>1</sup> iguales a heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, por ejemplo, compuestos que tienen la fórmula



10 en donde el anillo A representa una unidad de heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> cuyos ejemplos no limitantes incluyen: 1,2,3,4-tetrazolilo (C<sub>1</sub>), [1,2,3]triazolilo (C<sub>2</sub>), [1,2,4]triazolilo (C<sub>2</sub>), [1,2,4]oxadiazolilo (C<sub>2</sub>), [1,3,4]oxadiazolilo (C<sub>2</sub>), [1,2,4]tiadiazolilo (C<sub>2</sub>), [1,3,4]tiadiazolilo (C<sub>2</sub>), isotiazolilo (C<sub>3</sub>), tiazolilo (C<sub>3</sub>), imidazolilo (C<sub>3</sub>), oxazolilo (C<sub>3</sub>), isoxazolilo (C<sub>3</sub>), pirazolilo (C<sub>3</sub>), pirrolilo (C<sub>4</sub>), furanilo (C<sub>4</sub>), tiofenilo (C<sub>4</sub>), triazinilo (C<sub>3</sub>), pirimidinilo (C<sub>4</sub>), pirazinilo (C<sub>4</sub>), piridazinilo (C<sub>4</sub>), piridinilo (C<sub>5</sub>), purinilo (C<sub>5</sub>), xantínilo (C<sub>5</sub>), hipoxantínilo (C<sub>5</sub>), bencimidazolilo (C<sub>7</sub>), indolilo (C<sub>8</sub>), quinazolinilo (C<sub>8</sub>),

quinolinilo (C<sub>9</sub>) e isoquinolinilo (C<sub>9</sub>).

Los ejemplos no limitantes de sustituciones para un átomo de hidrógeno en unidades R<sup>1</sup> de heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> incluyen:

- 5 i) alquilo, alqueno y alquino lineales C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, ramificados C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> o cíclicos C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), etenilo (C<sub>2</sub>), etinilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), *iso*-propilo (C<sub>3</sub>), ciclopropilo (C<sub>3</sub>), 3-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C<sub>3</sub>), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C<sub>3</sub>), prop-2-ino (también propargilo) (C<sub>3</sub>), propin-1-ilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), *terc*-butilo (C<sub>4</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), buten-4-ilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>);
- 10 ii) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>; por ejemplo fenilo, naftilo (también denominado en la presente memoria naftilen-1-ilo (C<sub>10</sub>) o naftilen-2-ilo (C<sub>10</sub>));
- iii) alquilenarilo C<sub>7</sub> o C<sub>11</sub>; por ejemplo bencilo, 2-feniletilo, 2-naftilen-ilmetilo;
- iv) anillos heterocíclicos C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>; como se describe en la presente memoria más adelante;
- v) anillos de heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>; como se describe en la presente memoria más adelante;
- 15 vi)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aOR^{101}$ ; por ejemplo -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- vii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)R^{101}$ ; por ejemplo -COCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- viii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)OR^{101}$ ; por ejemplo -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 20 ix)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aC(O)N(R^{101})_2$ ; por ejemplo -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- x)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)R^{101}$ ; por ejemplo -NHCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- 25 xi)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})C(O)_2R^{101}$ ; por ejemplo -NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;
- xii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aN(R^{101})_2$ ; por ejemplo -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- xiii) halógeno; -F, -Cl, -Br e -I;
- xiv)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aCN$ ;
- xv)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aNO_2$ ;
- 30 xvi)  $-(CH_jX_k)_aCH_jX_k$ ; en donde X es halógeno, el índice j es un número entero de 0 a 2, j + k = 3; el índice j' es un número entero de 0 a 2, j' + k' = 2; por ejemplo -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub> o -CBr<sub>3</sub>;
- xvii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aSR^{101}$ ; -SH, -CH<sub>2</sub>SH, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;
- xviii)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_2R^{101}$ ; por ejemplo -SO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; y
- 35 xix)  $-(CR^{102a}R^{102b})_aSO_3R^{101}$ ; por ejemplo -SO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

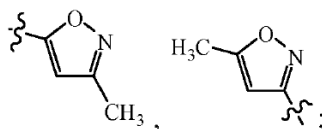
en donde cada R<sup>101</sup> es, de manera independiente, hidrógeno, alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, bencilo, heterocíclico o heteroarilo, sustituidos o sin sustituir; o bien se pueden tomar juntas dos unidades R<sup>101</sup> para formar un anillo que comprende 3-7 átomos; R<sup>102a</sup> y R<sup>102b</sup> son cada uno, de manera independiente, hidrógeno o alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>; el índice "a" vale de 0 a 4.

Los ejemplos no limitantes de unidades R<sup>1</sup> de heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> sustituido incluyen 2-metilthiazol-4-ilo, 2-etilthiazol-4-ilo, 2-(*n*-propil)thiazol-4-ilo, 2-(*iso*-propil)thiazol-4-ilo, 4,5-dimetilthiazol-2-ilo, 4-etil-5-metilthiazol-2-ilo, 4-metil-5-etilthiazol-2-ilo, 4,5-dietilthiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4,5-dimetilimidazol-2-ilo, 4-etil-5-metilimidazol-2-ilo, 4-metil-5-etilimidazol-2-ilo, 4,5-dietilimidazol-2-ilo, 2,5-dimetilthiazol-4-ilo, 2,4-dimetilthiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4,5-dimetiloxazol-2-ilo, 4-etil-5-metiloxazol-2-ilo, 4-metil-5-etiloxazol-2-ilo, 4,5-dietiloxazol-2-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 2-etiloxazol-4-ilo, 2-(*n*-propil)oxazol-4-ilo, 2-(*iso*-propil)oxazol-4-ilo, 5-metil[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-etil[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-propil[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 5-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-3-ilo, 3-metil[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-etil[1,2,4]oxadiazol-5-

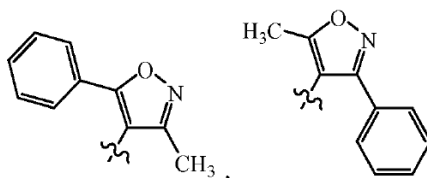
ilo, 3-(n-propil)[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-(*iso*-propil)[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 2,5-dimetiltiazol-4-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 4-etiltiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4,5-dimetilpirimidin-2-ilo, 4,5-dietilpirimidin-2-ilo, 4-metil-5-etil-pirimidin-2-ilo, 4-etil-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-ilo, 5-(tiofen-2-il)pirimidin-2-ilo, 4-(tiofen-3-il)pirimidin-2-ilo y 5-(tiofen-2-il)pirimidin-3-ilo.

5 Los ejemplos no limitantes de anillos de heteroarilo de 5 miembros C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> sustituidos incluyen:

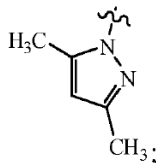
i)



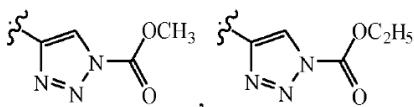
ii)



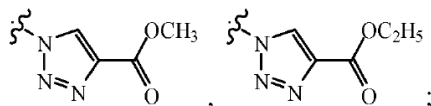
iii)



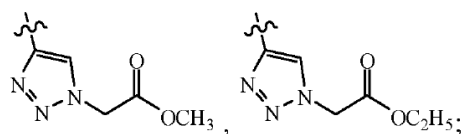
iv)



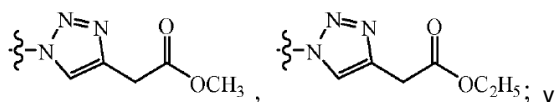
v)



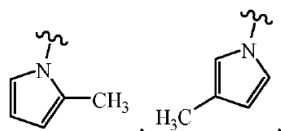
vi)



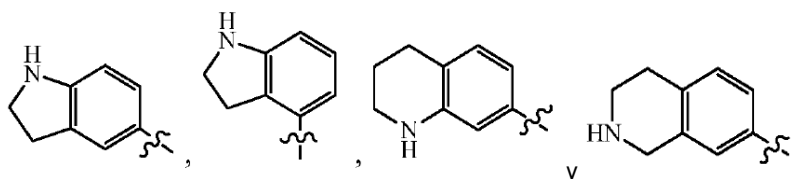
vii)



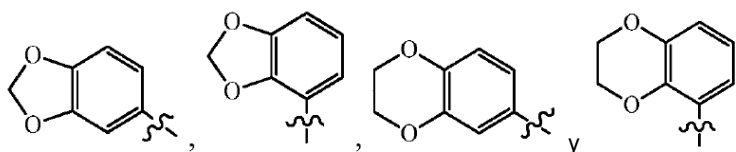
viii)



- 5 Un aspecto adicional más de unidades R<sup>1</sup> se refiere a anillos que comprenden dos sustituciones R<sup>10</sup> para hidrógeno que se toman juntas para formar un anillo heterocíclico C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o sin sustituir. Un caso de este aspecto se refiere a unidades R<sup>1</sup> en donde se toman juntas dos unidades R<sup>10</sup> para formar un sistema anular heterocíclico C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir R<sup>1</sup> en donde el anillo heterocíclico formado por las dos sustituciones R<sup>10</sup> contiene uno o más átomos de nitrógeno. Las iteraciones no limitantes de este caso incluyen unidades R<sup>1</sup> que tienen las fórmulas:



- 10 Otro caso de este aspecto se refiere a unidades R<sup>1</sup> en donde se toman juntas dos unidades R<sup>10</sup> para formar un sistema anular heterocíclico C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir R<sup>1</sup> en donde el anillo heterocíclico formado por las dos sustituciones R<sup>10</sup> contiene uno o más átomos de oxígeno. Las iteraciones no limitantes de este caso incluyen unidades R<sup>1</sup> que tienen las fórmulas:



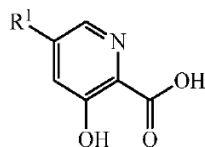
Unidades R<sup>2</sup>

- 15 Las unidades R<sup>2</sup> se seleccionan de alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alquilo ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>. En un caso, R<sup>2</sup> puede representar hidrógeno. O R<sup>2</sup> puede ser alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo y *n*-propilo. En un ejemplo, R<sup>2</sup> es metilo. Las unidades R<sup>2</sup> se refieren a la unidad de alcóxido que tiene la fórmula:

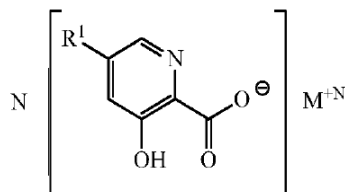


- 20 que se utiliza en el procedimiento descrito en la presente memoria. En lo referente al alcóxido, el alcóxido se puede derivar de cualquier fuente adecuada, es decir metóxido de sodio, etóxido de litio y similares, que el formulador puede elegir.

Un aspecto adicional de la presente descripción se refiere a un procedimiento para preparar intermedios que tienen la fórmula:

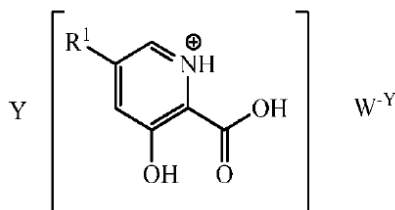


en donde R<sup>1</sup> es igual a como se ha definido más arriba en la presente memoria. Este aspecto incluye también sales de ácidos, por ejemplo compuestos que tienen la fórmula:



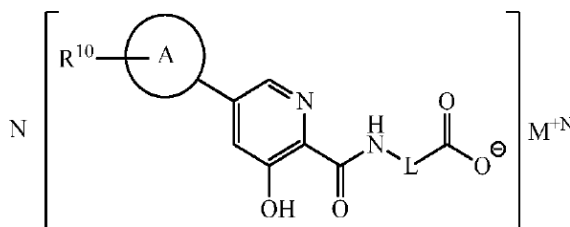
5 en donde M es un catión formador de sal y N representa la carga catiónica sobre M y el número de las correspondientes unidades aniónicas de los intermedios descritos. Las unidades M pueden comprender cationes inorgánicos, entre otros de amonio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, bismuto y similares. O, las unidades M pueden comprender unidades formadoras de catión orgánico, entre otras lisina, ornitina, glicina, alanina u otros aminoácidos, compuestos orgánicos básicos, entre otros metilamina, dimetilamina, trimetilamina y similares.

10 Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un procedimiento para preparar intermedios que tienen la fórmula:



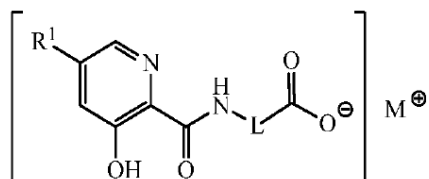
15 en donde W es un anión formador de sal e Y representa la carga aniónica sobre W y el número de las correspondientes unidades catiónicas con este forma de sal descritos. Las unidades W pueden comprender en un caso aniones inorgánicos, entre otros cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato y similares. O, las unidades W pueden comprender unidades formadoras de anión orgánico, entre otras formiato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato y similares.

20 En un aspecto, los inhibidores de prolil-hidroxilasa descritos se pueden aislar como una sal farmacéuticamente aceptable que tiene la fórmula:



en donde M es un catión formador de sal y N representa la carga catiónica sobre M y el número de unidades aniónicas correspondientes presentes en la sal.

25 Un aspecto de las sales descritas se refiere a inhibidores de prolil-hidroxilasa en forma de la sal monovalente que tiene la fórmula:



en donde M representa un catión inorgánico u orgánico. Los ejemplos de cationes monovalentes no limitantes incluyen sodio, litio, potasio, amonio, plata, cationes orgánicos que tienen la fórmula  $\text{HN}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{R}^c$  en donde  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  son cada uno, de manera independiente:

- 5
- i) hidrógeno;
  - ii) alquilo lineal  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , ramificado  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  o cíclico  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  sustituido o sin sustituir;
  - iii) bencilo sustituido o sin sustituir;

en donde uno o más de  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  pueden estar sustituidos, de manera independiente, con una o más unidades seleccionadas de:

- 10
- i) alcoxi lineal  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , ramificado  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  o cíclico  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ;
  - ii) haloalcoxi lineal  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , ramificado  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  o cíclico  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ;
  - iii) halógeno;
  - iv) hidroxilo;
  - v) tio; o bien
- 15
- vi) uno o más de  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  pueden contener una o más unidades capaces de formar un catión, anión o zwitteriones.

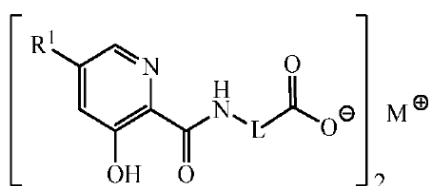
Una iteración de este caso se refiere a cationes en donde cada uno de  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  son hidrógeno o alquilo lineal  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ . Los ejemplos no limitantes incluyen metilamonio  $[\text{HN}^+\text{H}_2(\text{CH}_3)]$ , dimetilamonio  $[\text{HN}^+\text{H}(\text{CH}_3)_2]$ , trimetilamonio  $[\text{HN}^+(\text{CH}_3)_3]$ , etilamonio  $[\text{HN}^+\text{H}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)]$ , dietilamonio  $[\text{HN}^+\text{H}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]$ , trietilamonio  $[\text{HN}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3]$ , dimetiletilamonio  $[\text{HN}^+(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)]$  y metildietilamonio  $[\text{HN}^+(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]$ .

Otra iteración de este caso se refiere a cationes en donde uno o más de  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  se seleccionan de hidrógeno, alquilo lineal  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , ramificado  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  o cíclico  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  sin sustituir o alquilo lineal  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , ramificado  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  o cíclico  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  sustituido. Un caso se refiere a cationes orgánicos que tienen una o más cadenas de alquilo lineal  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , ramificado  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  o cíclico  $\text{C}_3\text{-C}_{12}$  sustituidas con hidroxilo. Los ejemplos no limitantes incluyen 2-hidroxiethylamonio (catión de monoetanolamina, colinato)  $[\text{HN}^+\text{H}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})]$ , metil-2-hidroxiethylamonio  $[\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})]$ , di(2-hidroxiethyl)amonio  $[\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2]$ , tri(2-hidroxiethyl)amonio  $[\text{HN}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3]$  y tris(hidroxiethyl)metilamonio (catión de tris(hidroxiethyl)aminometano)  $[\text{H}_3\text{N}^+\text{C}[(\text{CH}_2\text{OH})_3]]$ . También se incluyen cationes formados a partir de aminoazúcares, por ejemplo aminoazúcares que tienen la fórmula  $\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)[(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}]$  en donde n vale de 1 a 7. Un ejemplo no limitante de un aminoazúcar adecuado para formar un catión orgánico es meglumina (1-desoxi-1-metilamino-sorbitol).

Una iteración adicional de este caso se refiere a cationes formados a partir de aminoácidos. Los ejemplos no limitantes incluyen lisina, ornitina, arginina, glutamina y similares.

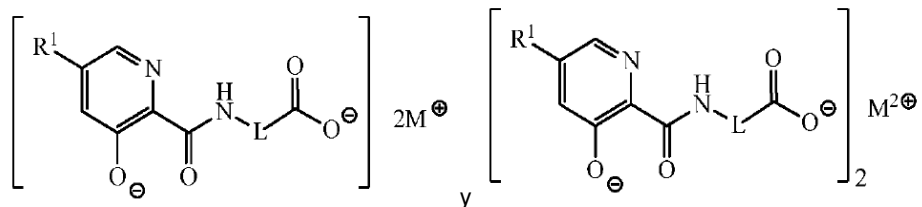
Otro aspecto de aminas orgánicas adecuadas para formar sales del estabilizador descrito incluye aminas en donde se toman juntos uno o más de  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  para formar un anillo heterocíclico que puede comprender de 3 a 20 átomos y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos no limitantes incluyen piperazina, piperidina, morfolina, tiomorfolina y similares.

Además, se pueden utilizar cationes divalentes en donde las sales de estos ejemplos tienen la fórmula:



Los ejemplos no limitantes de cationes divalentes incluyen calcio, magnesio, bario y similares.

Otro ejemplo de sales incluye los dianiones que tienen la fórmula:



en donde M es igual a como se ha definido más arriba en la presente memoria.

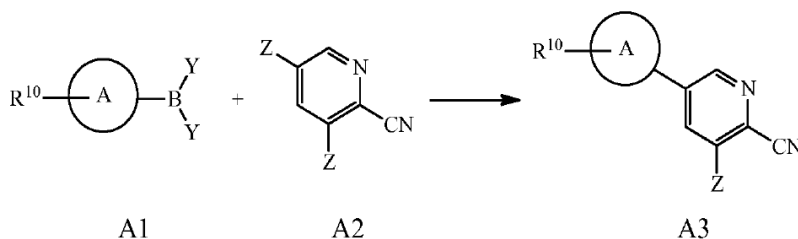
- 5 La importancia de los compuestos intermedios descritos en la presente memoria reside en el hecho de que el formulador puede preparar una mezcla que comprende una pluralidad de compuestos finales en un solo paso mediante la elección de reaccionantes del paso de proceso final tal como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, el experto sabe que aunque dos o más análogos pueden tener actividad farmacológica aproximadamente igual, otras propiedades tales como la biodisponibilidad pueden ser diferentes. El uso de los intermedios descritos para formar mezclas de análogos finales puede proporcionar al formulador una composición final que utilice las actividades farmacológicas dispares de las moléculas, con el fin de proporcionar un nivel constante de una propiedad deseada. Por ejemplo, un análogo presente en la mezcla puede tener biodisponibilidad inmediata, mientras que un segundo o tercer compuesto tiene una biodisponibilidad más lenta, que puede proporcionar una composición farmacológicamente activa que produzca un nivel estacionario o cercano al estacionario de fármaco activo en un usuario.

#### Procedimiento

- Se describe en la presente memoria un procedimiento para preparar ácidos [(5-fenil-3-hidroxipiridin-2-carbonil)amino]alcanoicos y ácidos [(5-heteroaril-3-hidroxipiridin-2-carbonil)amino]alcanoicos descritos más arriba en la presente memoria. Como se describe en la presente memoria, los anillos de 5-fenilo y de 5-heteroarilo pueden estar sustituidos con una o más sustituciones para hidrógeno, seleccionadas de manera independiente.

Lo que sigue es un compendio de los pasos que componen el proceso descrito.

#### Paso A

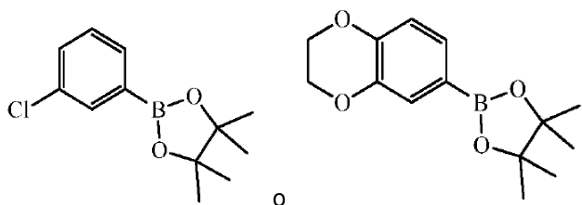


- El Paso A se refiere a la condensación de un precursor de borato de arilo o de heteroarilo, A1, y una 3,5-dihalo-2-cianopiridina, A2, en donde cada Z es, de manera independiente, cloro o bromo, para formar una 5-aryl- o 5-heteroaril-3-halo-2-cianopiridina, A3.

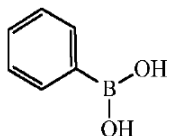
El precursor de borato, A1, comprende el anillo A, en donde el anillo A puede ser:

- A) arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir; y
- ii) heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> sustituido o sin sustituir;

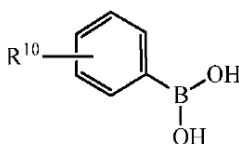
- en donde los sustitutos para átomos de hidrógeno del anillo A son una o más unidades R<sup>10</sup> que se eligen de manera independiente y se describen adicionalmente en la presente memoria. Y es OR<sup>20</sup>, en donde R<sup>20</sup> es hidrógeno o alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o bien se pueden tomar juntas dos unidades OR<sup>20</sup> para formar un éster cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> de 5 miembros a 7 miembros, por ejemplo un éster cíclico que tiene la fórmula:



Un aspecto de precursores de borato se refiere a ácido fenilborónico que tiene la fórmula:

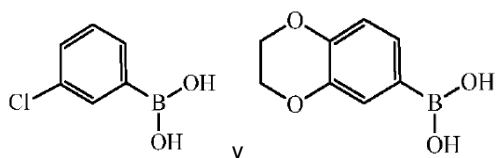


Otro aspecto de precursores de borato se refiere a ácidos borónicos sustituidos que tienen la fórmula:



5

en donde R<sup>10</sup> representa de 1 a 5 sustituciones como se han definido más arriba en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de este aspecto incluyen precursores de borato que tienen la fórmula:



La 3,5-dihalo-2-cianopiridina, A2, se selecciona de 3,5-dicloro-2-cianopiridina, 3-cloro-5-bromo-2-cianopiridina, 3,5-dibromo-2-cianopiridina y 3-bromo-5-cloro-2-cianopiridina.

10

El Paso A se lleva a cabo en presencia de un catalizador, por ejemplo un catalizador de acoplamiento de Suzuki. El formulador puede elegir el catalizador y las condiciones que sean compatibles con los reaccionantes, es decir, el precursor de borato y la 3,5-dihalo-2-cianopiridina (véase Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* 1991, 63, 419-422; Suzuki, A., *J. Organometallic Chem.* 1999, 576, 147-168; Barder, T.E. *et al.*, "Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure", *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4685-4696).

15

En un caso, el catalizador es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) [PdCl<sub>2</sub>(dppf)].

Otra categoría de catalizadores incluye catalizadores *orto*-metalados con ligandos alquifosfina de fórmula general [Pd(X)(κ<sup>2</sup>N,C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>)(PR<sub>3</sub>)] en donde R es Cy, X es trifluoroacetato, trifluorometanosufonilo, cloro o yodo; PR<sub>3</sub> es PCy<sub>2</sub>(*o*-bifenilo), X es trifluoroacetato. Los ejemplos no limitantes de esta categoría incluyen [[Pd(μ-TFA)(κ<sup>2</sup>N,C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>)]<sub>2</sub>] y [[Pd(TFA)(κ<sup>2</sup>N,C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=N<sup>i</sup>Pr)]<sub>2</sub>].

20

El catalizador puede estar preformado, por ejemplo haber sido adquirido a un proveedor de productos químicos, o bien se puede generar el catalizador *in situ*. Un ejemplo no limitante de Paso A en donde se genera *in situ* el catalizador incluye el siguiente procedimiento. Se añaden a un tubo Schlenk pequeño Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,5 % en mmoles), cloruro de 3,3'-dimetil-1,1'-(2,4-bis(metil)mesitileno)(4,4,5,6-tetrahidropirimidinio) (1,5 % en mmoles), un precursor de borato (1,5 mmol), una 3,5-dihalo-2-cianopiridina (1,0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol) y agua (3 mL)-DMF (3 mL), y se calienta la mezcla a 80 °C durante 5 horas. Al término de la reacción se recoge la mezcla, se elimina por extracción con disolvente adecuado, y se aísla por métodos conocidos para el experto el producto deseado.

25

El Paso A se lleva a cabo en presencia de una base. Los ejemplos no limitantes de bases adecuadas que se pueden utilizar en el Paso A incluyen LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y CaCO<sub>3</sub>. La base puede ser K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. O la base puede ser Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

30

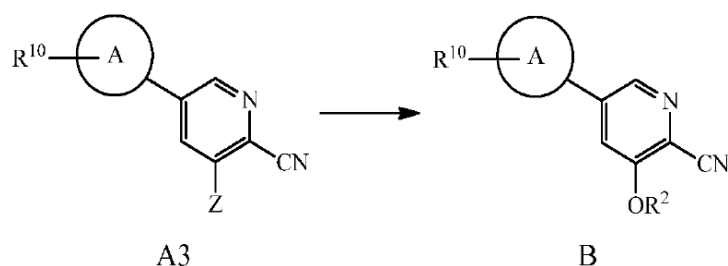
El Paso A se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de un disolvente. Los ejemplos no limitantes de



5 disolventes incluyen agua, ácido fórmico, ácido acético; alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, 2,2,2-tricloroetanol, propanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol y similares; cetonas, por ejemplo acetona, metiletilcetona, dietilcetona y similares; ésteres, por ejemplo acetato de metilo, acetato de etilo, propionato de metilo, propionato de etilo y similares; éteres, por ejemplo éter dietílico, éter metil-*tert*-butílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, éter bis(2-metoxietílico) (diglima), 1,4-dioxano y similares; alcanos, por ejemplo pentano, isopentano, éter de petróleo, hexano, mezclas de hexanos, ciclohexano, 3heptanos, isoheptano, octano, isooctano y similares; disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,1-dicloroetano, 1,1,1-tricloroetano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y similares; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno, 1,2-dimetilbenceno (*orto*-xileno), 1,3-dimetilbenceno (*meta*-xileno), 1,4-dimetilbenceno (*para*-xileno), nitrobenceno y similares; disolventes apróticos dipolares, por ejemplo acetonitrilo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-diethylformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N*-diethylacetamida, *N*-metil-2-pirrolidiona, sulfuro de carbono y hexametilfosforamida; y mezclas de uno o más disolventes.

La reacción se puede llevar a cabo a cualquier temperatura suficiente para proporcionar los productos deseados.

Paso B



15 El Paso B se refiere a la conversión de una 5-aril- o 5-heteroaril-3-halo-2-cianopiridina, A3, a una 5-aril- o 5-heteroaril-3-alcóxi-2-cianopiridina, B.

Se hace reaccionar el compuesto A3 con un alcóxido que tiene la fórmula:

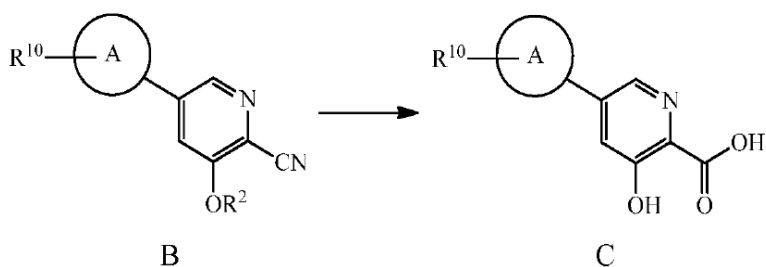


20 en donde R<sup>2</sup> es alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o alquilo ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>. En una forma del Paso B, se puede hacer reaccionar el intermedio A3 con anión metóxido. El anión metóxido se puede generar *in situ*, por ejemplo mediante la adición de un metal alcalino a metanol. En un ejemplo, se añaden a un exceso de metanol de 1 equivalente a 10 equivalentes de sodio metálico, respecto a la cantidad de A3 a convertir en el Paso B. En otro ejemplo, se añade un metal alcalino a un exceso de metanol, se elimina el disolvente, y se conserva el metóxido de sodio resultante para su uso cuando, por ejemplo, se lleve a cabo el Paso B en un disolvente distinto de metanol.

En otra forma, se puede hacer reaccionar el intermedio A3 con el anión etóxido generado a partir de etanol. En otra forma más, se puede hacer reaccionar el intermedio A3 con anión isopropoxi generado a partir de isopropanol.

30 En sí, el Paso B se puede llevar a cabo a cualquier temperatura suficiente para proporcionar los productos deseados. Además, el Paso B se puede llevar a cabo en cualquier disolvente o mezclas de disolventes que no reaccionen con el anión metóxido bajo las condiciones elegidas por el formulador.

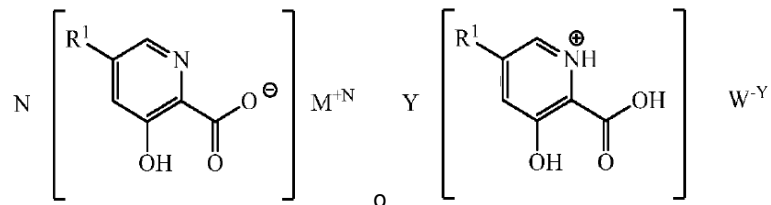
Paso C



35 El Paso C se refiere a la conversión de la 5-aril- o 5-heteroaril-3-alcóxi-2-cianopiridina formada en el Paso B, para formar una 5-aril- o 5-heteroaril-3-hidroxi-2-carboxipiridina, C (ácido 5-aril- o 5-heteroaril-3-hidroxipicolínico). Esta conversión se puede llevar a cabo en presencia de cualquier ácido capaz de hidrolizar el resto ciano a un resto de ácido carboxílico y el resto metoxi a un resto hidroxilo. Se puede utilizar HBr acuoso al 48%.

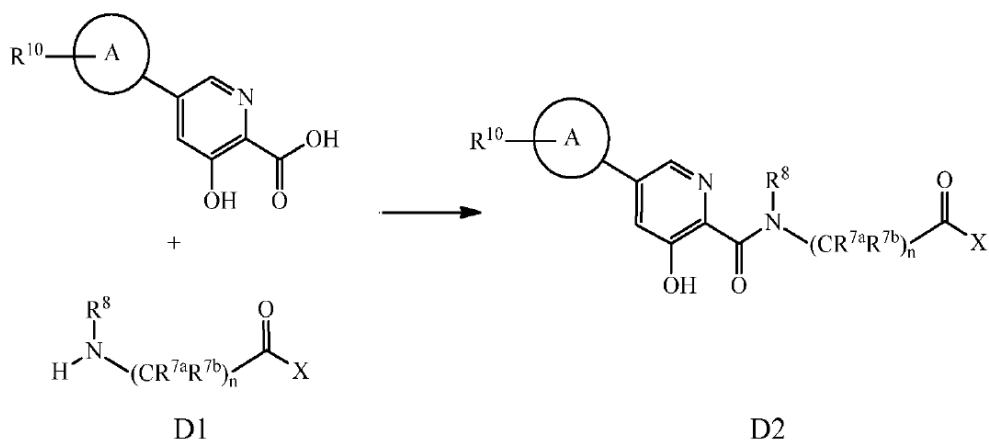
En otra forma, se puede utilizar HCl acuoso al 37%.

Los compuestos que tienen la fórmula C se pueden aislar como ácido libre o como una sal, por ejemplo como un compuesto que tiene la fórmula:



- 5 como se describe adicionalmente en la presente memoria. Dependiendo del uso pretendido de los productos del Paso C, el formulador puede proceder al Paso D o bien conservar los productos del Paso C para su uso en la preparación de mezclas de inhibidores de prolil-hidroxilasa o bien para preparar profármacos de inhibidores de prolil-hidroxilasa.

Paso D

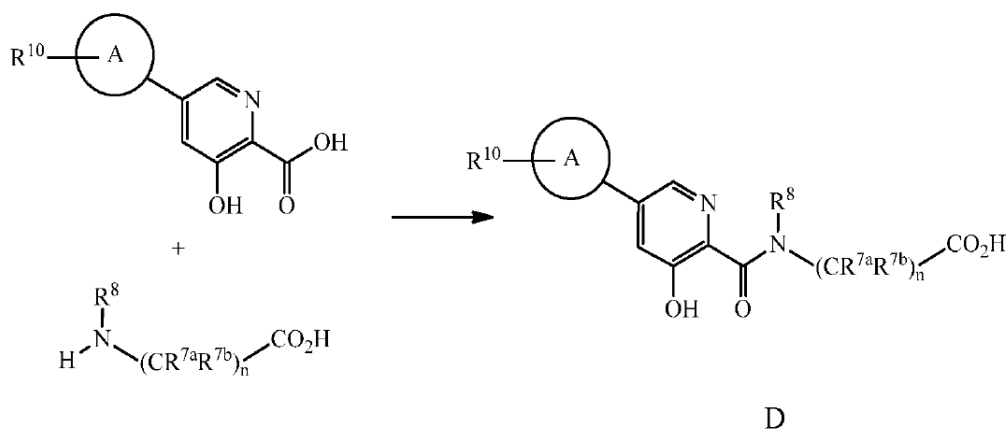


10

El Paso D se refiere a la reacción de la 5-aryl- o 5-heteroaril-3-hidroxi-2-carboxipiridina formada en el Paso C con un compuesto que tiene la fórmula D1, en donde X se selecciona de -OH, -OR<sup>3</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> u -OM<sup>1</sup> como se ha definido más arriba en la presente memoria, para formar uno de los siguientes:

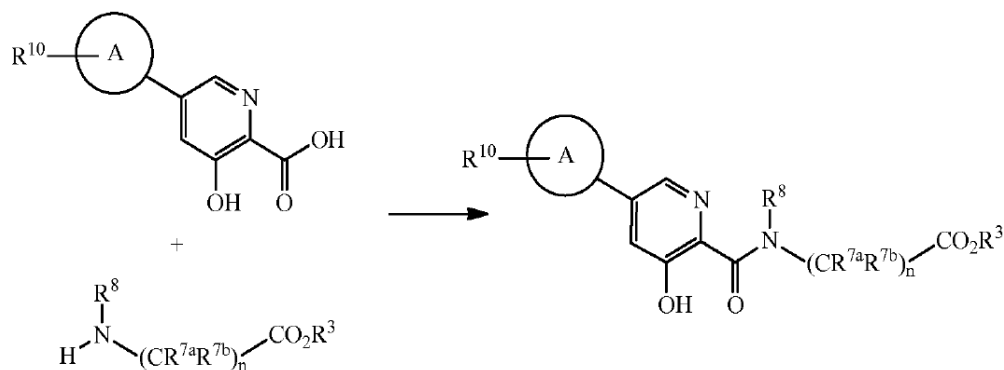
- 15
- i) un inhibidor de prolil-hidroxilasa;
  - ii) un profármaco de inhibidor de prolil-hidroxilasa;
  - iii) una mezcla de inhibidores de prolil-hidroxilasa;
  - iv) una mezcla de profármacos de inhibidores de prolil-hidroxilasa; o
  - v) sales farmacéuticas adecuadas de los mismos.

Un aspecto del Paso D se refiere a la formación de un inhibidor de prolil-hidroxilasa según el siguiente esquema:



en donde R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8</sup> y el índice n se han definido más arriba en la presente memoria.

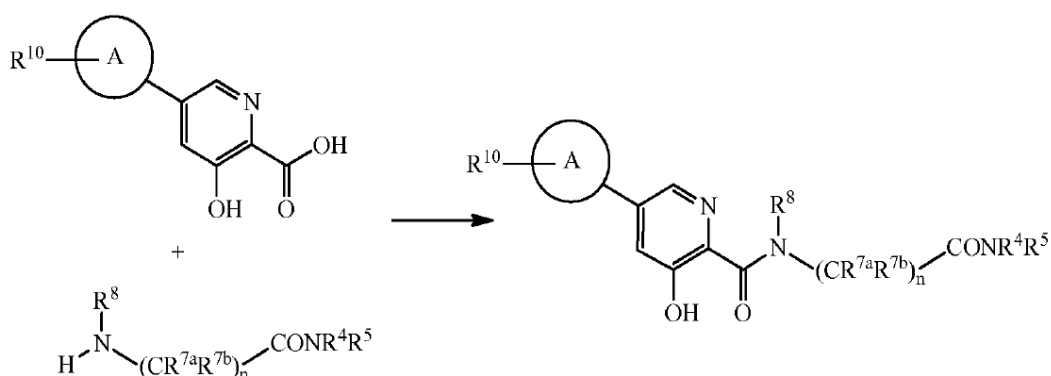
Otro aspecto del Paso D se refiere a la formación de un profármaco de éster para prolil-hidroxilasa según el siguiente esquema:



5

en donde R<sup>3</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8</sup> y el índice n se han definido más arriba en la presente memoria.

Un aspecto adicional del Paso D se refiere a la formación de un profármaco de amida para prolil-hidroxilasa según el siguiente esquema:



10 en donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8</sup> y el índice n se han definido más arriba en la presente memoria.

El Paso D se refiere al acoplamiento de una 5-aryl- o 5-heteroaryl-3-hidroxi-2-carboxipiridina, C, preparada en el Paso C, con un aminoácido, éster de aminoácido o amida de aminoácido. Para preparar los inhibidores de prolil-hidroxilasa deseados o profármacos de los mismos se puede utilizar cualquier reactivo de acoplamiento compatible con la 5-aryl- o 5-heteroaryl-3-hidroxi-2-carboxipiridina, el aminoácido, el éster de aminoácido o la amida de aminoácido. Los ejemplos no limitantes de reactivos de acoplamiento incluyen carbonildiimidazol (CDI), dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) y etil-(N',N'-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetraetiluronio (HBTU),

15

5 tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HCTU), hexafluorofosfato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TDBTU) y 3-(dietilfosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT). En una iteración, en donde R<sup>8</sup> no es hidrógeno, se puede llevar a cabo el Paso D con un reactivo adecuado, tal como hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrOP).

10 Una iteración adicional de la reacción bosquejada en el Paso D utiliza un anhídrido mixto, generado *in situ*, de la 5-aril- o 5-heteroaril-3-hidroxi-2-carboxipiridina, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto C con un reactivo formador de anhídrido mixto. Los ejemplos no limitantes incluyen cloroformiato de isobutilo (IBCF), cloroformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo y similares. Otros reactivos de acoplamiento incluyen 2-cloro-3,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, cloruro de pivaloilo y trifosgeno. En otra iteración, se pueden utilizar cloruros de acilo para activar el resto carbonilo del compuesto C para el acoplamiento ejemplificado en el Paso D.

Se puede utilizar cloruro de pivaloilo en THF para catalizar la reacción de acoplamiento.

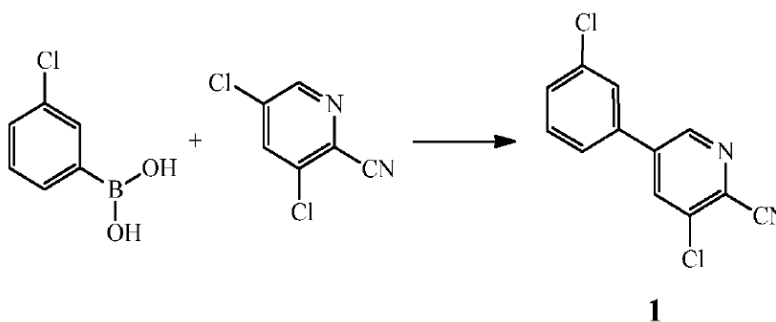
15 Se puede utilizar una base orgánica o inorgánica para llevar a cabo el Paso D. Los ejemplos no limitantes de bases orgánicas adecuadas incluyen diisopropiletilamina y similares.

El Paso D se puede llevar a cabo en uno o más disolventes. Los ejemplos no limitantes de disolventes incluyen dimetilformamida (DMF), dietilformamida (DEF), dimetilacetamida (DMA), dietilacetamida (DEA), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano y agua. Se puede utilizar una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos polares, por ejemplo DMF/agua, DMSO/agua, dioxano/agua, DMF/dioxano/agua y similares.

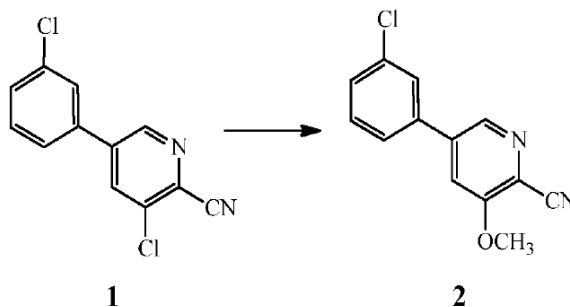
20 En algunas formas del procedimiento descrito, debido al tipo de sustitución R<sup>10</sup> del anillo A, el formulador puede formar un profármaco antes de procesar ulteriormente el profármaco para dar el inhibidor final de prolil-hidroxilasa. Por ejemplo, el intermedio C puede comprender una unidad R<sup>10</sup> que tenga un grupo protector presente, es decir, carbobenciloxi, *tert*-butoxicarbonilo y similares. En tales ejemplos puede ser más conveniente para el formulador formar el producto final en forma de profármaco, eliminar después el grupo protector en un Paso E e hidrolizar el profármaco para dar el ácido libre. La hidrólisis se puede realizar en cualquier ácido o base adecuado.

25 El formulador puede modificar las condiciones del Paso D para cumplir las propiedades de los reactivos.

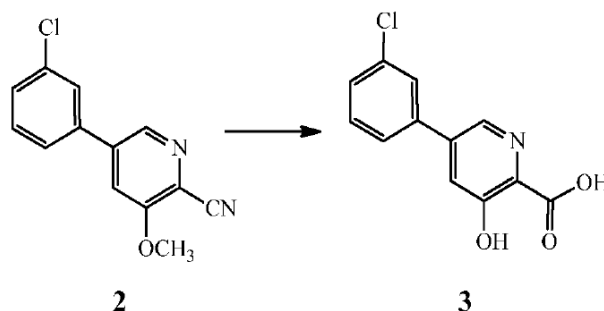
El Esquema I a continuación bosqueja, y el Ejemplo 1 lo describe, un ejemplo no limitante del procedimiento descrito para preparar un profármaco de éster para prolil-hidroxilasa.



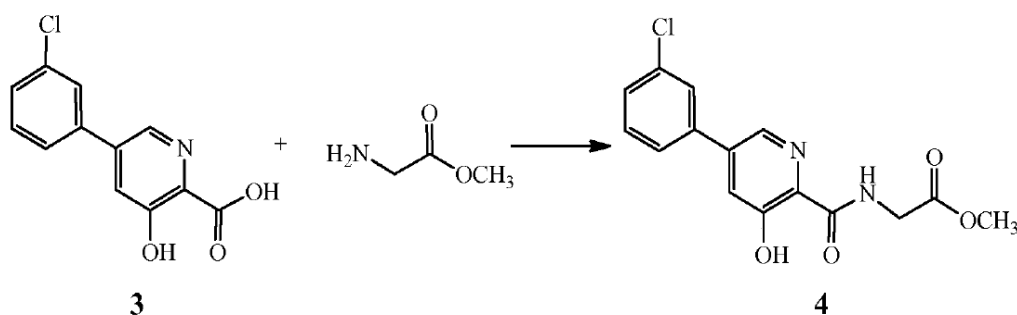
Reactivos y condiciones: (a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), DMF; 45 °C, 18 horas.



Reactivos y condiciones: (b) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH; reflujo, 20 horas.



Reactivos y condiciones: (c) HBr al 48%; reflujo, 20 horas.



Reactivos y condiciones: (d) CDI, DIPEA, DMSO; t. ambiente, 2,5 horas.

#### 5 Ejemplo 1

[[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-il]amino]acetato de metilo (4)

Preparación de 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina (1): En un matraz de fondo redondo de 100 mL, adaptado para agitación magnética y equipado con una entrada de nitrógeno, se cargaron ácido (3-clorofenil)borónico (5 g, 32 mmol), 3,5-dicloro-2-cianopiridina (5,8 g, 34 mmol),  $K_2CO_3$  (5,5 g, 40 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloro-paladio(II) [ $PdCl_2(dppf)$ ] (0,1 g, 0,13 mmol), dimetilformamida (50 mL) y agua (5 mL). Se agitó la disolución de reacción y se calentó a 45 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 18 horas, tras de las cuales se determinó que reacción se había completado debido a la desaparición de 3,5-dicloro-2-cianopiridina, medida mediante análisis por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando acetato de etilo/metanol (4:1) como fase móvil y UV 435 nm para visualizar los componentes de la reacción. Después se enfrió la disolución de reacción hasta la temperatura ambiente y se repartió el contenido entre acetato de etilo (250 mL) y NaCl acuoso saturado (100 mL). Se aisló la fase orgánica y se lavó una segunda vez con NaCl acuoso saturado (100 mL). Se secó la fase orgánica durante 4 horas sobre  $MgSO_4$ , se eliminó por filtración el  $MgSO_4$ , y se eliminó bajo presión reducida el disolvente. A continuación se suspendió en metanol (50 mL) el residuo resultante, a temperatura ambiente y durante 20 horas. Se recogió por filtración el sólido resultante y se lavó con metanol frío (50 mL) y después hexanos (60 mL), y se secó para proporcionar 5,8 g (rendimiento 73 %) de una mezcla que contenía una proporción 96:4 del regioisómero deseado.  $^1H$ -RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,12 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,88 (m, 1H) y 7,58 (m, 2H).

Preparación de 5-(3-clorofenil)-3-metoxi-2-cianopiridina (2): En un matraz de fondo redondo de 500 mL, adaptado para agitación magnética y provisto de un condensador de reflujo y entrada de nitrógeno, se cargaron 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina, 1 (10 g, 40 mmol), metóxido de sodio (13,8 mL, 60 mmol) y metanol (200 mL). Con agitación, se calentó la disolución de reacción a reflujo durante 20 horas. Se determinó que la reacción se había completado debido a la desaparición de 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina, medida mediante análisis por CCF utilizando hexano/acetato de etilo (6:3) como fase móvil y UV 435 nm para visualizar los componentes de la reacción. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se combinó con agua (500 mL). Comenzó a formarse un sólido. Se enfrió la mezcla hasta una temperatura de 0 °C a 5 °C y se agitó durante 3 horas. Se recogió por filtración el sólido resultante y se lavó con agua y después con hexano. Se secó en vacío a 40 °C la torta resultante, para proporcionar 9,4 g (rendimiento 96 %) del producto deseado en forma de un sólido casi blanco.  $^1H$ -RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,68 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H) y 4,09 (s, 3H).

Preparación de ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carboxílico (3): En un matraz de fondo redondo de 50 mL, adaptado para agitación magnética y provisto de un condensador de reflujo, se cargaron 5-(3-clorofenil)-3-metoxi-2-cianopiridina, 2 (1 g, 4 mmol) y una solución acuosa al 48% de HBr (10 mL). Mientras se agitaba, se calentó la disolución de reacción a reflujo durante 20 horas. Se determinó que la reacción se había completado debido a la desaparición de 5-(3-clorofenil)-3-metoxi-2-cianopiridina, medida mediante análisis por CCF utilizando hexano/acetato de etilo (6:3) como fase móvil y UV 435 nm para visualizar los componentes de la reacción.

A continuación, se enfrió el contenido de la reacción hasta una temperatura de 0 °C a 5 °C, con agitación, y se ajustó el pH a aproximadamente 2 mediante la adición lenta de NaOH acuoso al 50%. Después se continuó agitando a una temperatura de 0 °C a 5 °C durante 3 horas. Se recogió por filtración el sólido resultante y se lavó con agua y después con hexano. Se secó en vacío a 40 °C la torta resultante, para proporcionar 1,03 g (rendimiento cuantitativo) del producto deseado en forma de un sólido casi blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,52 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,57 (s, 1H) y 7,55 (s, 1H).

Preparación de {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-il]amino}acetato de metilo (4): En un matraz de fondo redondo de 50 mL, adaptado para agitación magnética y provisto de un tubo de entrada de nitrógeno, se cargaron ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carboxílico, 3 (1 g, 4 mmol), *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) (0,97 g, 6 mmol) y dimetilsulfóxido (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante aproximadamente 1 hora y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió hidrocloreto de éster metílico de glicina (1,15 g, 12 mmol) seguido de la adición gota a gota de diisopropiletilamina (3,2 mL, 19 mmol). A continuación se agitó la mezcla durante 2,5 horas a temperatura ambiente, tras de lo cual se añadió agua (70 mL). Se enfrió el contenido del matraz de reacción hasta una temperatura de 0 °C a 5 °C y se añadió HCl 1N hasta que el pH de la solución fue aproximadamente 2. Se extrajo con diclorometano (100 mL) la disolución y se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> durante 16 horas. Se añadió gel de sílice (3 g) y se suspendió la solución durante 2 horas, tras de lo cual se separaron por filtración los sólidos. Se concentró hasta sequedad el filtrado, bajo presión reducida, y se suspendió durante dos horas en metanol (10 mL) el residuo resultante. Se recogió por filtración el sólido resultante y se lavó con metanol frío (20 mL) y después hexano, y se secó la torta resultante para proporcionar 0,85 g del producto deseado en forma de un sólido casi blanco. Se trató el filtrado para proporcionar 0,026 g del producto deseado como una segunda cosecha. Las cosechas combinadas proporcionaron 0,88 g (rendimiento 68%) del producto deseado. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,3 (s, 1H), 9,52 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (q, 2H), 7,55 (t, 2H), 4,12 (d, 2H) y 3,69 (s, 3H).

El formulador puede escalar fácilmente la síntesis descrita en lo que antecede. A continuación se describe una síntesis en la que se escala para uso comercial el proceso descrito.

#### Ejemplo 2

##### {[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-il]amino}acetato de metilo (4)

Preparación de 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina (1): Se cargó un reactor de 20 L, equipado con un agitador mecánico, tubo de inmersión, termómetro y entrada nitrógeno, con ácido (3-clorofenil)borónico (550 g, 3,52 moles), 3,5-dicloro-2-cianopiridina (639 g, 3,69 moles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 g, 40 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) [PdCl<sub>2</sub>(dppf)] (11,5 g, 140 mmol) y dimetilformamida (3,894 g, 4,125 L). Se agitó la disolución de reacción y se purgó con nitrógeno a través del tubo de inmersión durante 30 minutos. Después se cargó agua desgasificada (413 g) a la mezcla de reacción mientras se mantenía una temperatura por debajo de 50 °C durante 25 horas. Se determinó que la reacción se había completado debido a la desaparición de 3,5-dicloro-2-cianopiridina, medida mediante análisis por CCF utilizando acetato de etilo/metanol (4:1) como fase móvil y UV 435 nm para visualizar los componentes de la reacción. Se enfrió la disolución de reacción a una temperatura de 5°C y se añadió heptano (940 g, 1,375 L) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (5,5 L) y se continuó agitando la mezcla durante 1 hora, mientras se dejaba que la temperatura subiese a 15 °C. Se aisló por filtración el producto sólido y se lavó con agua (5,5 L) seguida de heptano (18.881 g, 2.750 mL). Durante 18 horas se secó con aire, bajo vacío, la torta resultante y después se trituró con una mezcla de 2-propanol (6.908 g, 8.800 mL) y heptano (1 g, 2.200 mL) a 50 °C durante 4 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se aisló por filtración el producto y se lavó con 2-propanol frío (3.450 g, 4.395 mL) seguido de heptano (3.010 g, 4.400 mL). Durante 64 horas se secó bajo alto vacío el sólido resultante, a 40 °C, para proporcionar 565,9 g (rendimiento 65%) del producto deseado en forma de un sólido de color beige. La pureza por HPLC era 98,3. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,12 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,88 (m, 1H) y 7,58 (m, 2H).

Preparación de 5-(3-clorofenil)-3-metoxi-2-cianopiridina (2): Se cargó un reactor de 20 L, equipado con un agitador mecánico, condensador, termómetro y entrada de nitrógeno, con 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina, 1 (558 g, 2,24 moles) y metóxido de sodio (solución al 25% en metanol, 726,0 g, 3,36 mol). Con agitación, se calentó a reflujo la solución de reacción durante 24 horas, dando como resultado una suspensión de color beige. Se determinó que la reacción se había completado debido a la desaparición de 5-(3-clorofenil)-3-cloro-2-cianopiridina, medida mediante análisis por CCF utilizando hexano/acetato de etilo (6:3) como fase móvil y UV 435 nm para visualizar los componentes de la reacción. Se enfrió a 5 °C la mezcla de reacción y después se añadió agua (5.580 mL). Se agitó la suspensión resultante durante 3 horas a 5 °C. Se aisló por filtración el producto sólido y se lavó con agua (5.580 mL) hasta que el filtrado tuvo un pH de 7. Se secó al aire durante 16 horas, bajo vacío, la torta del filtro. Se cargó de nuevo al reactor la torta del filtro y se trituró en MeOH (2.210 g, 2.794 mL) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se recogió por filtración el sólido y se lavó con MeOH (882 g, 1.116 mL, 5 °C) seguido de heptano (205 mL, 300 mL) y se secó a alto vacío a 45 °C durante 72 horas para proporcionar 448 g (82 % de rendimiento) del producto deseado, en forma de un sólido casi blanco. La pureza por HPLC era 97,9 %. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,68 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (s, 1H) y 4,09 (s, 3H).

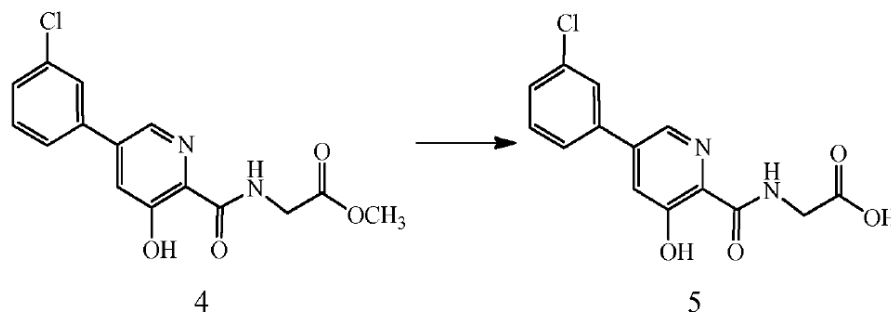
Preparación de ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carboxílico (3): Se cargó un reactor de 20 L, equipado con un agitador mecánico, condensador, termómetro, entrada de nitrógeno y trampa con NaOH acuoso al 25 %, con

5-((3-clorofenil)-3-metoxi-2-cianopiridina, 2 (440,6 g, 1,8 mol) y solución acuosa de HCl al 37% (5.302 g). Mientras se agitaba, se calentó la disolución de reacción a 102 °C durante 24 horas. Se añadió HCl acuoso al 37 % adicional (2.653 g), seguido de agitación durante 18 horas a 104 °C. A continuación, se enfrió a 5 °C el contenido de la reacción, se añadió agua (4.410 g) y luego se agitó a 0 °C durante 16 horas. Se aisló por filtración el producto precipitado resultante y se lavó con agua hasta que el filtrado tuvo un pH de 6 (alrededor de 8,000 L de agua). Se escurrió la torta del filtro bajo presión reducida, durante 2 horas. Se transfirió de nuevo la torta al reactor y se trituró en THF (1.958 g, 2.201 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se aisló por filtración el producto sólido y se lavó con THF (778 g, 875 mL) y se secó bajo presión reducida a 5 °C durante 48 horas para proporcionar 385 g (rendimiento 89 %) del producto deseado en forma de un sólido casi blanco. La pureza HPLC era 96,2 %. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,52 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,57 (s, 1H) y 7,55 (s, 1H).

Preparación de {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-il]amino}acetato de metilo (4): Se cargó un reactor de 20 L, equipado con un agitador mecánico, condensador, termómetro y entrada de nitrógeno, con ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carboxílico, 3 (380 g, 1,52 mol) y diisopropiletamina (DIPEA) (295 g, 2,28 mol). Con agitación, se enfrió la disolución a 3 °C y se añadió cloruro de trimetilacetilo (275,7 g, 2,29 mol) mientras se mantenía una temperatura por debajo de 11 °C. A continuación se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se enfrió la mezcla hasta 10 °C y se añadió una suspensión de hidrocloreto de éster metílico de glicina (573,3 g, 4,57 mol) y THF (1.689 g, 1.900 mL) y después DIPEA (590,2 g, 4,57 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añadió a la mezcla EtOH (1.500 g, 1.900 mL) y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de reacción de aproximadamente 5,8 L. Se repitieron dos veces más la adición de EtOH y la concentración. Después se añadió agua (3.800 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se aisló por filtración el producto sólido resultante y se lavó con una mezcla de EtOH (300 g, 380 mL) y agua (380 g), seguida de agua (3.800 g), y se secó bajo presión reducida durante 18 horas a 50 °C para proporcionar 443 g (rendimiento 91 %) del producto deseado en forma de un sólido casi blanco. La pureza por HPLC era 98,9 %. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,3 (s, 1H), 9,52 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (q, 2H), 7,55 (t, 2H), 4,12 (d, 2H) y 3,69 (s, 3H).

El Esquema II a continuación bosqueja, y el Ejemplo 2 lo describe, un ejemplo no limitante del procedimiento descrito para preparar un inhibidor de prolil-hidroxilasa a partir de un profármaco de éster.

Esquema II



Reactivos y condiciones: (a) NaOH, THF; 2 horas.

## Ejemplo 3

## Ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-il]amino}acético (5)

Preparación de ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-il]amino}acético (5): En un matraz de 50 mL se cargaron {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-il]amino}acetato de metilo, 4 (0,45 g, 1,4 mmol), tetrahidrofurano (4,5 mL) y NaOH 1 M (4,5 ml, 4,5 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, tras de lo cual se determinó mediante análisis por CCF, utilizando hexano/acetato de etilo (6:3) como fase móvil y UV 435 nm para visualizar los componentes de reacción, que la reacción se había completado. Con HCl concentrado se ajustó a pH 1 la disolución de reacción, y se calentó la disolución a 35 °C, bajo vacío, hasta que se hubo eliminado todo el tetrahidrofurano. Se formó una suspensión espesa a medida que se concentraba la disolución. Con agitación eficaz, se ajustó el pH a ~2 mediante la lenta adición de NaOH 1 M. Se recogió por filtración el sólido formado, se lavó con agua, seguida de hexano, y después se secó bajo vacío para proporcionar 0,38 g (rendimiento 88 %) del producto deseado, en forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,84 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 9,39 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,55 (q, 2H) y 4,02 (d, 2H).

El formulador puede escalar fácilmente la síntesis descrita en lo que antecede. A continuación se describe una síntesis en la que se escala para uso comercial el proceso descrito.

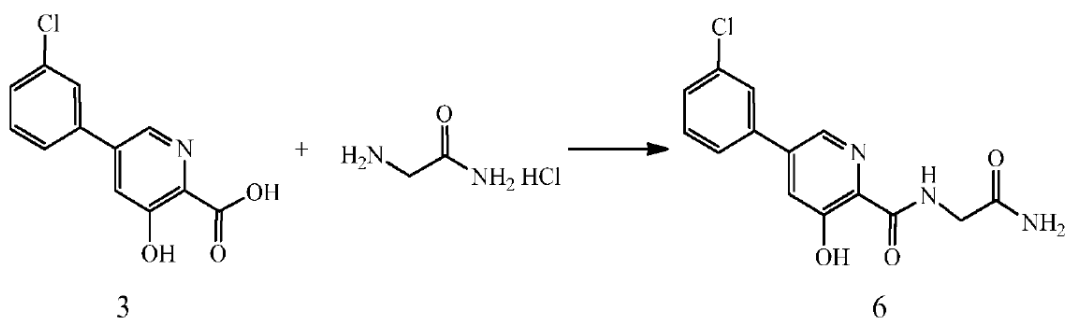
## Ejemplo 4

## Ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-il]amino}acético (5)

Preparación de ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-il]amino}acético (5): En un reactor de 20 L, equipado con un agitador mecánico, condensador, termómetro y entrada de nitrógeno, se cargaron {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-il]amino}acetato de metilo, 4 (440 g, 1,42 mol), tetrahidrofurano (3.912 g, 4.400 mL) y NaOH 1 M (4.400 mL). Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, tras de lo cual se determinó mediante análisis por CCF, utilizando hexano/acetato de etilo (6:3) como fase móvil y UV 435 nm para visualizar los componentes de reacción, que la reacción se había completado. Se acidificó la disolución de reacción a un pH de 2 mediante la lenta adición de HCl 2 M (2.359 g). Se concentró bajo presión reducida la mezcla resultante, hasta un volumen de aproximadamente 7,5 L, se añadió agua (2.210 g) y se enfrió la disolución hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. Se aisló por filtración el producto sólido y se lavó con agua (6 L). Se transfirió de nuevo el producto bruto al reactor y se trituró con 2.215 g de agua desionizada, a 70 °C, durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se aisló por filtración el producto sólido, y se lavó con agua (500 mL) y se secó bajo presión reducida a 70 °C durante 20 horas para proporcionar 368 g (rendimiento 87%) del producto deseado, en forma de un sólido casi blanco. La pureza por HPLC era 99,3 %. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,84 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 9,39 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,55 (q, 2H) y 4,02 (d, 2H).

El Esquema III a continuación bosqueja, y el Ejemplo 3 lo describe, un ejemplo no limitante del procedimiento descrito para preparar un profármaco de amida para prolil-hidroxilasa.

Esquema III



Reactivos y condiciones: (a) EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; t. ambiente.

## Ejemplo 5

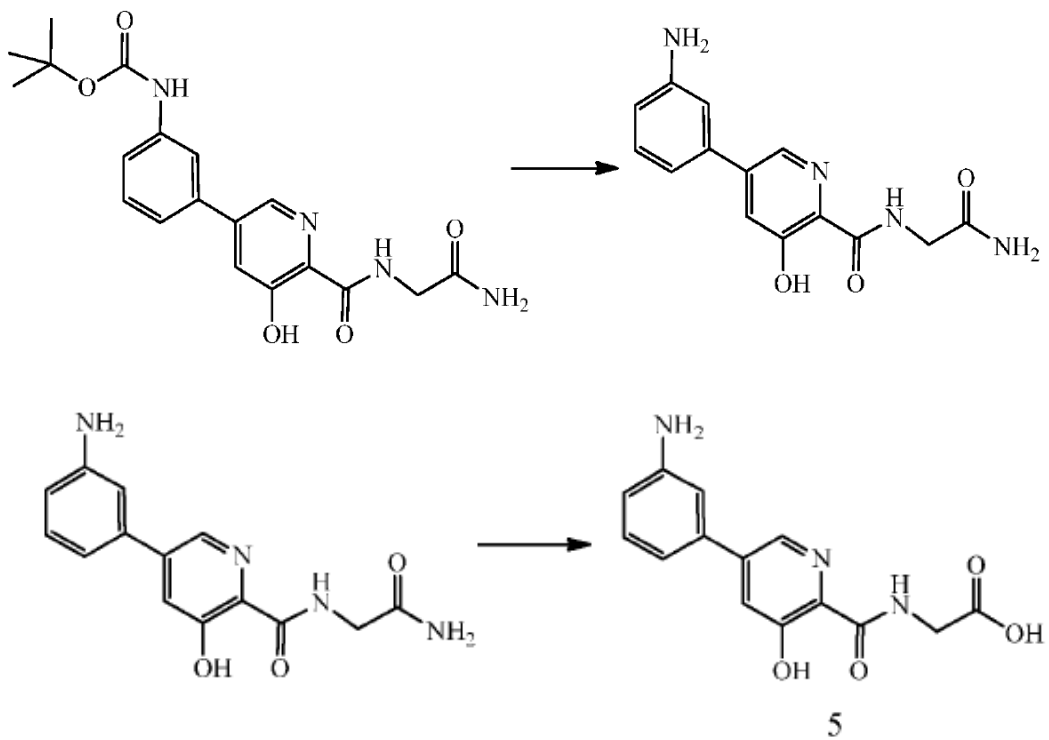
## 5-(3-Clorofenil)-N-(2-amino-2-oxoetil)-3-hidroxi-piridin-2-il-amida

Preparación de 5-(3-clorofenil)-N-(2-amino-2-oxoetil)-3-hidroxi-piridin-2-il-amida (6): A una disolución de ácido 5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carboxílico, 3 (749 mg, 3 mmol) en DMF (20 mL), a temperatura ambiente y bajo N<sub>2</sub>, se añade 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,925 g, 5,97 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,806 g, 5,97 mmol). Se agita durante 15 minutos la disolución resultante y luego se añaden hidrocloreuro de 2-aminoacetamida (0,66 g, 5,97 mmol) y diisopropiletilamina (1,56 ml, 8,96 mmol). Se controla por CCF la reacción y, cuando se ha completado la reacción, se concentra bajo presión reducida la mezcla de reacción y se añade H<sub>2</sub>O. El producto se puede aislar mediante el tratamiento normal. Se han descrito los siguientes datos para el compuesto (6): <sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,46 (1H, s), 9,17 (1H, t, *J* = 5,9 Hz), 8,55 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, *J* = 0,9 Hz), 7,75 - 7,84 (2H, m), 7,49 - 7,60 (3H, m), 7,18 (1H, s), 3,91 (2H, d, *J* = 5,9 Hz). HPLC-MS: *m/z* 306 [M+H]<sup>+</sup>.

El Esquema IV a continuación representa un ejemplo no limitante de la hidrólisis de un profármaco de amida para dar un inhibidor de prolil-hidroxilasa tras la eliminación de un grupo protector R<sup>10</sup>.

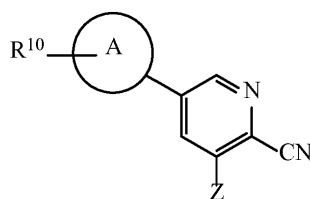


Esquema IV



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 en donde A es un anillo seleccionado de:

2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromo-fenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 3,4,5-tricloro-fenilo, 2,4,6-triclorofenilo,

10 2-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-5-metilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3-cloro-5-metilfenilo, 3-cloro-6-metil-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-6-metilfenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, y 3-fluoro-6-metilfenilo;

15 Z es independientemente cloro o bromo; y

R10 está ausente.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es cloro.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es bromo.

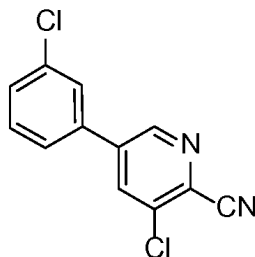
20 4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anillo A se selecciona de 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromo-fenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 3,4,5-tricloro-fenilo y 2,4,6-triclorofenilo.

25 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anillo A se selecciona de 2-cloro-3-metilfenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-5-metilfenilo, 2-cloro-6-metilfenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 3-cloro-5-metilfenilo, 3-cloro-6-metil-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-6-metilfenilo, 3-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-fluoro-5-metilfenilo, y 3-fluoro-6-metilfenilo;

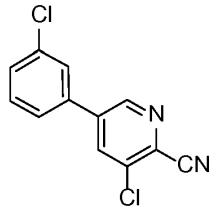
30 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anillo A es 3-clorofenilo o 3-cloro-6-metilfenilo.

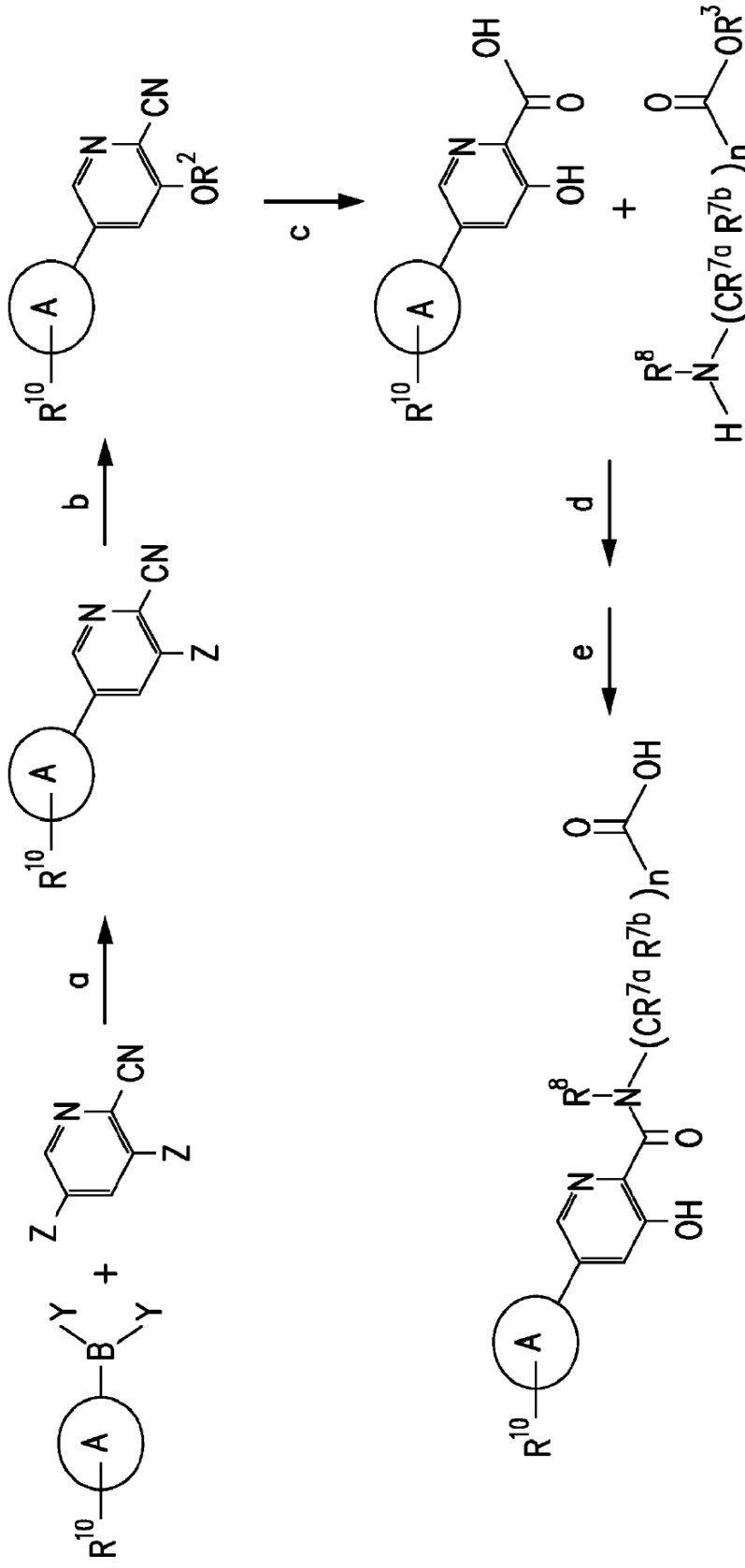
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anillo A es 3-clorofenilo.

8. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura,



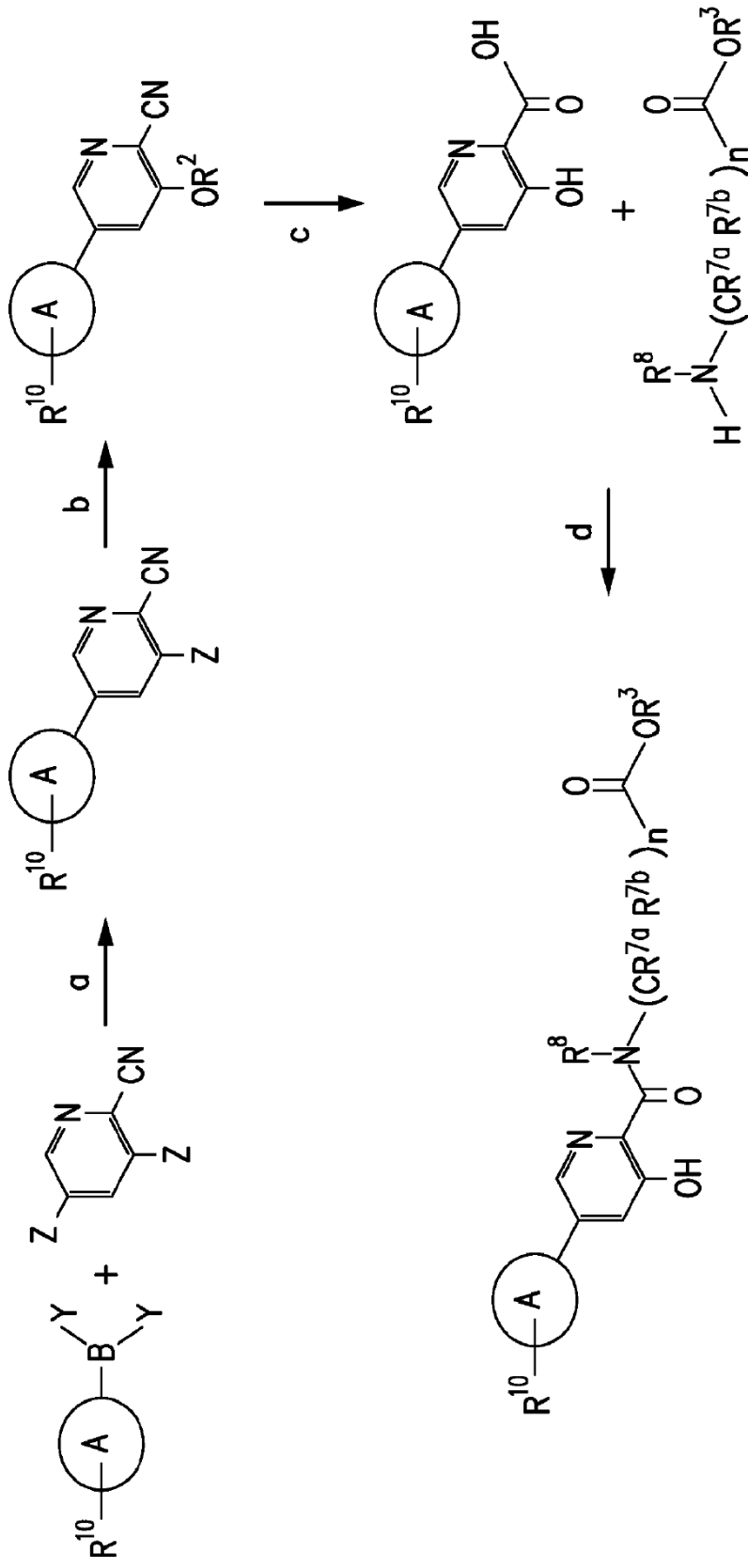
9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que tiene la estructura,





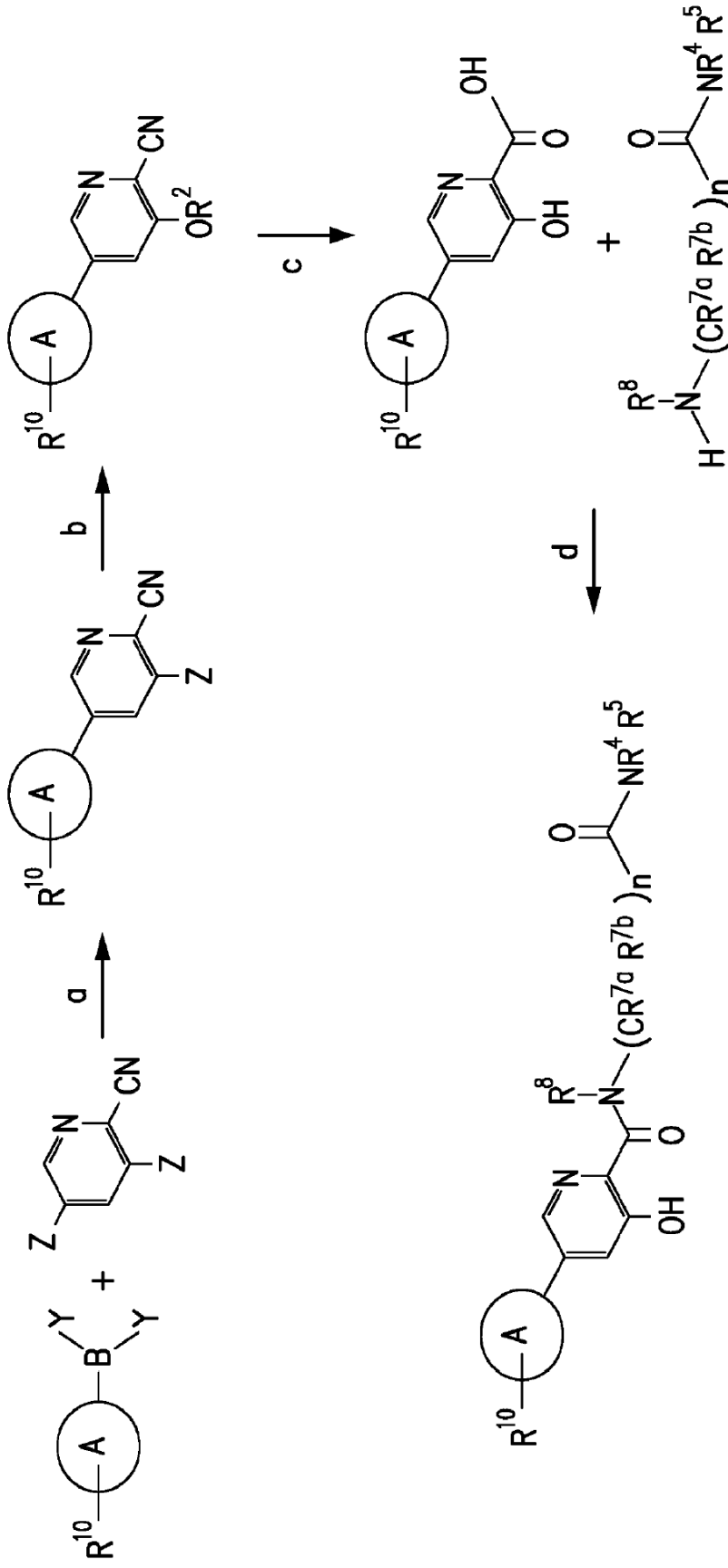
a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), DMF; b) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH; c) HCl, d) cloruro de pivaloilo, THF; e) NaOH

FIG. 1



a)  $K_2CO_3$ ,  $PdCl_2(dppf)$ , DMF; b)  $NaOCH_3$ ,  $CH_3OH$ ; c)  $HCl$ , d) cloruro de pivaloilo, THF

FIG. 2



a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf), DMF; b) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH; c) HCl, d) cloruro de pivaloilo, THF

FIG. 3