

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 999**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2010** E 15164257 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020** EP 2954899

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

30 Prioridad:

06.11.2009 US 258918 P

06.11.2009 US 258914 P

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

16.09.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GARDNER, JOSEPH, H. y
SHALWITZ, ROBERT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 782 999 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para tratar la colitis

Campo de la divulgación

5 Se describen en la presente memoria composiciones y métodos para tratar la colitis y otras enfermedades inflamatorias del intestino, entre otras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y colitis isquémica.

Sumario

10 Colitis es el término utilizado para describir la inflamación del colon. Hay una variedad de causas de colitis que incluyen infecciones, suministro deficiente de sangre y reacciones autoinmunes. La pared del colon tiene numerosas capas. Hay una capa de músculo liso que envuelve el exterior y es responsable de exprimir la comida no digerida a lo largo del colon. Las capas internas, o mucosa, entran en contacto con el fluido y permiten la absorción de agua y electrolitos para ayudar a solidificar las heces. La capa mucosal es donde se produce la inflamación del colon y es responsable de los síntomas de la colitis.

15 Hay dos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal. El primero, la colitis ulcerosa, se cree que es una enfermedad autoinmune en la cual el sistema inmunitario del cuerpo ataca el colon y causa inflamación. La colitis ulcerosa comienza en el recto y se puede extender gradualmente por todo el colon. Los signos y síntomas son generalmente dolor abdominal y deposiciones con sangre.

20 La enfermedad de Crohn es un segundo tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y puede involucrar cualquier parte del tracto digestivo desde el esófago y el estómago hasta ambos, el intestino delgado y el grueso. A menudo tiene lesiones distanciadas, es decir, las zonas enfermas están intercaladas con zonas sanas de tejido.

25 Las enfermedades inflamatorias del intestino (las IBD), colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, actualmente se controlan por una combinación de medicaciones que se utilizan con un enfoque gradual. Inicialmente, se utilizan medicamentos antiinflamatorios, y si estos no tienen éxito, se pueden añadir medicamentos que deprimen el sistema inmunitario. En los casos más graves, puede ser necesaria la cirugía para extirpar todo o parte del colon y el intestino delgado. El tratamiento para la colitis isquémica es inicialmente de apoyo, utilizando fluidos intravenosos para descansar el intestino y prevenir la deshidratación. Si no se restablece el suministro sanguíneo adecuado al intestino, puede ser necesaria la cirugía para extirpar partes del intestino que han perdido el suministro sanguíneo.

30 Las composiciones y métodos descritos comprenden compuestos que pueden estabilizar HIF-1 α y HIF-2 α , así como otros factores que están presentes en el sistema inmunitario afectado, agotado o sobrecargado de un sujeto que padece colitis u otra enfermedad intestinal inflamatoria. Por ello, las causas de la colitis y enfermedades relacionadas con la colitis se pueden tratar satisfactoriamente sin necesidad de intervención quirúrgica.

Breve descripción de las figuras

35 La Figura 1 representa la prevención de la pérdida de peso en ratones con colitis inducida por TNBS debida al pretratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII. Los datos representados por círculos sólidos (●) representan animales de control sin colitis inducida y pretratados con vehículo, los cuadrados sólidos (■) representan animales de control con colitis inducida por TNBS y pretratados con vehículo, los triángulos sólidos (▲) representan animales sin colitis inducida que fueron pretratados con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII, los triángulos invertidos sólidos (▼) representan animales con colitis inducida por TNBS que fueron pretratados con 0,3 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII, los diamantes sólidos (◆) representan animales con colitis inducida por TNBS que fueron pretratados con 1 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII, y los círculos abiertos (○) representan animales con colitis inducida por TNBS que fueron pretratados con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

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

50 La Figura 2b representa las puntuaciones de la actividad de la enfermedad para (A) ratones sanos; (B) ratones que tienen colitis inducida por TNBS pretratados con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII un día antes de la inducción de la enfermedad; (C) ratones que tienen colitis inducida por TNBS postratados con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII dos días después de la inducción de la enfermedad; y (D) ratones que tienen colitis inducida por TNBS que reciben sólo tratamiento con vehículo.

La Figura 2c representa el recuento total de leucocitos del ganglio linfático mesentérico (MLN) para animales que reciben vehículo (A), animales con colitis inducida por TNBS que reciben sólo vehículo de etanol (B), animales sin

colitis inducida por TNBS que reciben 10 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII; y animales que tienen colitis inducida por TNBS y que reciben 10 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

La Figura 3 representa el cambio en los niveles de hematocrito para los diferentes grupos de este estudio. El grupo A (control sano) no fue sometido a colitis inducida por TNBS y sólo recibió pretratamiento con vehículo; el grupo B fue sometido a colitis inducida por TNBS y sólo recibió pretratamiento con vehículo; el grupo C no fue sometido a colitis inducida por TNBS y recibió un pretratamiento de 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII; el grupo D fue sometido a colitis inducida por TNBS y recibió un pretratamiento de 0,3 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII; el grupo E fue sometido a colitis inducida por TNBS y recibió un pretratamiento con 1 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII; y el grupo F fue sometido a colitis inducida por TNBS y recibió un pretratamiento con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII.

Descripción detallada

Según la presente invención, se proporciona un compuesto para usar en la regulación de la HIF-1 α prolii-hidroxilasa, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Se proporcionan realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A. Hidrocarbilo acíclico sustituido y no sustituido:

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

- 1) alquilo lineal o ramificado, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄) y similares; alquilo lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, hidroximetilo (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), 1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), 3-carboxipropilo (C₃) y similares.
- 2) alqueno lineal o ramificado, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, etenilo (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄) y similares; alqueno lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C₂), 4-hidroxibuten-1-ilo (C₄), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉), 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉) y similares.
- 3) alquino lineal o ramificado, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, etinilo (C₂), prop-2-inilo (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃) y 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₇); alquino lineal o ramificado sustituido, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C₉) y similares.

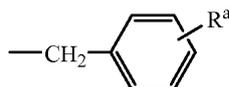
B. Hidrocarbilo cíclico sustituido y no sustituido:

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

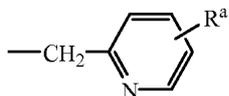
- 1) El término “carbocíclico” se define en la presente memoria como “que engloba anillos que comprenden de 3 a 20 átomos de carbono, en donde los átomos que comprenden dichos anillos están limitados a átomos de carbono, y adicionalmente cada anillo puede estar independientemente sustituido con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno”. Los siguientes son ejemplos no limitativos de “anillos carbocíclicos sustituidos y no sustituidos” que engloban las siguientes categorías de unidades:
- 5
- i) anillos carbocíclicos que tienen un único anillo de hidrocarburo sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, ciclopropilo (C₃), 2-metil-ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclopentadienilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), cicloheptilo (C₇), ciclooctanilo (C₈), 2,5-dimetilciclopentilo (C₅), 3,5-diclorociclohexilo (C₆), 4-hidroxiciclohexilo (C₆) y 3,3,5-trimetilciclohex-1-ilo (C₆).
- 10
- ii) anillos carbocíclicos que tienen dos o más anillos de hidrocarburo condensados sustituidos o no sustituidos, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, octahidropentalenilo (C₈), octahidro-1H-indenilo (C₉), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-inden-4-ilo (C₉), decalinilo (C₁₀), decahidroazulenilo (C₁₀).
- 15
- iii) anillos carbocíclicos que son anillos de hidrocarburo bicíclico sustituidos o no sustituidos, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, biciclo[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, 1,3-dimetil[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.3.3]undecanilo.
- 2) El término “arilo” se define en la presente memoria como “unidades que engloban al menos un anillo de fenilo o naftilo y en donde no hay anillos de heteroarilo o heterocíclicos condensados con el anillo de fenilo o naftilo y además cada anillo puede estar independientemente sustituido con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno”. Los siguientes son ejemplos no limitativos de “anillos de arilo sustituidos y no sustituidos” que engloban las siguientes categorías de unidades:
- 20
- i) anillos de arilo C₆ o C₁₀ sustituidos o no sustituidos; anillos de fenilo y naftilo tanto sustituidos como no sustituidos, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, fenilo (C₆), naftilen-1-ilo (C₁₀), naftilen-2-ilo (C₁₀), 4-fluorofenilo (C₆), 2-hidroxifenilo (C₆), 3-metilfenilo (C₆), 2-amino-4-fluorofenilo (C₆), 2-(N,N-dietilamino)fenilo (C₆), 2-cianofenilo (C₆), 2,6-di-*tert*-butilfenilo (C₆), 3-metoxifenilo (C₆), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C₁₀), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C₁₀) y 6-ciano-naftilen-1-ilo (C₁₀).
- 25
- ii) anillos de arilo C₆ o C₁₀ condensados con 1 ó 2 anillos saturados, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo (C₈) e indanilo (C₉).
- 3) Los términos “heterocíclico” y/o “heterociclo” se definen en la presente memoria como “unidades que comprenden uno o más anillos que tienen de 3 a 20 átomos en donde al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), o mezclas de N, O y S, y en donde además el anillo que comprende el heteroátomo tampoco es un anillo aromático”. Los siguientes son ejemplos no limitativos de “anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos” que engloban las siguientes categorías de unidades:
- 30
- i) unidades heterocíclicas que tienen un único anillo que contiene uno o más heteroátomos, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, diazirinilo (C₁), aziridinilo (C₂), urazolilo (C₂), azetidino (C₃), pirazolidinilo (C₃), imidazolidinilo (C₃), oxazolidinilo (C₃), isoxazolinilo (C₃), tiazolidinilo (C₃), isotiazolinilo (C₃), oxatiazolidinonilo (C₃), oxazolidinonilo (C₃), hidantoinilo (C₃), tetrahidrofuranilo (C₄), piperidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), dihidropiranilo (C₅), tetrahidropiranilo (C₅), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅), 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepinilo (C₆), 2,3-dihidro-1H-indol (C₈) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (C₉).
- 35
- ii) unidades heterocíclicas que tienen 2 o más anillos, uno de los cuales es un anillo heterocíclico, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, hexahidro-1H-pirrolizino (C₂), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzo[d]imidazolilo (C₂), 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indolilo (C₈), 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo (C₉) y decahidro-1H-cicloocta[b]pirrolilo (C₁₀).
- 40
- 45
- 4) El término “heteroarilo” se define en la presente memoria como “que engloba uno o más anillos que comprenden de 5 a 20 átomos en donde al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), o mezclas de N, O y S, y en donde además al menos uno de los anillos que comprende un heteroátomo es un anillo aromático”. Los siguientes son ejemplos no limitativos de “anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos” que engloban las siguientes categorías de unidades:
- 50
- i) anillos de heteroarilo que contienen un único anillo, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, 1,2,3,4-tetrazolilo (C₁), [1,2,3]triazolilo (C₂), [1,2,4]triazolilo (C₂), triazinilo (C₃), tiazolilo (C₃), 1H-imidazolilo (C₃), oxazolilo (C₃), isoxazolilo (C₃), isotiazolilo (C₃), furanilo (C₄), tiofenilo (C₄), pirimidinilo (C₄), 2-fenilpirimidinilo (C₄), piridinilo (C₅), 3-metilpiridinilo (C₅) y 4-dimetilaminopiridinilo (C₅).
- 55

ii) anillos de heteroarilo que contienen 2 o más anillos condensados, uno de los cuales es un anillo de heteroarilo, cuyos ejemplos no limitativos incluyen: 7H-purinilo (C₅), 9H-purinilo (C₅), 6-amino-9H-purinilo (C₅), 5H-pirrolol[3,2-d]pirimidinilo (C₆), 7H-pirrolol[2,3-d]pirimidinilo (C₆), pirido[2,3-d]pirimidinilo (C₂), 2-fenilbenzo[d]tiazolilo (C₇), 1H-indolilo (C₈), 4,5,6,7-tetrahidro-1-H-indolilo (C₈), quinoxalinilo (C₈), 5-metilquinoxalinilo (C₈), quinazolinilo (C₈), quinolinilo (C₉), 8-hidroxi-quinolinilo (C₉) e isoquinolinilo (C₉).

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



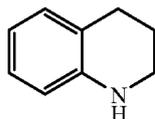
en donde R^a es opcionalmente una o más sustituciones seleccionadas independientemente para hidrógeno. Otros ejemplos incluyen otras unidades de arilo, entre otras, (2-hidroxifenil)hexilo C₆-(C₆); naftalen-2-ilmetilo C₁-(C₁₀), 4-fluorobencilo C₁-(C₆), 2-(3-hidroxi-fenil)etilo C₂-(C₆), así como unidades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



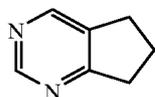
en donde R^a es el mismo que se ha definido anteriormente. Además, las unidades de hidrocarbilo cíclico enlazadas a C₁-C₁₂ incluyen, unidades de alquilen C₁-C₁₀-heterocíclico y unidades de alquilen-heteroarilo, cuyos ejemplos no limitativos incluyen, aziridinilmetilo C₁-(C₂) y oxazol-2-ilmetilo C₁-(C₃).

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

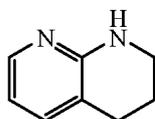
Para los fines de la presente divulgación, y para proporcionar coherencia en definir la presente divulgación, las unidades de anillos condensados, así como los anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y similares, que comprenden un único heteroátomo se caracterizarán y denominarán en la presente memoria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



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



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



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

El término "sustituido" se usa a lo largo de toda la memoria descriptiva. El término "sustituido" se aplica a las unidades descritas aquí como "unidad o resto sustituido es una unidad o resto hidrocarbilo, tanto acíclico como cíclico, que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un sustituyente o varios sustituyentes como se definen en la presente memoria más adelante". Las unidades, cuando sustituyen a los átomos de hidrógeno, son capaces de reemplazar un átomo de hidrógeno, dos átomos de hidrógeno o tres átomos de hidrógeno de un resto hidrocarbilo a la vez. Además, estos sustituyentes pueden reemplazar dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, un nuevo resto o unidad. Por ejemplo, una unidad sustituida que requiere un reemplazo de un único átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino y similares. Un reemplazo de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes incluye epoxi y similares. Un reemplazo de tres hidrógenos incluye ciano y similares. El término sustituido se utiliza a lo largo de la presente memoria descriptiva para indicar que un resto hidrocarbilo, entre otros, anillo aromático, cadena de alquilo, puede tener uno o más de los átomos de hidrógeno reemplazados con un sustituyente. Cuando un resto se describe como "sustituido", cualquier número de átomos de hidrógeno puede estar reemplazado. Por ejemplo, 4-hidroxifenilo es un "anillo carbocíclico aromático sustituido (anillo de arilo)", (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es una "unidad de alquilo C₈ lineal sustituido", 3-guanidinopropilo es una "unidad de alquilo C₃ lineal sustituido" y 2-carboxipiridinilo es una "unidad de heteroarilo sustituido".

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

- i) alquilo lineal C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ o cíclico C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido; por ejemplo, metilo (C₁), clorometilo (C₁), trifluorometilo (C₁), aminometilo (C₁), etilo (C₂), hidroximetil-1-cloroetilo (C₂), 2-hidroxietilo (C₂), 1,2-difluoroetilo (C₂), n-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), 3-carboxipropilo (C₃), ciclopropilo (C₃), 2-metilciclopropilo (C₃), n-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄), *iso*-butilo (C₄), *terc*-butilo (C₄), ciclobutilo (C₄), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C₄), pentilo (C₅), ciclopentilo (C₅), hexilo (C₆) y ciclohexilo (C₆) y similares;
- ii) alqueno lineal C₂-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ o cíclico C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido; por ejemplo, etenilo (C₂), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C₂), 3-propenilo (C₃), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C₃), isopropenilo (también 2-metiletén-2-ilo) (C₃), buten-4-ilo (C₄), 4-hidroxibuten-1-ilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentenilo (C₅), ciclopentadienilo (C₅), ciclohexenilo (C₆), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C₉) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C₉) y similares;
- iii) alquino lineal C₂-C₁₂ o ramificado C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido; por ejemplo, etinilo (C₂), prop-2-inilo (también propargilo) (C₃), propin-1-ilo (C₃), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C₂); 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C₉) y similares;
- iv) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-nitrofenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo, 3,5-dinitrofenilo, 8-hidroxinaft-1-ilo, 6-sulfonilnaft-2-ilo y similares;
- v) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; por ejemplo, como se define adicionalmente en la presente memoria;
- vi) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; por ejemplo, como se define adicionalmente en la presente memoria;
- vii) halógeno; por ejemplo, fluoro, cloro, bromo y yodo;
- viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;
- R¹⁰ se selecciona de:
- a) -H;
- b) alquilo lineal C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ o cíclico C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido;
- c) arilo C₆ o C₁₀ o alquilenarilo, sustituido o no sustituido;
- d) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;
- e) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;
- f) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$;
- ix) R^{11a} y R^{11b} se seleccionan cada uno independientemente de:
- a) -H;
- b) -OR¹²;

R¹² es hidrógeno o alquilo lineal C₁-C₄;

c) alquilo lineal C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ o cíclico C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido;

d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

e) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;

5 f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o

g) R^{11a} y R^{11b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

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

10 R¹³ es:

a) alquilo lineal C₁-C₁₂, ramificado C₃-C₁₂ o cíclico C₃-C₁₂, sustituido o no sustituido;

b) -OR¹⁴;

15 R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o no sustituido, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido;

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

20 R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{15a} y R^{15b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

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

R¹⁶ es:

a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;

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

30 R^{17a} y R^{17b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{17a} y R^{17b} pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

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

R¹⁸ es:

a) -H; o

b) alquilo C₁-C₄ lineal, C₃-C₄ ramificado o C₃-C₄ cíclico, sustituido o no sustituido;

35 R¹⁹ es:

a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;

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

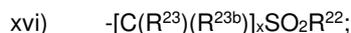
40 R^{20a} y R^{20b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{20a} y R^{20b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

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

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



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



5 R²² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado, sustituido o no sustituido; arilo C₆, C₁₀ o C₁₄ sustituido o no sustituido; alquilenarilo C₇-C₁₅; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; o heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;

R^{23a} y R^{23b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

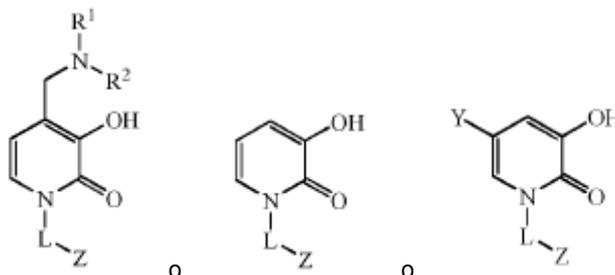
el índice x es un número entero de 0 a 5.

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

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

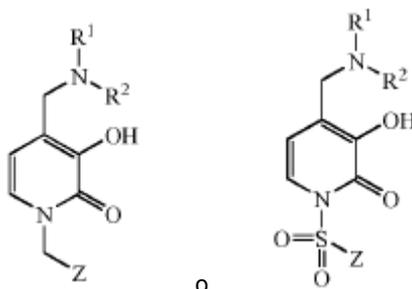
20 Inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa

Los compuestos descritos tienen las siguientes fórmulas:



en donde L se selecciona entre CH₂ o SO₂, proporcionando de este modo N-bencil sustituido o N-sulfonil sustituido- aril-3-hidroxipiridin-2-(1H)-onas. Y, R¹ y R² se definen adicionalmente en la presente memoria más adelante.

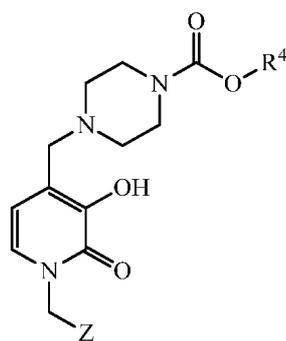
25 Se describen en la presente memoria N-bencil sustituido o N-sulfonil sustituido aril-4-aminometileno-3-hidroxipiridin-2-(1H)-onas que son inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa que tienen la fórmula:



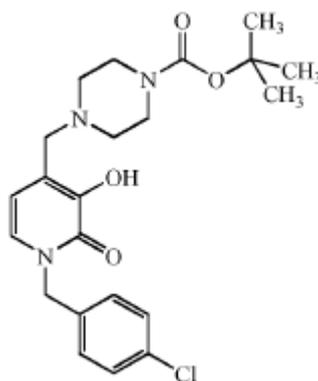
en donde R¹ y R² se definen adicionalmente en la presente memoria más adelante.

Piperazin-1-carboxilatos de alquilo

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



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

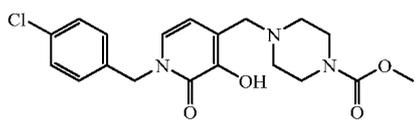


10 Un aspecto de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los que R⁴ es *tert*-butilo (C₄). Otro aspecto de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los que R⁴ es metilo (C₁). Un aspecto más de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los que R⁴ es etilo (C₂). Todavía otro aspecto de las unidades R⁴ se refiere a compuestos en los que R⁴ se selecciona de *n*-propilo (C₃), *iso*-propilo (C₃), *n*-butilo (C₄), *sec*-butilo (C₄) e *iso*-butilo (C₄). R⁴ no es hidrógeno, por lo tanto, una unidad de carboxilato que tiene la fórmula: -CO₂H se excluye expresamente de esta categoría, pero se puede incluir en otras categorías como se describe en la presente memoria más adelante.

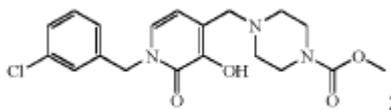
15 Z es fenilo sustituido con 1 a 5 halógenos seleccionados de flúor y cloro. Un aspecto de las unidades Z se refiere a compuestos en los que Z es 4-clorofenilo. Otro aspecto de las unidades Z se refiere a compuestos en los que Z se selecciona de 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, o 4-fluorofenilo. Un aspecto adicional de las unidades Z se refiere a compuestos en los que Z se selecciona de 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, y 2,6-diclorofenilo.

Los siguientes son ejemplos no limitativos de compuestos según esta categoría:

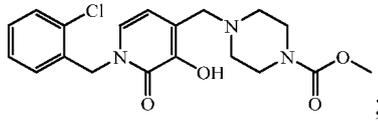
20 4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



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

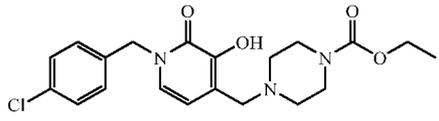


4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:

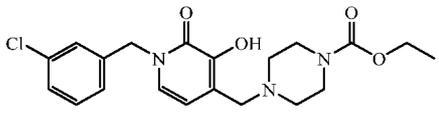


4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:

5

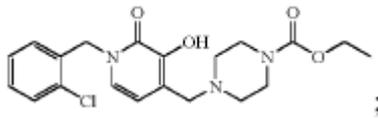


4-[[1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:

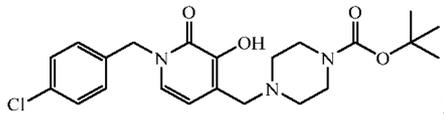


4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:

10

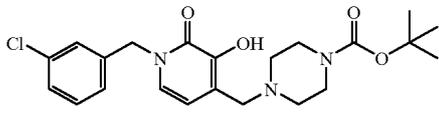


4-[[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

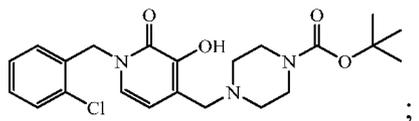


15

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

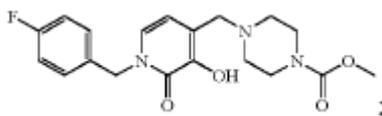


4-[[1-(2-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:

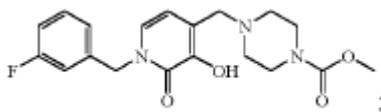


20

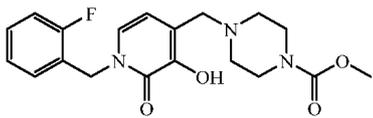
4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



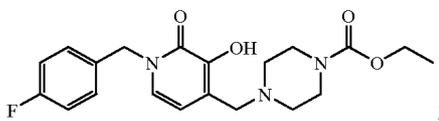
4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



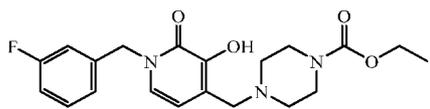
5 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de metilo que tiene la fórmula:



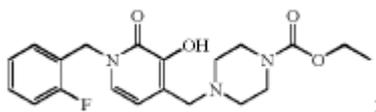
4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



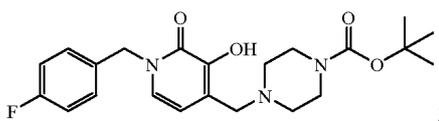
4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



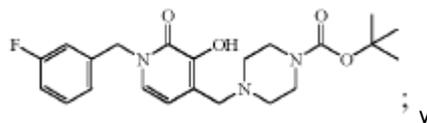
10 4-[[1-(2-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de etilo que tiene la fórmula:



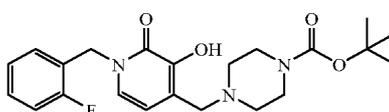
4-[[1-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:



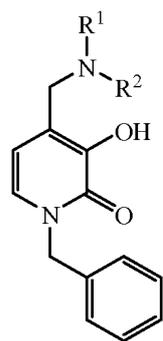
15 4-[[1-(3-fluorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo que tiene la fórmula:



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

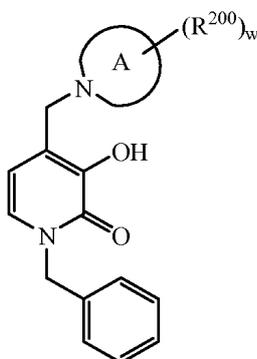


Otra categoría de compuestos se refiere a N-bencil no sustituido-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-(1H)-onas, en donde Z es un grupo fenilo no sustituido, que tiene la fórmula:



en donde R^1 y R^2 se pueden tomar juntos para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo sustituido o no sustituido.

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



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

Cada unidad R^{200} se selecciona independientemente de:

- 15 i) alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico, sustituido o no sustituido; por ejemplo, metilo (C_1), (C_1), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_1), aminometilo (C_1), etilo (C_2), hidroximetil 1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxi-etilo (C_2), 1,2-difluoroetilo (C_2), n-propilo (C_3), *iso*-propilo (C_3), 3-carboxipropilo (C_3), ciclopropilo (C_3), 2-metil-ciclopropilo (C_3), n-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4), *iso*-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C_4), pentilo (C_5), ciclopentilo (C_5), hexilo (C_6) y ciclohexilo (C_6) y similares;
- 20 ii) alqueno C_2 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico, sustituido o no sustituido; por ejemplo, etenilo (C_2), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C_2), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (también 2-metiletlenilo) (C_3), isopropenilo (también 2-metiletlen-2-ilo) (C_3), buten-4-ilo (C_4), 4-hidroxi-buten-1-ilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentenilo (C_5), ciclopentadienilo (C_5), ciclohexenilo (C_6), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C_9) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C_9) y similares;
- 25 iii) alquino C_1 - C_{12} lineal o C_3 - C_{12} ramificado, sustituido o no sustituido; por ejemplo, etinilo (C_2), prop-2-inilo (también propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C_7); 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C_7), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C_9) y similares;
- 30 iv) arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo (C_6), naftilen-1-ilo (C_{10}), naftilen-2-ilo (C_{10}), 4-fluorofenilo (C_6), 2-hidroxifenilo (C_6), 3-metilfenilo (C_6), 2-amino-4-fluorofenilo (C_6), 2-(N,N-dietilamino)fenilo (C_6), 2-cianofenilo (C_6), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C_6), 3-metoxifenilo (C_6), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C_{10}) y 6-ciano-naftilen-1-ilo (C_{10}).
- v) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; por ejemplo, diazirinilo (C_1), aziridinilo (C_2), urazolilo (C_2), azetidino (C_3), pirazolidinilo (C_3), imidazolidinilo (C_3), oxazolidinilo (C_3), isoxazolinilo (C_3), isoxazolilo (C_3).

tiazolidinilo (C₃), isotiazolilo (C₃), isotiazolinilo (C₃), oxatiazolidinonilo (C₃), oxazolidinonilo (C₃), hidantoinilo (C₃), tetrahydrofuranilo (C₄), pirrolidinilo (C₄), morfolinilo (C₄), piperazinilo (C₄), piperidinilo (C₄), dihidropirranilo (C₅), tetrahidropirranilo (C₅), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C₅), y similares;

5 vi) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazolilo (C₁), [1,2,3]triazolilo (C₂), [1,2,4]triazolilo (C₂), triazinilo (C₃), tiazolilo (C₃), 1H-imidazolilo (C₃), oxazolilo (C₃), furanilo (C₄), tiofenilo (C₄), pirimidinilo (C₄), piridinilo (C₅), y similares.

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

viii) -[C(R^{37a})(R^{37b})_yOR²⁴;

R²⁴ se selecciona de:

10 a) -H;

b) alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;

c) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido o alquilenarilo C₇ o C₁₀; por ejemplo, fenilo o bencilo

d) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;

e) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;

15 por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;

ix) -[C(R^{37a})(R^{37b})_yN(R^{25a})(R^{25b});

R^{25a} y R^{25b} se seleccionan cada uno independientemente de:

a) -H;

20 b) -OR²⁶;

R²⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal;

c) alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;

d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

e) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;

25 f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o

g) R^{25a} y R^{25b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

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

x) -[C(R^{37a})(R^{37b})_yC(O)R²⁷;

R²⁷ es:

a) alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;

b) -OR²⁸;

35 R²⁸ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o no sustituido, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;

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

40 R^{29a} y R^{29b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₂-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{29a} y R^{29b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y similares;

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

R^{30} es:

5 a) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;

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

10 $\text{R}^{31\text{a}}$ y $\text{R}^{31\text{b}}$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido, heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o no sustituido, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o no sustituido; o $\text{R}^{31\text{a}}$ y $\text{R}^{31\text{b}}$ se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, $-\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{OC(O)NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)NHCH}_3$, $-\text{OC(O)N(CH}_3\text{)}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)N(CH}_3\text{)}_2$ y similares;

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

15 R^{32} es:

a) $-\text{H}$; o

b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_4$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_4$ cíclico, sustituido o no sustituido;

R^{33} es:

20 a) alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico, sustituido o no sustituido;

b) $-\text{N(R}^{34\text{a}}\text{)(R}^{34\text{b}}\text{)}$;

25 $\text{R}^{34\text{a}}$ y $\text{R}^{34\text{b}}$ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido, heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o no sustituido, heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o no sustituido; heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o no sustituido; o $\text{R}^{34\text{a}}$ y $\text{R}^{34\text{b}}$ se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, $-\text{NHC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$, $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{NHC(O)NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)NHCH}_3$, $-\text{OC(O)N(CH}_3\text{)}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC(O)N(CH}_3\text{)}_2$ y similares;

xiii) $-\text{[C(R}^{37\text{a}}\text{)(R}^{37\text{b}}\text{)]}_y\text{CN}$; por ejemplo; $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$;

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

xv) $-\text{[C(R}^{37\text{a}}\text{)(R}^{37\text{b}}\text{)]}_y\text{R}^{35}$; por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$ o $-\text{CBr}_3$;

R^{35} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ lineal, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ramificado o $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cíclico, sustituido con 1 a 21 átomos de halógeno seleccionados de $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ o $-\text{I}$;

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

35 R^{36} es hidrógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o $\text{C}_3\text{-C}_4$ ramificado, sustituido o no sustituido; arilo C_6 , C_{10} o C_{14} sustituido o no sustituido; alquilenarilo $\text{C}_7\text{-C}_{15}$; heterocíclico $\text{C}_1\text{-C}_9$ sustituido o no sustituido; o heteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_{11}$ sustituido o no sustituido;

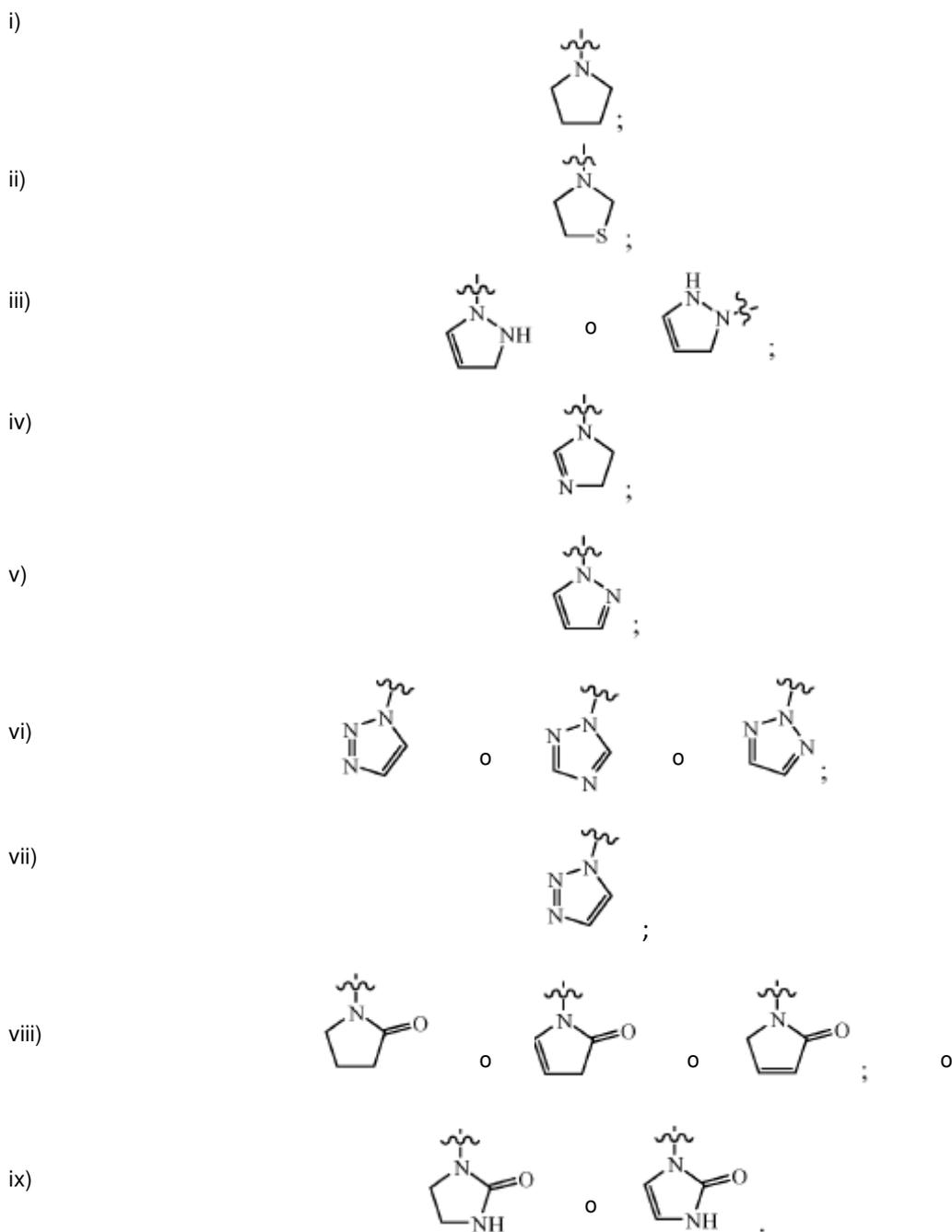
por ejemplo, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$; y

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

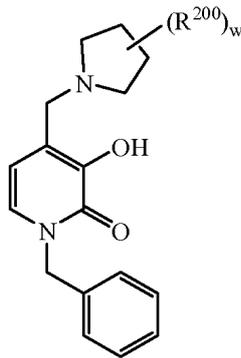
$\text{R}^{37\text{a}}$ y $\text{R}^{37\text{b}}$ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y

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

Una primera realización de este aspecto se refiere a compuestos en los que R¹ y R² se toman juntos para formar un anillo heterocíclico C₁-C₄ sustituido o no sustituido o un anillo de heteroarilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido de 5 miembros, cuyos ejemplos no limitativos incluyen un anillo seleccionado de:



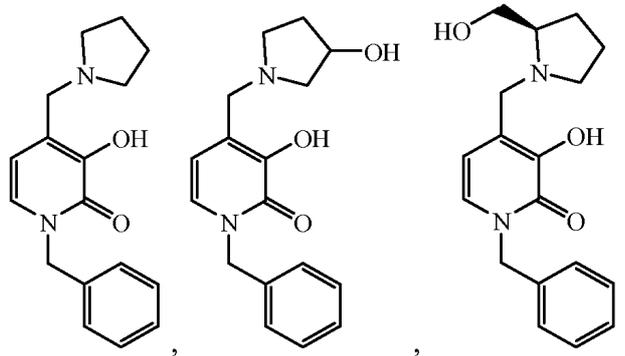
5 Una primera iteración de esta realización se refiere a los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa que tienen la fórmula:

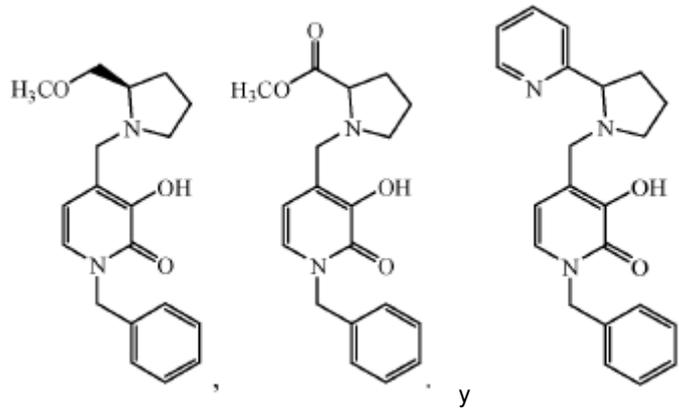


R²⁰⁰ representa de 0 a 2 sustituciones para un hidrógeno del anillo, en donde las sustituciones de hidrógeno se seleccionan independientemente de:

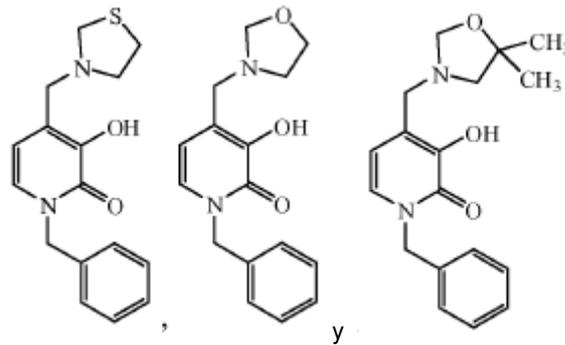
- i) alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado;
- 5 ii) alcoxi C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado;
- iii) hidroxilo;
- iv) ciano;
- v) nitro;
- vi) amino, metilamino, o dimetilamino;
- 10 vii) carboxi, metilcarboxi; o etilcarboxi;
- viii) formilo, acetilo, o propionilo;
- ix) amido, metilamido, o dimetilamido;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

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



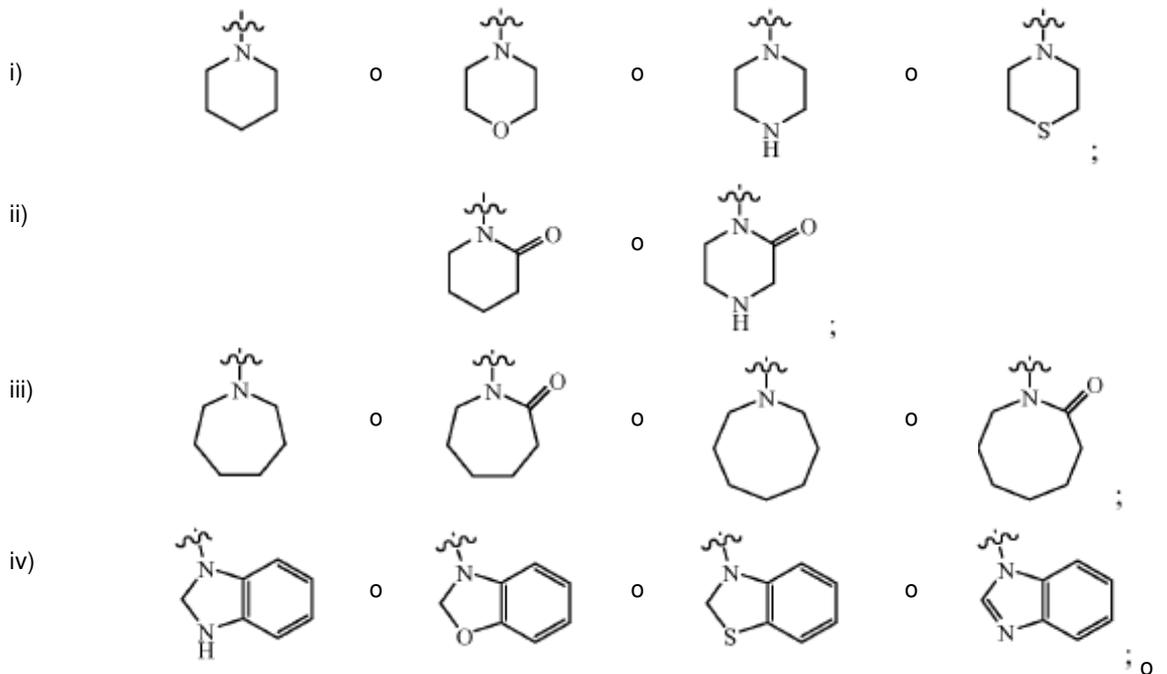


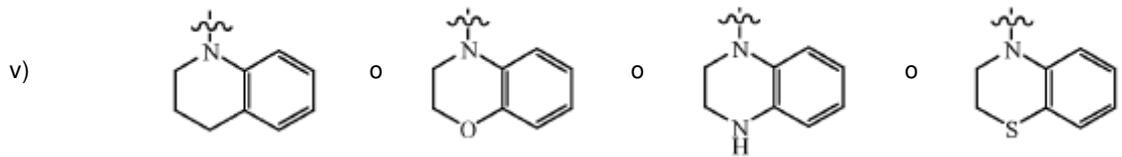
Otra iteración de esta realización se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa en donde R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o no sustituido de 5 miembros que tiene más de un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitativos incluyen:



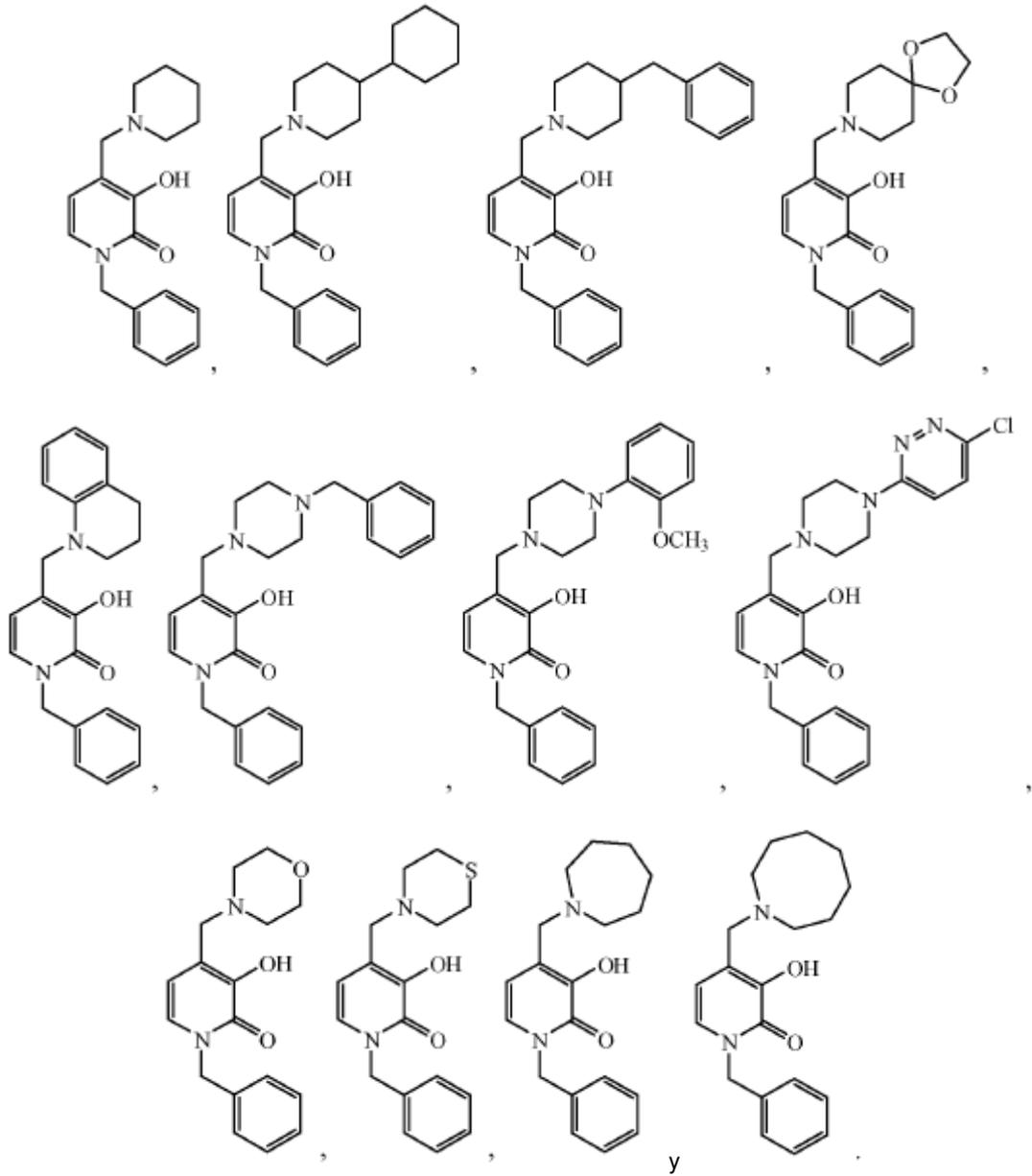
5

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

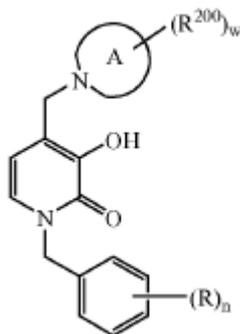




Ejemplos no limitativos de esta realización incluyen:



5 Otra categoría de compuestos tiene la fórmula:



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

- 5 i) alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; por ejemplo, metilo (C_1), (C_1), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_1), aminometilo (C_1), etilo (C_2), hidroximetil 1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxi-etilo (C_2), 1,2-difluoroetilo (C_2), *n*-propilo (C_3), *iso*-propilo (C_3), 3-carboxipropilo (C_3), ciclopropilo (C_3), 2-metilciclopropilo (C_3), *n*-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4), *iso*-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C_4), pentilo (C_5), ciclopentilo (C_5), hexilo (C_6) y ciclohexilo (C_6) y similares;
- 10 ii) alqueno C_2 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; por ejemplo, etenilo (C_2), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C_2), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C_3), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C_3), buten-4-ilo (C_4), 4-hidroxi-buten-1-ilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentenilo (C_5), ciclopentadienilo (C_5), ciclohexenilo (C_6), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C_9) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C_9) y similares;
- 15 iii) alquino C_2 - C_{12} lineal o ramificado, sustituido o no sustituido; por ejemplo, etinilo (C_2), prop-2-inilo (también propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C_7); 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C_7), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C_9) y similares;
- 20 iv) arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo (C_6), naftilen-1-ilo (C_{10}), naftilen-2-ilo (C_{10}), 4-fluorofenilo (C_6), 2-hidroxifenilo (C_6), 3-metilfenilo (C_6), 2-amino-4-fluorofenilo (C_6), 2-(*N,N*-dietilamino)fenilo (C_6), 2-cianofenilo (C_6), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C_6), 3-metoxifenilo (C_6), 8-hidroxi-naftilen-2-ilo (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C_{10}), 6-ciano-naftilen-1-ilo (C_{10}) y similares.
- 25 v) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; por ejemplo, diazirinilo (C_1), aziridinilo (C_2), urazolilo (C_2), azetidínilo (C_3), pirazolidínilo (C_3), imidazolidínilo (C_3), oxazolidínilo (C_3), isoxazolinilo (C_3), isoxazolilo (C_3), tiazolidínilo (C_3), tiazolilo (C_3), isotiazolinilo (C_3), oxatiazolidinonilo (C_3), oxazolidinonilo (C_3), hidantoinilo (C_3), tetrahidrofuranilo (C_4), pirrolidinilo (C_4), morfolinilo (C_4), piperazinilo (C_4), piperidinilo (C_4), dihidropirano (C_5), tetrahidropirano (C_5), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C_5), y similares
- vi) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido; por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazolilo (C_1), [1,2,3]triazolilo (C_2), [1,2,4]triazolilo (C_2), triazinilo (C_3), tiazolilo (C_3), 1H-imidazolilo (C_3), oxazolilo (C_3), furanilo (C_4), tiofenilo (C_4), pirimidinilo (C_4), piridinilo (C_5), y similares.
- 30 vii) halógeno; por ejemplo, -F, -Cl, -Br, o -I;
- viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;
 R^{10} se selecciona de:
- a) -H;
- b) alquilo C_1 - C_{12} lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;
- c) arilo C_6 o C_{10} o alquilarilo sustituido o no sustituido;
- 35 d) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido;
- e) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido;
- por ejemplo, -OH, -CH₂OH, -OCH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₂CH₃;
- ix) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xN(R^{11a})(R^{11b})$;

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

a) -H;

b) -OR¹²;

R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal;

5 c) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;

d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;

e) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;

f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o

10 g) R^{11a} y R^{11b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

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

x) -[C(R^{23a})(R^{23b})_xC(O)R¹³;

15 R¹³ es:

a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;

b) -OR¹⁴;

20 R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ lineal sustituido o no sustituido, arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido;

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

25 R^{15a} y R^{15b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{15a} y R^{15b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

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

xi) -[C(R^{23a})(R^{23b})_xOC(O)R¹⁶;

30 R¹⁶ es:

a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;

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

35 R^{17a} y R^{17b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{17a} y R^{17b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

xii) -[C(R^{23a})(R^{23b})_xNR¹⁸C(O)R¹⁹;

R¹⁸ es:

40 a) -H; o

b) alquilo C₁-C₄ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;

R¹⁹ es:

a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido;

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

5

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

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

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

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

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

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

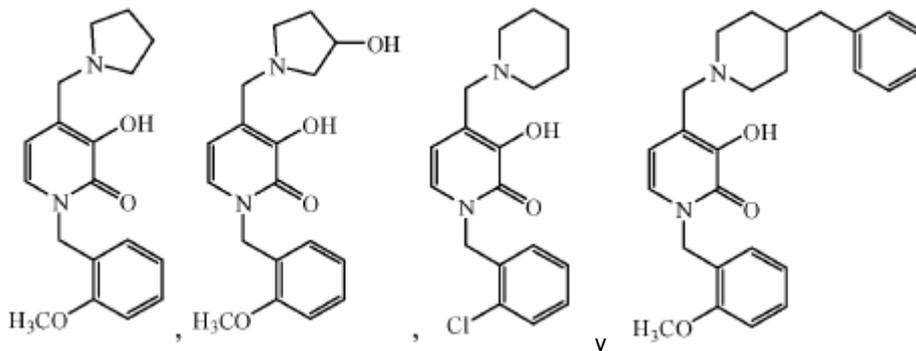
xvi) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_x SO_2 R^{22}$;

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

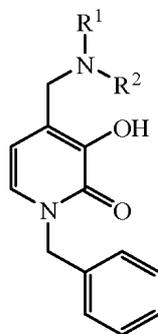
R^{23a} y R^{23b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 ; y

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

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



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



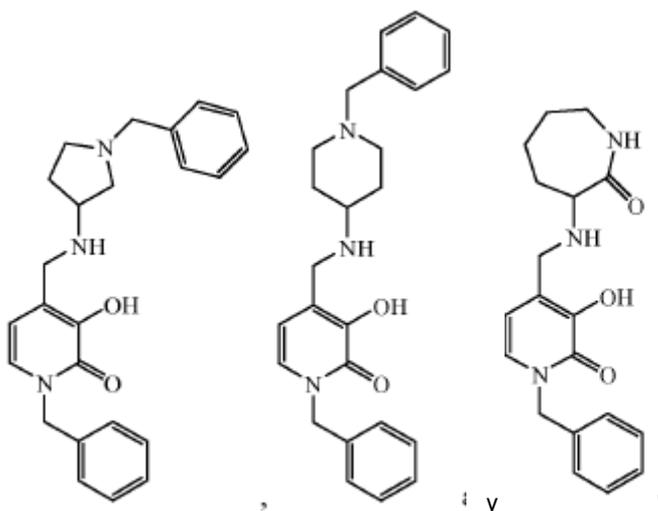
25

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

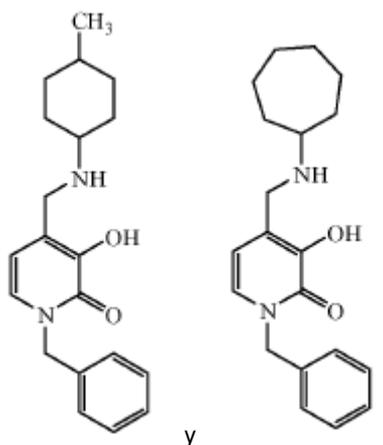
- hidrógeno;
- alquilo C_1 - C_{10} lineal, ramificado, o cíclico, sustituido o no sustituido;

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

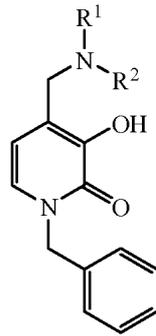
El primer aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa en donde R² es hidrógeno y R¹ es heterocíclico C₁-C₉ o heteroarilo C₁-C₉, sustituido o no sustituido. En una primera realización, R¹ es un grupo heterocíclico sustituido, cuyos ejemplos no limitativos incluyen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



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



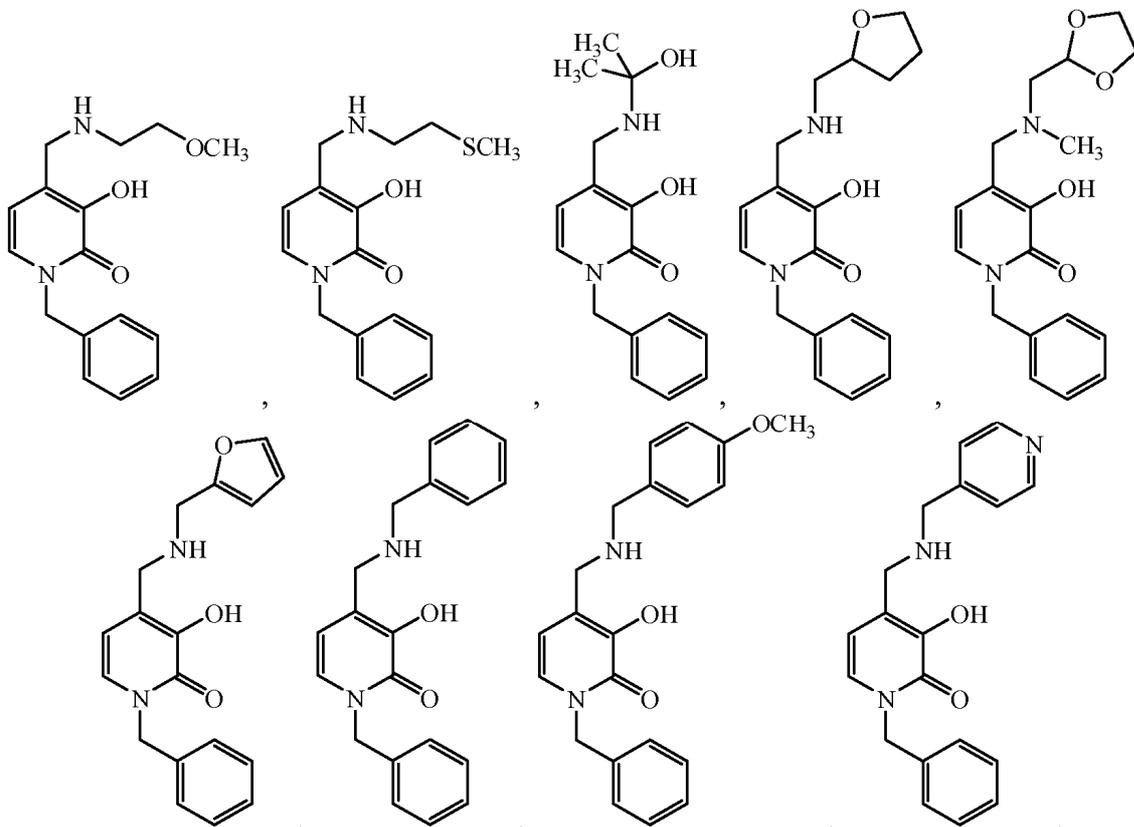
20 Todavía otra categoría de compuestos se refiere a N-bencil-4-aminometil-3-hidroxipiridin-2-(1H)-onas no sustituidas que tienen la fórmula:

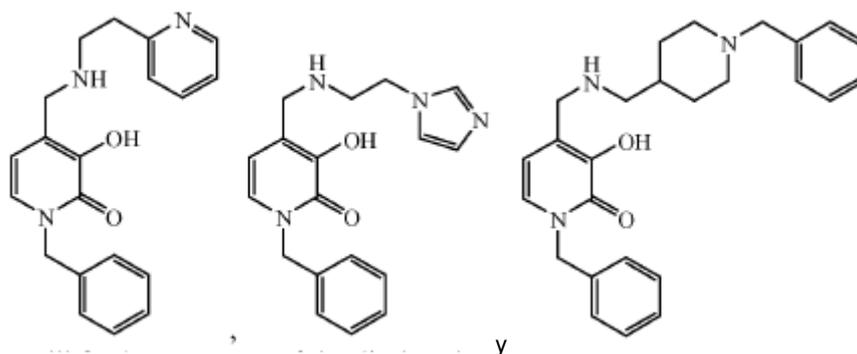


R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, en donde la unidad de alquilo puede estar sustituida con una o más unidades seleccionadas independientemente de:

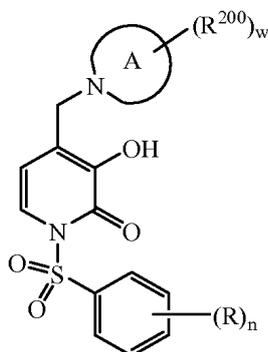
- i) alcoxi C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico;
- 5 ii) hidroxilo;
- iii) halógeno;
- iv) ciano;
- v) amino, mono-alquilamino C₁-C₈, di-alquilamino C₁-C₈;
- vi) -SR⁴⁰; R⁴⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado;
- 10 vii) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
- viii) heterocíclico C₁-C₉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

Ejemplos no limitativos de esta categoría incluyen:





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



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

- i) alquilo C_1 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico, sustituido o no sustituido; por ejemplo, metilo (C_1), (C₁), clorometilo (C_1), trifluorometilo (C_1), aminometilo (C_1), etilo (C_2), hidroximetil 1-cloroetilo (C_2), 2-hidroxi-etilo (C_2), 1,2-difluoroetilo (C_2), n-propilo (C_3), *iso*-propilo (C_3), 3-carboxipropilo (C_3), ciclopropilo (C_3), 2-metil-ciclopropilo (C_3), n-butilo (C_4), *sec*-butilo (C_4), *iso*-butilo (C_4), *terc*-butilo (C_4), ciclobutilo (C_4), 2,3-dihidroxiciclobutilo (C_4), pentilo (C_5), ciclopentilo (C_5), hexilo (C_6) y ciclohexilo (C_6) y similares;
- ii) alqueno C_2 - C_{12} lineal, C_3 - C_{12} ramificado o C_3 - C_{12} cíclico, sustituido o no sustituido; por ejemplo, etenilo (C_2), 2-cloroetenilo (también 2-clorovinilo) (C_2), 3-propenilo (C_3), 1-propenilo (también 2-metiletenilo) (C_3), isopropenilo (también 2-metileten-2-ilo) (C_3), buten-4-ilo (C_4), 4-hidroxibuten-1-ilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentenilo (C_5), ciclopentadienilo (C_5), ciclohexenilo (C_6), 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo (C_9) y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo (C_9) y similares;
- iii) alquino C_2 - C_{12} lineal o C_3 - C_{12} ramificado, sustituido o no sustituido; por ejemplo, etinilo (C_2), prop-2-inilo (también propargilo) (C_3), propin-1-ilo (C_3), 2-metil-hex-4-in-1-ilo (C_7); 5-hidroxi-5-metilhex-3-inilo (C_7), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo (C_8), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inilo (C_9) y similares;
- iv) arilo C_6 o C_{10} sustituido o no sustituido; por ejemplo, fenilo (C_6), naftilen-1-ilo (C_{10}), naftilen-2-ilo (C_{10}), 4-fluorofenilo (C_6), 2-hidroxifenilo (C_6), 3-metilfenilo (C_6), 2-amino-4-fluorofenilo (C_6), 2-(N,N-dietilamino)fenilo (C_6), 2-cianofenilo (C_6), 2,6-di-*terc*-butilfenilo (C_6), 3-metoxifenilo (C_6), 8-hidroxinaftilen-2-ilo (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo (C_{10}) y 6-ciano-naftilen-1-ilo (C_{10}) y similares;
- v) heterocíclico C_1 - C_9 sustituido o no sustituido; por ejemplo, diazirinilo (C_1), aziridinilo (C_2), urazolilo (C_2), azetidínilo (C_3), pirazolidínilo (C_3), imidazolidínilo (C_3), oxazolidínilo (C_3), isoxazolinilo (C_3), isoxazolilo (C_3), tiazolidínilo (C_3), isotiazolilo (C_3), isotiazolinilo (C_3), oxatiazolidinonilo (C_3), oxazolidinonilo (C_3), hidantoinilo (C_3), tetrahidrofuranilo (C_4), pirrolidinilo (C_4), morfolinilo (C_4), piperazinilo (C_4), piperidinilo (C_4), dihidropirranilo (C_5), tetrahidropirranilo (C_5), piperidin-2-onilo (valerolactama) (C_5), y similares;
- vi) heteroarilo C_1 - C_{11} sustituido o no sustituido; por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazolilo (C_1), [1,2,3]triazolilo (C_2), [1,2,4]triazolilo (C_2), triazinilo (C_3), tiazolilo (C_3), 1H-imidazolilo (C_3), oxazolilo (C_3), furanilo (C_4), tiofenilo (C_4), pirimidinilo (C_4), piridinilo (C_5), y similares;
- vii) halógeno; por ejemplo, -F, -Cl, -Br, o -I;
- viii) $-[C(R^{23a})(R^{23b})]_xOR^{10}$;

R¹⁰ se selecciona de:

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

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

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

- a) -H;
 - b) -OR¹²;
- R¹² es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal;
- c) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;
 - 15 d) arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido;
 - e) heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido;
 - f) heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o
 - g) R^{11a} y R^{11b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
 - 20 por ejemplo, -NH₂, -CH₂NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHOH, -NH₂CH₃, -NH(CH₂CH₃), -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂NH(CH₂CH₃) y similares;

x) -[C(R^{23a})(R^{23b})_xC(O)R¹³;

R¹³ es:

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

xi) -[C(R^{23a})(R^{23b})_xOC(O)R¹⁶;

R¹⁶ es:

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

R^{17a} y R^{17b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{17a} y R^{17b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

5

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

R¹⁸ es:

a) -H; o

b) alquilo C₁-C₄ lineal, C₃-C₄ ramificado o C₃-C₄ cíclico, sustituido o no sustituido;

10

R¹⁹ es:

a) alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido;

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

15

R^{20a} y R^{20b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ lineal, C₃-C₁₂ ramificado o C₃-C₁₂ cíclico, sustituido o no sustituido; arilo C₆ o C₁₀ sustituido o no sustituido; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; o R^{20a} y R^{20b} se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 10 átomos de carbono y de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

por ejemplo, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y similares;

20

xiii) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{CN}$; por ejemplo; $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$;

xiv) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{NO}_2$; por ejemplo; $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$;

xv) $-\text{C}(\text{R}^{23\text{a}})(\text{R}^{23\text{b}})]_x\text{R}^{21}$; por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, o $-\text{CBr}_3$;

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

25

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

R²² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄ lineal o C₃-C₄ ramificado sustituido o no sustituido; arilo C₆, C₁₀ o C₁₄ sustituido o no sustituido; alquilarilo C₇-C₁₅; heterocíclico C₁-C₉ sustituido o no sustituido; o heteroarilo C₁-C₁₁ sustituido o no sustituido; por ejemplo, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, y $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

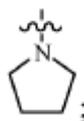
30

R^{23a} y R^{23b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; y

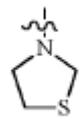
el índice x es un número entero de 0 a 5.

Una realización de un aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa en donde R¹ y R² se toman juntos para formar un anillo heterocíclico C₁-C₄ de 5 miembros sustituido o no sustituido o un anillo heteroarilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitativos incluyen un anillo seleccionado de:

i)

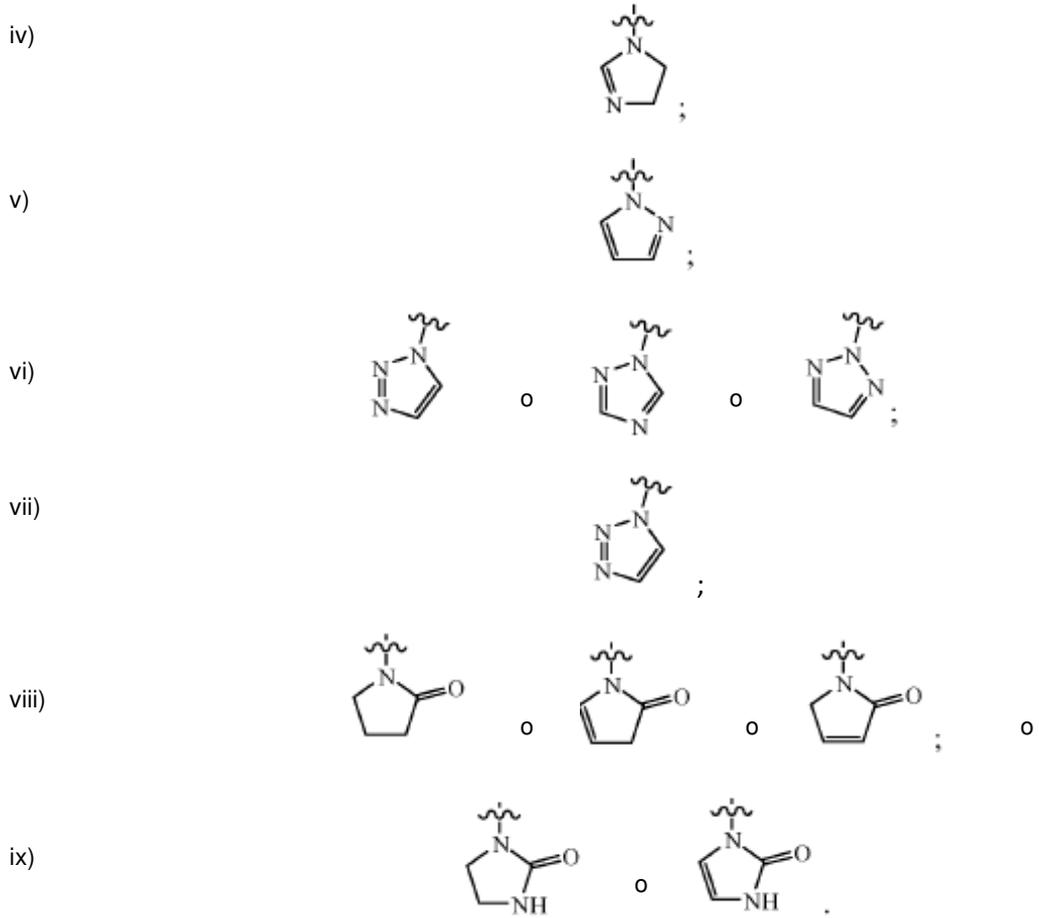


ii)

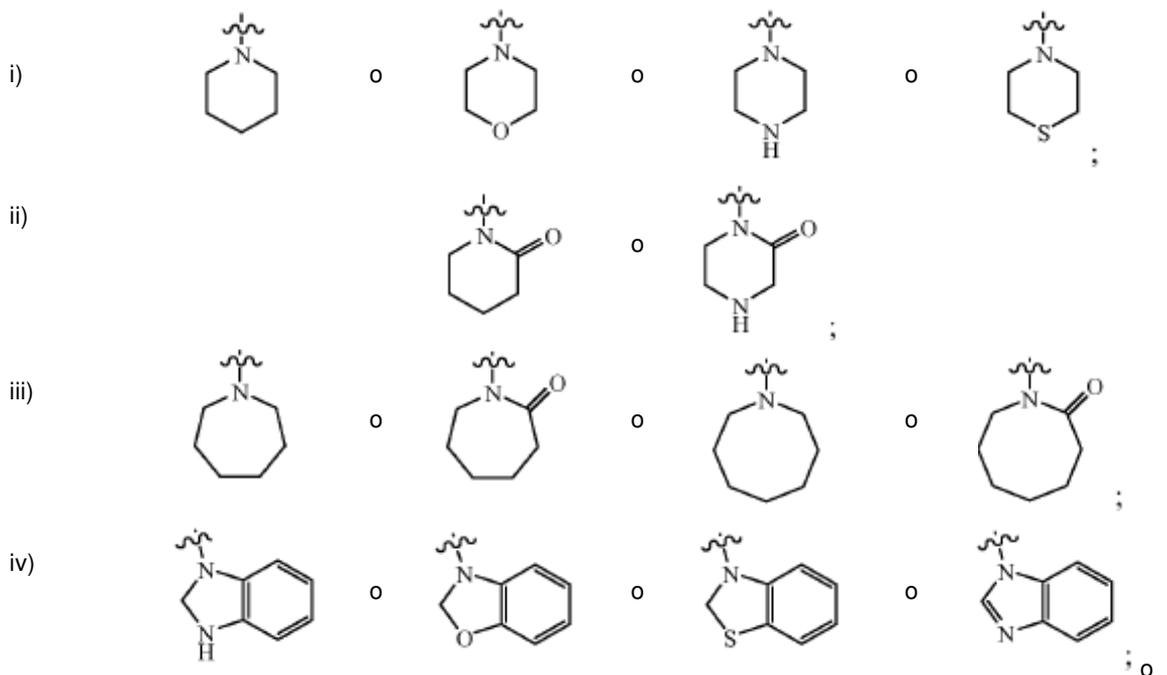


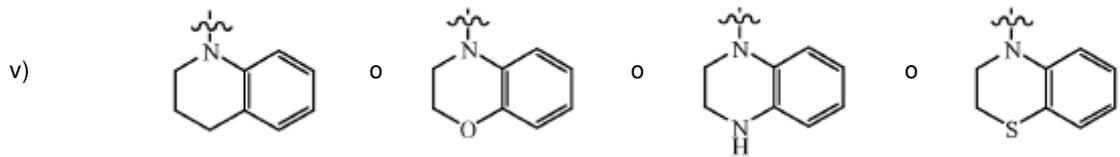
iii)



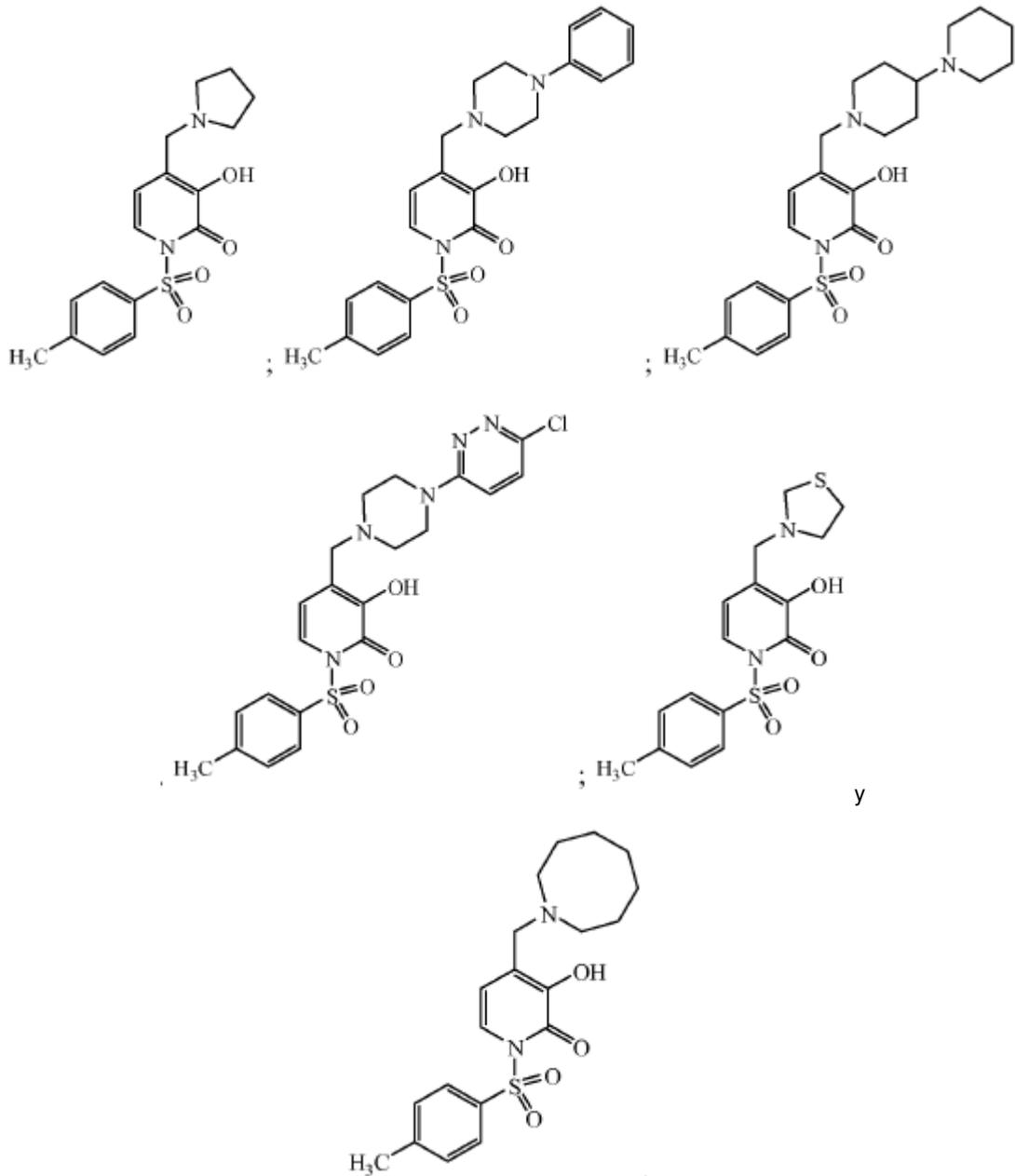


Otro aspecto de esta categoría se refiere a inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa en donde R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo heterocíclico C₄-C₁₁ sustituido o no sustituido o un anillo de heteroarilo C₄-C₁₁ sustituido o no sustituido, cuyos ejemplos no limitativos se seleccionan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



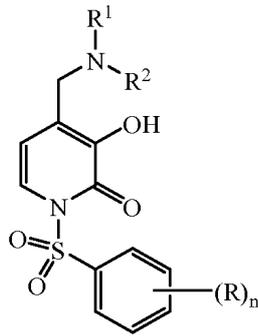


Ejemplos no limitativos de esta categoría incluyen compuestos que tienen la fórmula:



5

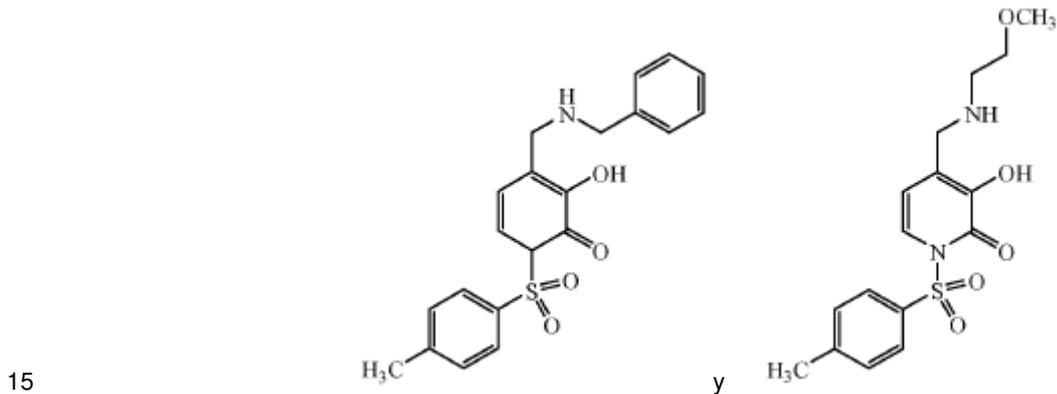
Una categoría adicional de los compuestos descritos tiene la fórmula:



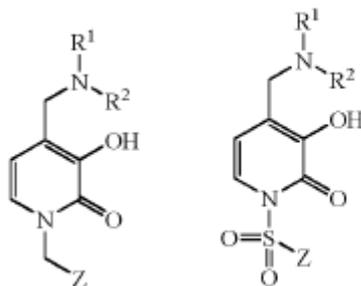
en donde R representa de 1 a 5 sustituciones opcionales para un átomo de hidrógeno del anillo fenilo, R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, en donde la unidad de alquilo puede estar sustituida con una o más unidades seleccionadas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

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

Ejemplos no limitativos de esta categoría incluyen:



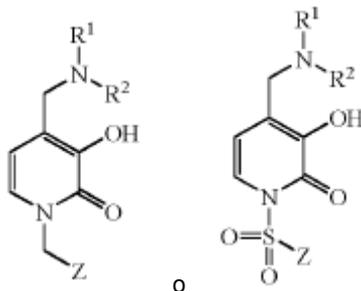
Todavía otra categoría adicional de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



o

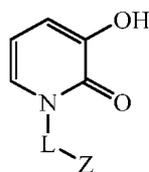
en donde R¹ y R² se toman conjuntamente para formar un anillo de piperazina sustituido o no sustituido, las sustituciones en el anillo son como se han definido para R²⁰⁰ anteriormente en la presente memoria.

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



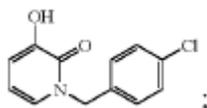
- 5 en donde R¹ y R² se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos en donde los anillos formados excluyen un anillo de piperazina.

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

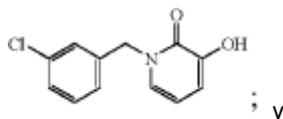


- 10 que pueden ser utilizadas para estimular la respuesta inmunitaria celular en un sujeto. Para estos compuestos, Z y L son los mismos que se han descrito anteriormente en la presente memoria. Ejemplos no limitativos de estos compuestos incluyen:

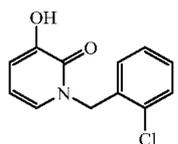
1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-piridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula:



- 15 1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-piridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula:



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



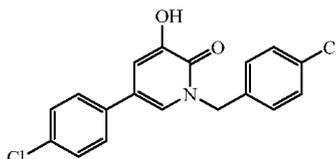
- 20 También se describen aquí las N-bencil sustituido o N-sulfonil sustituido-aril-5-sustituido-3-hidroxi-piridin-2-(1H)-onas que tienen la fórmula:



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

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

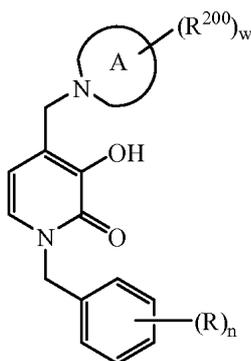
Un ejemplo no limitativo de compuestos según esta categoría incluye 1-(4-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona que tiene la fórmula:



- 10 Otros ejemplos no limitativos incluyen:

- 1-(2-clorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 15 1-(3-clorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-clorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 20 1-(2-fluorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 25 1-(4-fluorobencil)-5-(2-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-fluorobencil)-5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona
 1-(4-fluorobencil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona
 1-(2-clorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(2-clorobencil)-5-(3 fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 30 1-(2-clorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3 clorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3 clorobencil)-5-(3 fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(3 clorobencil)-5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(2-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 35 1-(4-clorobencil)-5-(3 fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona;
 1-(4-clorobencil)-5-(3 fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona

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



- en donde A es un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos, R²⁰⁰ representa de 0 a 40 sustituciones para el hidrógeno, R representa de 1 a 5 sustituciones para el hidrógeno como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y el índice n es de 1 a 5.
- 20 La Tabla I proporciona ejemplos representativos de compuestos según esta categoría.

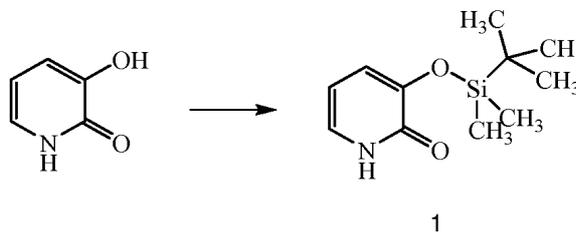
TABLA I

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

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

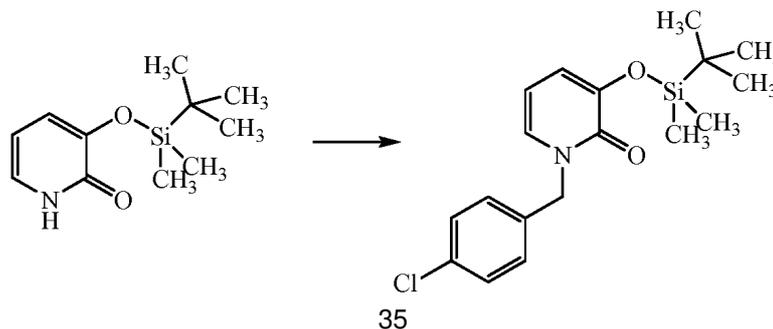
Los compuestos descritos de esta categoría se pueden preparar por el procedimiento indicado aquí a continuación en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1.

Esquema I



5

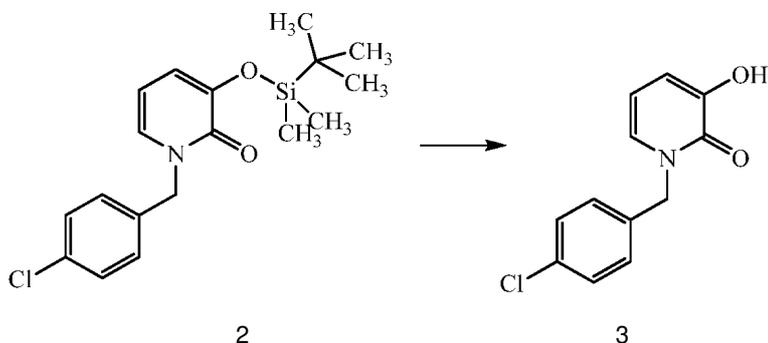
Reactivos y condiciones: (a) TBDMSCl, imidazol, DMF: temperatura ambiente, 30 min.



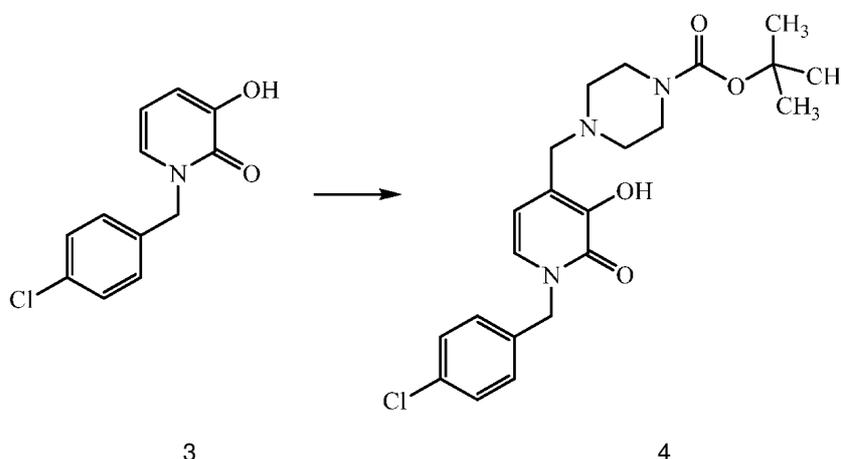
1

2

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



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



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

10 EJEMPLO 1

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

Preparación de 3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)-1H-piridin-2-ona (1): Se suspendieron 3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (15 g, 135 mmol) e imidazol (23 g, 338 mmol) en dimetilformamida (200 mL) en atmósfera inerte. Se añade una solución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (20,5 g, 136 mmol) en dimetilformamida (200 mL) gota a gota a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se dejó la reacción en agitación durante la noche. La solución resultante se vertió entonces sobre agua (300 mL) y se extrajo la mezcla con *tert*-butil metil éter (3 x 500 mL). La capa orgánica reunida se lavó con agua (300 mL), salmuera (300 mL) y después se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto bruto se cristalizó en heptano para dar 16,3 g (53 % de rendimiento) del producto deseado. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,98 (1H, m); 6,91 (1H, dd, J = 1, Hz, J = 6,8 Hz); 6,81 (1H, dd, J = 1,8 Hz, J = 7,2 Hz); 6,02-6,007 (1H, m); 0,90 (9H, s), y 0,17 (6H, s).

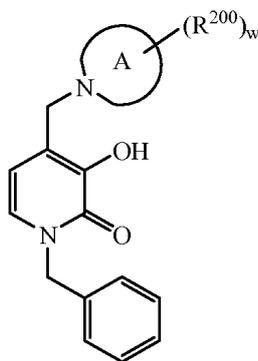
Preparación de 3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)-1-(3-clorobencil)-1H-piridin-2-ona (2): A 0 °C en una atmósfera inerte, se añadió una solución de cloruro de 4-clorobencilo (4,44 mmol) en THF (10 mL) gota a gota a una solución de 3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)-1H-piridin-2-ona, 1, (1 g, 4,44 mmol)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

Preparación de 1-(4-clorobencil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (3): A una solución de 3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)-1-(3-clorobencil)-1H-piridin-2-ona, 2, (2,36 g, 10 mmol) en EtOAc (25 mL) se añade HCl 5 M (25 mL) con agitación vigorosa a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó por TLC hasta desaparición del material de partida y se completó en 30 minutos. La capa orgánica se decantó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL).

Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto bruto se recrystalizó en diclorometano. El rendimiento fue casi cuantitativo. $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5,12 (2H, s); 6,13 (1 H, t, $J = 7,04$); 6,71 (1H, dd, $J = 7,04, 1,59$); 7,23-7,28 (2H, m); 7,36-7,43 (2H, m); 9,10 (1H, br. s).

- 5 Preparación de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4): Se disolvieron piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (97,6 mmol), formaldehído (8 mL de una solución al 37 %, 97,6 mmol) y ácido acético (8 mL) en etanol (350 mL) y se agitó la solución durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il (3, (48,8 mmol) en etanol (350 mL) gota a gota durante 30 minutos. Después de 3 días de agitación, se añadió formaldehído (3 mL) y se calentó la reacción a 50 °C tras lo cual se concentró la solución de reacción a presión reducida hasta aproximadamente 500 mL. El producto deseado se obtiene por cristalización en etanol. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,46 (s, 9H); 2,38-2,57 (m, 4H); 3,40-3,49 (m, 4H); 3,51 (s, 2H); 5,13 (s, 2H); 6,13 (d, $J = 7,16$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 7,16$ Hz, 1H); 7,20-7,41 (m, 4H); 8,33-8,85 (m, 1H). Los datos biológicos descritos se refieren a A41.
- 10

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



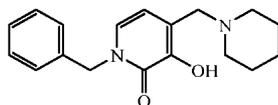
- 15 en donde A es un anillo heterocíclico o de heteroarilo sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos, y R^{200} representa de 0 a 40 sustituciones de hidrógeno. La Tabla II proporciona ejemplos representativos de compuestos según esta categoría.

TABLA II

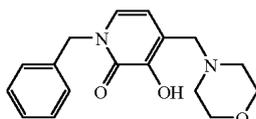
Nº	Anillo A
B1	pirrolidin-1-ilo
B2	3-hidroxipirrolidin-1-ilo
B3	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo
B4	2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo
B5	2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo
B6	tiazolidin-3-ilo
B7	1H-imidazol-1-ilo
B8	piperidin-1-ilo
B9	4-bencilpiperidin-1-ilo
B10	1,4'-bipiperidinil-1'-ilo
B11	piperazin-1-ilo
B12	4-bencilpiperazin-1-ilo
B13	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetilo
B14	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilo
B15	1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo
B16	morfolin-4-ilo
B17	tiomorfolin-4-ilo
B18	azepan-1-ilo
B19	azocan-1-ilo
B20	3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo

ES 2 782 999 T3

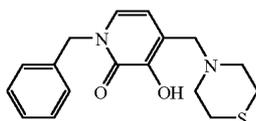
Los compuestos según la Categoría II se pueden preparar según el procedimiento indicado en el Esquema I y descrito en el Ejemplo 1. Los siguientes son ejemplos adicionales de inhibidores según la Categoría II.



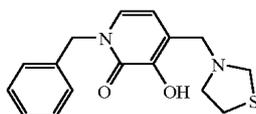
- 5 1-Bencil-3-hidroxi-4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1,81 (m, 6H), 3,07 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, CD_3OD) δ 85,5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21,3, 22,7, 51,8, 52,5, 53,1, 106,4,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



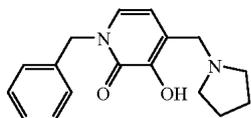
- 10 1-Bencil-3-hidroxi-4-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,25 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO) δ 88,5; ^{13}C NMR (300 MHz, DMSO) δ 51,6, 51,8, 53,4, 63,5, 107,9, 119,1, 127,8, 128,0,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



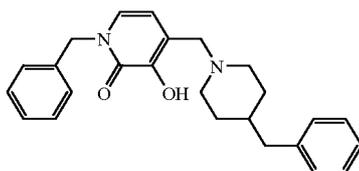
- 15 1-Bencil-3-hidroxi-4-(tiomorfolin-4-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,92 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 9,97 (s, 1H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO) δ 88,4; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 24,3, 51,9, 53,4, 53,7, 107,9, 110,9, 127,8, 128,0, 128,2, 128,8, 137,2, 147,6, 157,6; ES MS (M+1) 317,14; HRMS Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 316,42. Encontrado: (M+1) 317,13.



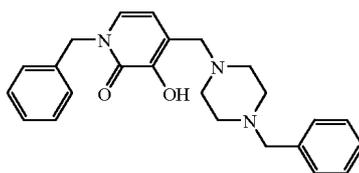
- 20 1-Bencil-3-hidroxi-4-(tiazolidin-3-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,09 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 10,48 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO) δ 87,9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 28,3, 48,3, 50,1, 56,3, 57,0, 107,4, 122,1, 127,8, 128,2, 128,8, 137,4, 146,3, 157,6; ES MS (M+1) 303,08; Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}$, C, 51,92; H, 4,60; N, 6,73; S, 7,70. Encontrado: C, 51,67; H, 4,48; N, 6,69; S, 7,65.



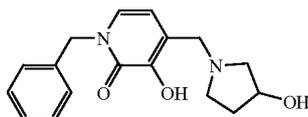
- 25 1-Bencil-3-hidroxi-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,96 (s, 4H), 3,16 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 22,8, 50,9, 51,8, 53,7, 107,3, 118,0, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 146,7, 157,6; ES MS (M+1) 285,13; Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, C, 57,28; H, 5,31; N, 7,03. Encontrado: C, 57,10; H, 5,11; N, 7,02.



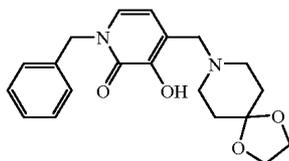
- 30 1-Bencil-3-hidroxi-4-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (DMSO) δ 1,43 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,35 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,8; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 389,21; HRMS Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, 388,50. Encontrado (M+1) 389,22.



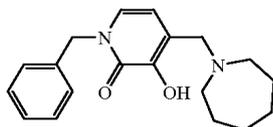
5 1-Bencil-3-hidroxi-4-(4-bencilpiperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,11 (s ancho, 4H), 3,81 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,46 (m, 5H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,2; ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 390,21; HRMS Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 389,49. Encontrado (M+1) 390,21.



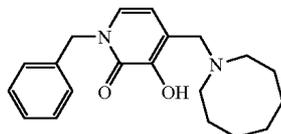
10 1-Bencil-3-hidroxi-4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,90 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,47 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89,0; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 51,8, 52,6, 61,3, 68,6, 107,4, 117,9, 128,0, 128,2, 128,9, 137,3, 146,7, 157,6; ES MS (M+1) 301,13; HRMS Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, 300,35. Encontrado: (M +1) 301,15.



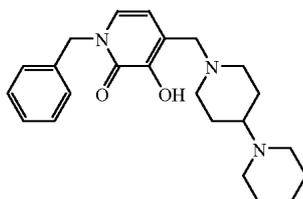
15 1-Bencil-3-hidroxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,90 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,93 (s, 4H), 4,19 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 10,01 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 31,7, 50,7, 51,9, 52,5, 64,5, 101,1, 108,0, 116,5, 127,8, 128,0, 128,3, 128,9, 137,3, 147,5 157,6; ES MS (M+1) 357,19; HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 356,42. Encontrado (M+1) 357,18.



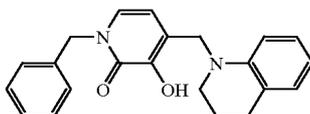
20 1-Bencil-3-hidroxi-4-azepan-1-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,61 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 22,8, 26,4, 51,8, 53,4, 54,4, 107,6, 117,2, 127,9, 128,0, 18,2, 128,9, 137,3, 147,2, 157,6; ES MS (M+1) 313,18; HRMS calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$, 312,41. Encontrado (M+1) 313,19.



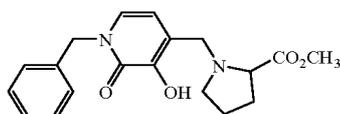
25 1-Bencil-3-hidroxi-4-(azocan-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (m, 10H), 3,18 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 327,2; HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326,43. Encontrado (M+1) 327,20.



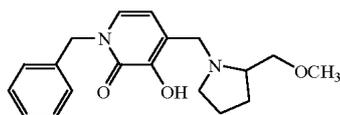
1-Bencil-3-hidroxi-(1,4'-bipiperidinil-1'-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,43-1,98 (m, 10H), 2,21 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 3,43 (m, 3H), 4,12 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 9,85 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,7; ^{13}C NMR (75 MHz,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



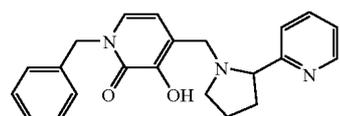
1-Bencil-3-hidroxi-4-[(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,13 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,23-7,41 (m, 10H), 10,15 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 25,4; 49,3, 51,8, 52,7, 52,9, 107,6, 111,6, 116,8, 126,9, 127,0, 127,9, 128,0, 128,1, 128,2, 128,8, 128,9, 131,7, 137,3, 147,3, 157,6; ES MS (M+1) 347,40; HRMS Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 346,42. Encontrado (M+1) 347,17.



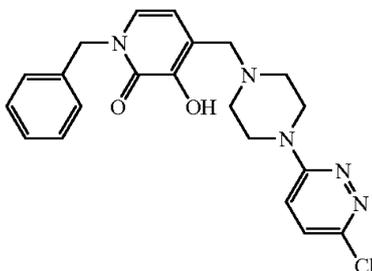
1-[(1-Bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metil]pirrolidin-2-carboxilato de metilo: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,01 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,30 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,27 (d, 6,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,3; ^{13}C NMR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



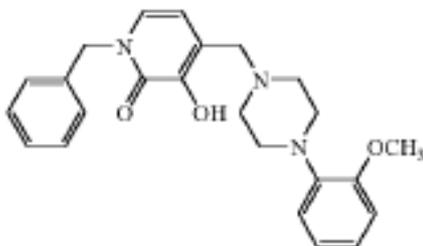
1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,71 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H),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



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

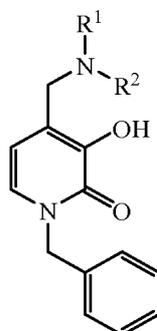


1-Bencil-3-hidroxi-4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,18 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,48 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 11,5 (s ancho, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 42,1, 50,3, 51,9, 52,5, 108,2, 116,2; 118,0, 128,0, 128,2, 128,9, 129,8, 137,3, 147,4, 157,6, 158,8; ES MS (M+1) 476,09. HRMS Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 411,88. Encontrado (M+1) 412,76.



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

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



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

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

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

TABLA III

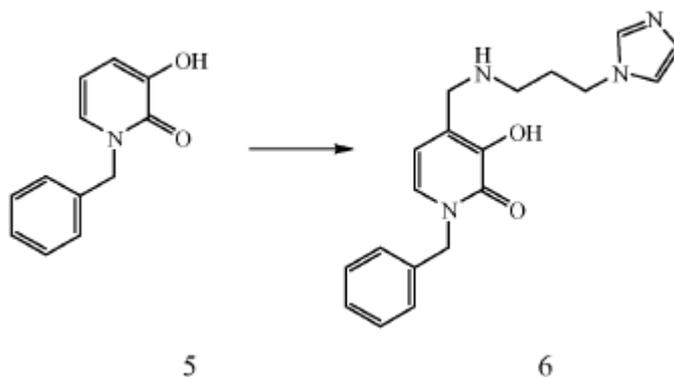
Nº	R ¹	R ²
C1	bencilo	hidrógeno
C2	4-metoxibencilo	hidrógeno
C3	4-fluorobencilo	hidrógeno
C4	4-clorobencilo	hidrógeno
C5	4-metilbencilo	hidrógeno
C6	2-(piridin-2-il)etilo	hidrógeno
C7	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	hidrógeno

ES 2 782 999 T3

Nº	R ¹	R ²
C8	tetrahidrofuran-2-ilmetilo	hidrógeno
C9	2-metoxietilo	hidrógeno
C10	1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo	hidrógeno
C11	piridin-4-ilmetilo	hidrógeno
C12	furan-2-ilmetilo	hidrógeno
C13	2-(metiltio)etilo	hidrógeno
C14	1-feniletilo	hidrógeno
C15	3-imidazol-1-ilpropilo	hidrógeno
C16	cicloheptilo	hidrógeno
C17	4-metilciclohexilo	hidrógeno
C18	1-bencilpiperidin-4-ilo	hidrógeno
C19	azepan-2-on-3-ilo	hidrógeno
C20	1-bencilpirrolidin-3-ilo	hidrógeno
C21	bencilo	metilo
C22	4-metoxibencilo	metilo
C23	4-fluorobencilo	metilo
C24	4-clorobencilo	metilo
C25	4-metilbencilo	metilo
C26	2-(piridin-2-il)etilo	metilo
C27	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	metilo
C28	tetrahidrofuran-2-ilmetilo	metilo
C29	2-metoxietilo	metilo
C30	1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo	metilo
C31	piridin-4-ilmetilo	metilo
C32	furan-2-ilmetilo	metilo
C33	2-(metiltio)etilo	metilo
C34	1-feniletilo	metilo
C35	3-(1H-imidazol-1-il)propilo	metilo
C36	cicloheptilo	metilo
C37	4-metilciclohexilo	metilo
C38	1-bencilpiperidin-4-ilo	metilo
C39	azepan-2-on-3-ilo	metilo
C40	1-bencilpirrolidin-3-ilo	metilo

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

Esquema II



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

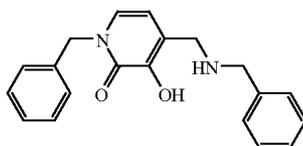
EJEMPLO 2

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

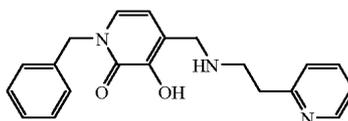
- 5 Se puede preparar la N-bencil-3-hidroxi-4-[[3-(1-H-imidazol-1-il)propilamino]metil]-piridin-2(1H)-ona (6) según el Ejemplo 1 reemplazando el cloruro de (4-cloro)bencilo por el bromuro de bencilo o cloruro de bencilo en la etapa (b).

1-Bencil-3-hidroxi-4-[[3-(1-H-imidazol-1-il)propilamino]metil]piridin-2(1H)-ona (6): Se combinan N-bencil-3-hidroxi-4-[[3-(1-H-imidazol-1-il)propilamino]metil]piridin-2(1H)-ona (5) (250 mg, 1,23 mmol) y formaldehído (200 mg, 273 equivalentes) en etanol acuoso (10 mL) y se agitan durante 30 minutos. Se añade entonces 3-(1-H-imidazol-1-il)propan-1-amina (340 mg, 2,7 mmol) y se agita la reacción durante 12 horas. Se elimina el disolvente por evaporación y se disuelve el residuo en metanol (2 mL) y se purifica por HPLC preparatoria eluyendo con agua/acetonitrilo para obtener el producto deseado como la sal trifluoroacetato. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,19 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,30 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 5,17 (s, 2H), 6,30 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 6H), 7,26 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,11 (s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,5; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 26,5, 44,0, 46,0, 51,8, 106,8, 118,7, 120,5, 122,2, 127,9, 128,2, 128,9, 135,8, 137,4, 146,0, 158,2; ES MS (M+1) 339,05; HRMS Calculado para C₁₉H₂₂N₄O₂, 338,44. Encontrado (M+1) 339,18.

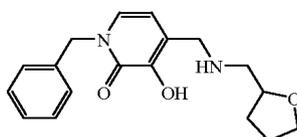
Los siguientes son ejemplos adicionales no limitativos de este aspecto de los inhibidores de HIF-1α proil-hidroxilasa descritos.



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

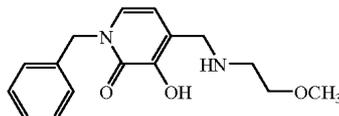


- 25 1-Bencil-3-hidroxi-4-[[2-(piridin-2-il)etilamino]metil]-piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,26 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 5,17 (s, 2H); 6,34 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,86 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,84 (m, 2H), 9,32 (s ancho, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,6; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 31,5, 44,1, 46,3, 51,8, 106,9, 114,8, 127,1, 128,1, 128,8, 137,4, 143,8, 146,1, 155,3, 157,5, 158,4; ES MS (M+1) 336,18; HRMS calculado para C₂₀H₂₁N₃O₂, 335,40. Encontrado: 336,16.



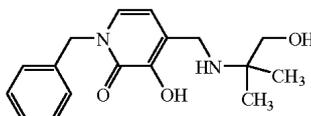
30

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



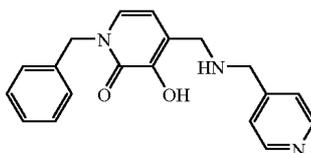
5

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



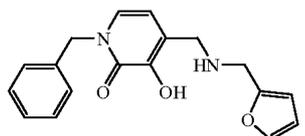
10

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



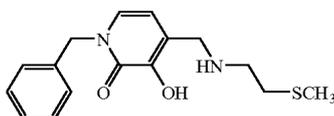
15

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



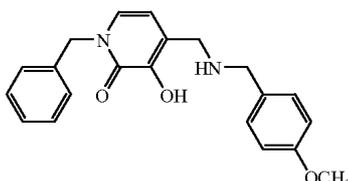
20

1-Bencil-3-hidroxi-4-[[furan-2-ilmetil]amino]metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4,00 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,80 (m, 1H), 9,27 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 323,15; HRMS Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$, 310,35. Encontrado (M+1)

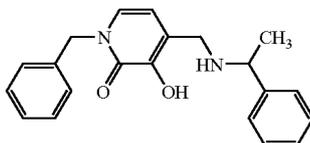


25

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

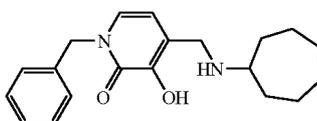


1-Bencil-3-hidroxi-4-[(4-metoxibencilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3,70 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H), 7,34 (m, 6H); ^9F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89,0; ES MS (M+1) 351,10; HRMS Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$,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



5

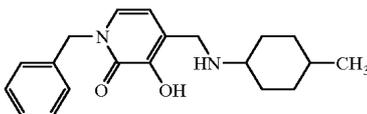
1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,71-3,93 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 19,6, 42,5, 51,7, 58,0, 106,8,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



10

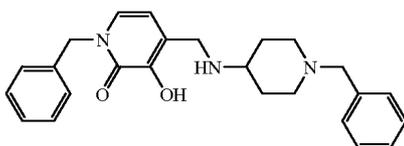
1-Bencil-3-hidroxi-4-(cicloheptilaminometil)piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,55 (m, 10H), 2,03 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 3,99 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,35 (m, 6H), 8,65 (s ancho, 2H), 9,98 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 23,0, 27,2, 30,4, 41,6, 51,7, 58,9, 107,0, 111,7, 127,9, 128,0, 128,2, 128,8, 137,4, 146,0, 157,5; ES MS (M+1) 327,13; HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, 326,43. Encontrado (M+1) 327,20.

15



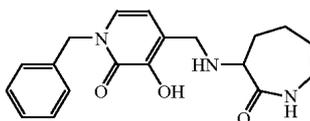
1-Bencil-3-hidroxi-4-[(4-metilciclohexilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,38 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,05 (s ancho, 2H), 9,98 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO)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

20



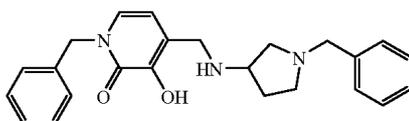
1-Bencil-3-hidroxi-4-[(1-bencilpiperidin-4-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,77 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 3,46 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 0,29 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,30 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,49 (s, 5H), 9,12 (s ancho, 1H), 10,05 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,8; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27,1, 43,4, 51,8, 52,1, 54,2, 54,7, 57,6, 106,9, 118,5, 128,0, 128,1, 128,8, 129,3, 129,8, 130,7, 131,3, 137,3, 146,2, 157,4; ES MS (M+1) 404,56; HRMS Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$, 403,52. Encontrado (M+1) 404,23.

25

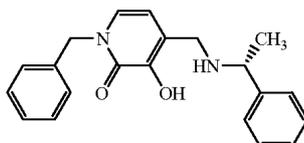


3- [(1-Bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilamino]azepan-2-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,25 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (m, 6H), 8,31 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 9,07 (s ancho, 2H), 9,90 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,4; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27,0, 27,2, 28,4, 43,4, 51,7, 59,3, 107,1, 118,9, 127,8, 127,9, 128,1, 128,9, 137,4, 146,0, 157,5, 166,3; ES MS (M+1) 342,01; HRMS Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, 341,40. Encontrado (M+1) 342,18.

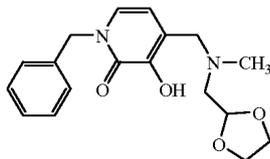
30



5 1-Bencil-3-hidroxi-4-1(1-bencilpirrolidin-3-ilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,22 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,30-7,52 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27,1, 43,4, 51,8, 52,1, 54,2, 54,7, 57,5, 106,9, 118,5, 128,0, 128,8, 129,3, 129,8, 130,7, 131,3, 137,3, 146,2, 157,5; ES MS (M+1) 390,14; HRMS Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 389,49. Encontrado (M+1) 390,21.

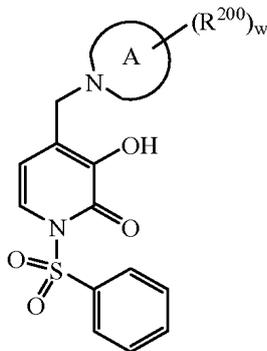


10 (R)-1-Bencil-3-hidroxi-4-1(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,58 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 3,74 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89,4; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 19,6, 42,6, 51,7, 58,0, 106,9, 18,7, 128,0, 128,1, 128,8, 129,3, 129,4, 137,2, 137,4, 145,9, 157,5; ES MS (M+1) 335,13; Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 334,41. Encontrado (M+1) 335,31.



15 1-Bencil-3-hidroxi-4-1(1,3,1-dioxolan-2-ilmetilmetilamino)metil]piridin-2(1H)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,81 (s, 3H), 3,35 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 5,17 (s, 2H); 5,27 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 331,18; HRMS Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 330,38. Encontrado (M+1) 331,16.

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



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

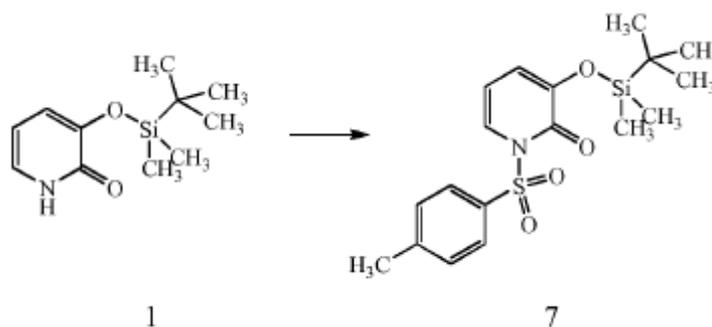
TABLA IV

Nº	Anillo A
D1	pirrolidin-1-ilo
D2	3-hidroxipirrolidin-1-ilo
D3	2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-ilo
D4	2-metilcarboxipirrolidin-1-ilo
D5	2-(metoximetil)pirrolidin-1-ilo
D6	tiazolidin-3-ilo
D7	1H-imidazol-1-ilo

Nº	Anillo A
D8	piperidin-1-ilo
D9	4-bencilpiperidin-1-ilo
D10	1,4'-bipiperidinil-1'-ilo
D11	piperazin-1-ilo
D12	4-bencilpiperazin-1-ilo
D13	4-(2-metoxifenil)piperazin-1-ilmetilo
D14	4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilo
D15	1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-ilo
D16	morfolin-4-ilo
D17	tiomorfolin-4-ilo
D18	azepan-1-ilo
D19	azocan-1-ilo
D20	3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo

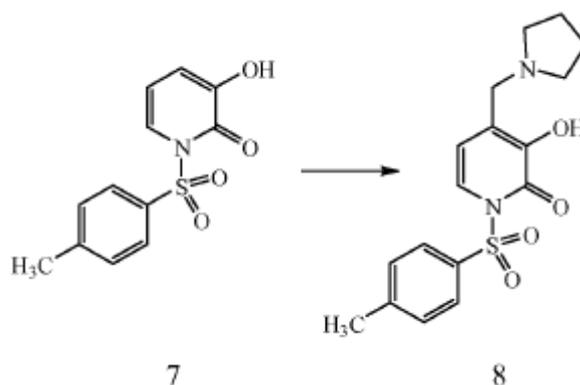
Los compuestos descritos de esta categoría se pueden preparar por el procedimiento indicado a continuación en el Esquema III y descrito en el Ejemplo 3.

Esquema III



5

Reactivos y condiciones: (a) (i) n-BuLi, TsCl, THF; -78 °C a temperatura ambiente, 1 h; (ii) HCl, MeOH; temperatura ambiente, 1 h.



Reactivos y condiciones: (b) pirrolidina, HCHO, H₂O/EtOH;; temperatura ambiente, 12 h.

10 EJEMPLO 3

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

1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (7): A una solución en agitación de 3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]piridin-2(1H)-ona (1) (4,66 g, 20,7 mmol) en THF seco (150 mL), mantenida a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno seco se añade n-butil litio (solución 1,6 M en hexano, 21,0 mmol). Después de 20 minutos,

se añade cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (3,95 g, 20,7 mmol) como una solución en THF. Se deja calentar la solución a temperatura ambiente durante una hora, se añade agua (10 mL) y el contenido del recipiente de reacción se extrae con EtOAc (3x), se lava con salmuera (1x), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El residuo se recoge en etanol (10 mL) y se trata con HCl concentrado (2 mL). La mezcla se deja en agitación durante 1 hora y el disolvente se elimina a presión reducida para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 6,14 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,65 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 6,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

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

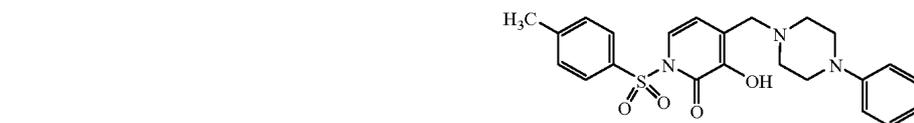
Los siguientes son ejemplos adicionales no limitativos de inhibidores de prolil-hidroxilasa según esta categoría.



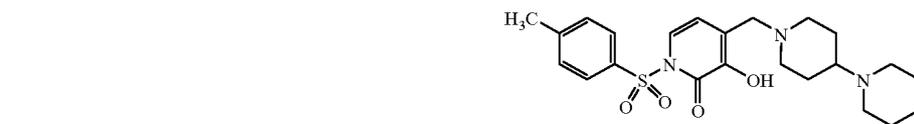
1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-tiazolidin-3-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,6 MHz, 2H), 3,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H),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



1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,59 (m, 10H), 2,44 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,7; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 21,9, 23,7, 24,6, 25,8, 50,3, 51,6, 108,7, 118,9, 120,8, 129,8, 130,1, 133,1, 146,9, 148,2, 156,1; ES MS (M+1) 391,18; HRMS Calculado para C₂₀H₂₆N₂O₄S, 390,18. Encontrado (M+1) 391,23.



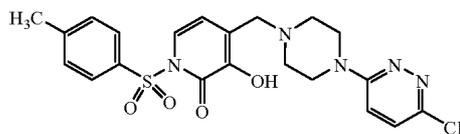
1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 3,13 (m, 8H), 3,43 (s, 2H), 6,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 42,6, 45,6, 46,2, 50,8, 51,9, 109,6, 116,4, 116,8, 117,7, 120,6, 121,1, 129,5, 129,6, 129,8, 130,1, 133,2, 146,8, 149,5, 156,1; ES MS (M+1) 440,15; HRMS Calculado para C₂₃H₂₅N₃O₅S, 439,53. Encontrado (M+1) 440,16.



1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[1,4']bipiperidinil-1-ilmetilpiridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1,43 (m, 1h), 1,67 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,94 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,54 (m, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,73 (d, 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,7; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21,4, 22,9, 23,6, 48,4, 49,5, 59,4, 109,3, 114,8, 117,6, 120,5, 122,7,

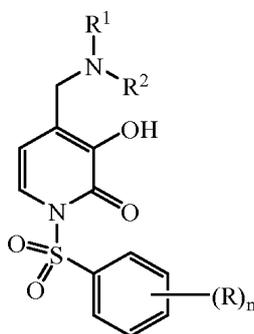
40

129,7, 130,1, 133,1, 146,9, 148,6, 156,2; ES MS (M+1) 446,19; HRMS Calculado para C₂₃H₃₁N₃O₄S, 445,58. Encontrado (M+1) 446,21.



- 5 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-444-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilmetil]piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,44 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,98 (m, 2H), 11,3 (s ancho, 1H), ES MS (M+1) 476,92. HRMS Calculado para C₂₁H₂₅ClN₅O₄S, 475,95. Encontrado (M+1) 476,11.

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



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

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

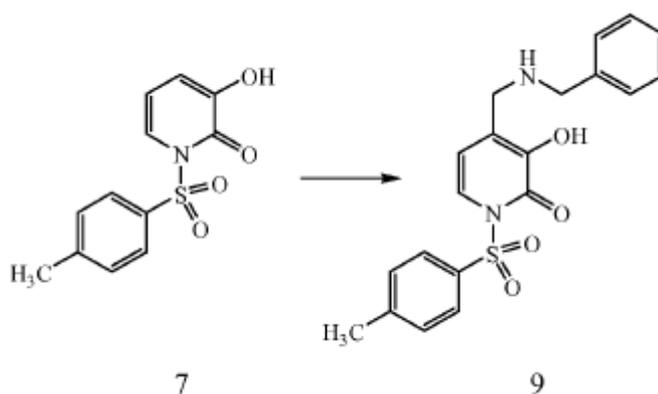
TABLA V

Nº	R	R ¹	R ²
E1	4-metilo	bencilo	hidrógeno
E2	4-metilo	4-metoxibencilo	hidrógeno
E3	4-metilo	4-fluorobencilo	hidrógeno
E4	4-metilo	4-clorobencilo	hidrógeno
E5	4-metilo	4-metilbencilo	hidrógeno
E6	4-metilo	2-(piridin-2-il)etilo	hidrógeno
E7	4-metilo	[1,3]dioxolan-2-ilmetilo	hidrógeno
E8	4-metilo	tetrahidrofuran-2-ilmetilo	hidrógeno
E9	4-metilo	2-metoxietilo	hidrógeno

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

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

Esquema IV



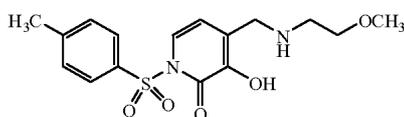
Reactivos y condiciones: (a) bromuro de bencilo, HCHO, H₂O/EtOH; temperatura ambiente, 12 h.

EJEMPLO 4

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

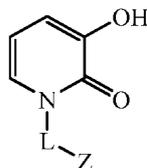
5 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-(bencilaminometilpiridin-2(1H)-ona (9): Se combinan 1-(4'-metilbencenosulfonil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona (7) (250 mg, 0,94 mmol) y formaldehído (200 mg, 2,07 mmol) en etanol acuoso (10 mL) y se agitan durante 30 minutos. A continuación, se añade bencilamina (229 mg, 2,07 mmol) y se agita la reacción durante 12 horas. Se elimina el disolvente por evaporación y se disuelve el residuo en metanol (5 mL) y se purifica por HPLC preparatoria eluyendo con agua/acetonitrilo para obtener el producto deseado como la sal trifluoroacetato. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,44 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz), 7,40 (m, 7H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,71 (s ancho, 2H), 10,44 (s ancho, 1H); ES MS (M+1) 396,67; HRMS Calculado para C₂₀H₂₀N₂O₄S, 384,45. Encontrado (M+1) 385,12.

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



15 1-(4'-Metilbencenosulfonil)-3-hidroxi-4-[(2-metoxietilamino)metil]-piridin-2(1H)-ona: ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2,43 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,56 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88,6; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21,5, 43,8, 46,2, 46,5, 58,5, 67,2, 106,7, 119,2, 120,2, 123,9, 128,4, 129,7, 130,1, 133,1, 146,8, 147,0, 156,0; ES MS (M+1) 353,12. HRMS Calculado para C₁₆H₂₀N₂O₅S, 352,41. Encontrado (M+1) 353,11.

La Categoría VI de inhibidores de HIF-1α prolil-hidroxilasa se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



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

TABLA VI

Nº	L	Z
F1	CH ₂	2-clorofenilo
F2	CH ₂	3-clorofenilo
F3	CH ₂	4-clorofenilo
F4	CH ₂	2-fluorofenilo
F5	CH ₂	3-fluorofenilo
F6	CH ₂	4-fluorofenilo
F7	CH ₂	2,3-diclorofenilo
F8	CH ₂	2,4-diclorofenilo
F9	CH ₂	2,5-diclorofenilo
F10	CH ₂	2,6-diclorofenilo
F11	CH ₂	3,4-diclorofenilo
F12	CH ₂	3,5-diclorofenilo
F13	CH ₂	2,3-difluorofenilo
F14	CH ₂	2,4-difluorofenilo
F15	CH ₂	2,5-difluorofenilo
F16	CH ₂	2,6-difluorofenilo
F17	CH ₂	3,4-difluorofenilo

Nº	L	Z
F18	CH ₂	3,5-difluorofenilo
F19	CH ₂	2-cianofenilo
F20	CH ₂	3-cianofenilo
F21	CH ₂	4-cianofenilo
F22	SO ₂	2-clorofenilo
F23	SO ₂	3-clorofenilo
F24	SO ₂	4-clorofenilo
F25	SO ₂	2-fluorofenilo
F26	SO ₂	3-fluorofenilo
F27	SO ₂	4-fluorofenilo
F28	SO ₂	2,3-diclorofenilo
F29	SO ₂	2,4-diclorofenilo
F30	SO ₂	2,5-diclorofenilo
F31	SO ₂	2,6-diclorofenilo
F32	SO ₂	3,4-diclorofenilo
F33	SO ₂	3,5-diclorofenilo
F34	SO ₂	2,3-difluorofenilo
F35	SO ₂	2,4-difluorofenilo
F36	SO ₂	2,5-difluorofenilo
F37	SO ₂	2,6-difluorofenilo
F38	SO ₂	3,4-difluorofenilo
F39	SO ₂	3,5-difluorofenilo
F40	SO ₂	2-cianofenilo
F41	SO ₂	3-cianofenilo
F42	SO ₂	4-cianofenilo

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

Sales farmacéuticamente aceptables

- 5 Los compuestos descritos útiles para tratar la colitis y otras enfermedades síndromes inflamatorios del intestino pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar por el formulador para proporcionar una forma del inhibidor descrito que sea más compatible con la administración prevista del inhibidor a un sujeto o para compatibilidad de la formulación.

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

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

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

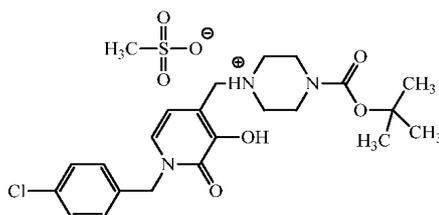
La Tabla VII que sigue proporciona ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de {[1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo formadas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Inicio

TABLA VII

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

* determinado por análisis por HPLC

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



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

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

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

* Determinado por análisis por HPLC

- 25 Los siguientes son ejemplos no limitativos de otros ácidos que se pueden utilizar para formar sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores descritos: acetato, citrato, maleato, succinato, lactato, glicolato, tartrato, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formiato, propionato, butirato, piruvato, oxalato, malonato, fumarato y similares.

- 30 La inflamación aguda y crónica del intestino es causada por una serie de enfermedades. Típicamente, las células epiteliales de la superficie del tejido mucoso tienen un estado inducido de hipoxia debido a la presencia de inflamación. La respuesta del cuerpo a esta condición hipóxica es aumentar la presencia del factor 1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1α) que impulsa la expresión de genes diana de HIF-1 aguas abajo, entre otros, la eritropoyetina. Por tanto, HIF-1α es un mediador importante en la respuesta del cuerpo a la inflamación. La concentración celular de HIF-1α está regulada por enzimas proil-hidroxilasas que sirven para desestabilizar el HIF-1α durante los períodos de normoxia, lo que da como resultado la destrucción de esta proteína.

- 35 La inhibición de HIF-1α proil-hidroxilasa conduce así a una mayor estabilización de HIF-1α que da como resultado una regulación por incremento de HIF-1 que lleva a un aumento de la correspondiente respuesta a la inflamación. En sujetos que padecen una o más enfermedades epiteliales inflamatorias, el tratamiento con uno o más inhibidores

eficaces de HIF-1 α proil-hidroxilasa puede aumentar el nivel de respuesta inflamatoria celular del cuerpo. Además, durante los períodos de baja inflamación en el caso de enfermedades crónicas, los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa pueden aumentar la cantidad de curación de las células epiteliales por encima de la que el cuerpo proporcionaría normalmente. Por ello, la administración de uno o más inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa a un sujeto que padece una enfermedad inflamatoria tal como la enfermedad de Crohn, o alternativamente a un sujeto diagnosticado con una enfermedad inflamatoria, proporciona un método para curar, controlar, mediar, reducir o afectar de otra manera la gravedad de la enfermedad.

Métodos

Se describen en la presente memoria métodos para tratar a un sujeto que tiene o sufre una o más enfermedades o afecciones que afectan el tejido epitelial intestinal. En un aspecto, se describe en la presente memoria un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos no limitativos de enfermedades inflamatorias intestinales incluyen la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de derivación, síndrome de Behçet y colitis indeterminada. Por ello, se describen los siguientes métodos. Los métodos descritos se refieren también a métodos para tratar a un sujeto que es diagnosticado con una o más de las siguientes afecciones, síndromes, dolencias, patologías, padecimientos, enfermedades y similares.

Un método para tratar la enfermedad de Crohn en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con enfermedad de Crohn una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con enfermedad de Crohn una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

Un método para tratar la colitis ulcerosa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis ulcerosa una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis ulcerosa una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

Un método para tratar la colitis colágena en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis colágena una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis colágena una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

Un método para tratar la colitis linfocítica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis linfocítica una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis linfocítica una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

Un método para tratar la colitis isquémica en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis isquémica una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis isquémica una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

Un método para tratar la colitis de derivación en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los

mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis de derivación una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis de derivación una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

Un método para tratar la colitis ulcerosa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis ulcerosa una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con colitis ulcerosa una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

Un método para tratar el síndrome de Behçet en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con síndrome de Behçet una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto con síndrome de Behçet una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

Además se describen en la presente memoria métodos para tratar a un sujeto que tiene o sufre una o más enfermedades, afecciones, síndromes, dolencias, patologías, padecimientos inflamatorios del epitelio, y similares. En un aspecto, se describe en la presente memoria un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del tracto respiratorio, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del tracto respiratorio una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del tracto respiratorio una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

En otro aspecto, se describe en la presente memoria un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria de la mucosa, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria de la mucosa una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria de la mucosa una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

En un aspecto adicional, se describe en la presente memoria un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria de la piel, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria de la piel una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria de la piel una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

En otro aspecto adicional, se describe en la presente memoria un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del tracto GI, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del tracto GI una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del tracto GI una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α proilil-hidroxilasa descritos o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

5 En otro aspecto adicional más, se describe en la presente memoria un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del revestimiento de uno o más órganos y/o glándulas endocrinas principales, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del revestimiento de uno o más órganos y/o glándulas endocrinas principales una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del revestimiento de uno o más órganos y/o glándulas endocrinas principales una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de la HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

15 Todavía en otro aspecto más, se describe en la presente memoria un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del tejido vascular, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del tejido vascular una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del tejido vascular una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria. Otra realización de este método se refiere a administrar a un sujeto que tiene una enfermedad epitelial inflamatoria del tejido vascular una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que comprende una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros agentes farmacéuticos.

25 Además se describe también en la presente memoria el uso de una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para preparar un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria del tejido epitelial intestinal, tal como la enfermedad inflamatoria intestinal, que incluye la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de derivación, síndrome de Behçet y colitis indeterminada. Se describe también en la presente memoria el uso de una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para preparar un medicamento para tratar una enfermedad inflamatoria epitelial, que incluye el tracto respiratorio, la mucosa, la piel, el tracto GI, el revestimiento de los principales órganos y glándulas endocrinas, y el tejido vascular.

35 Formulaciones

Medicamentos y composiciones farmacéuticas

40 La presente divulgación se refiere también a composiciones farmacéuticas que se pueden utilizar como un método para tratar una o más de las enfermedades descritas. Además, las formulaciones descritas se pueden utilizar para preparar un medicamento o una composición farmacéutica útiles para tratar una o más de las enfermedades, afecciones, dolencias, síndromes y similares descritos. Los medicamentos o composiciones farmacéuticas descritos comprenden una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según la presente divulgación.

Un aspecto de las composiciones descritas comprende:

- 45 a) una cantidad eficaz de uno o más de los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa descritos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- b) uno o más excipientes.

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

50 El formulador entenderá que los excipientes se utilizan principalmente para contribuir a la administración de un producto farmacéutico seguro, estable y funcional, ayudando no sólo como parte del vehículo general para la administración sino también como un medio para alcanzar una absorción eficaz por parte del receptor del ingrediente activo. Un excipiente puede cumplir una función tan sencilla y directa como ser una carga inerte, o un excipiente como se usa en la presente memoria puede ser parte de un sistema de estabilización del pH o del recubrimiento para asegurar la administración de los ingredientes de forma segura al estómago. El formulador

55

también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la presente divulgación han mejorado la potencia celular, las propiedades farmacocinéticas, y también han mejorado la biodisponibilidad oral.

Ejemplos no limitativos de composiciones según la presente divulgación incluyen:

- 5 a) de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg de uno o más inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- b) uno o más excipientes.

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

- a) de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de uno o más inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- 10 b) uno o más excipientes.

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

- a) de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de uno o más inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y
- b) uno o más excipientes.

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

- a) una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- b) uno o más agentes quimioterapéuticos o compuestos quimioterapéuticos como se describen adicionalmente en la presente memoria.

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

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

25 acivicina; aclarubicina; hidroclicloruro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidroclicloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidroclicloruro de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidroclicloruro de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel;

30 doxorubicina; hidroclicloruro de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidroclicloruro de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidroclicloruro de epirubicina; erbulozol; hidroclicloruro de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidroclicloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurcitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; hidroclicloruro de gemcitabina;

35 hidroxiaurea; hidroclicloruro de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-la; interferón gamma-lb; iproplatino; hidroclicloruro de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidroclicloruro de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidroclicloruro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidroclicloruro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato;

40 metotrexato sódico; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidroclicloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; hidroclicloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; hidroclicloruro de procarbazona; puromicina; hidroclicloruro de puromicina; pirazofurina; riboprina;

45 rogletimida; safingol; hidroclicloruro de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparfomicina; hidroclicloruro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; hidroclicloruro de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidroclicloruro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa;

50 vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; hidroclicloruro de zorubicina. Otros fármacos anticáncer incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido

aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de los genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-GDP-DL-PTBA; arginina desaminasa;

5 asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; beta-clamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 del virus de la viruela del canario;

10 capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasas (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentaquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona;

15 dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziacuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos;

20 etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; hidrocloreuro de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos

25 inmunoestimulantes; inhibidor de los receptores del factor 1 de crecimiento similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido

30 disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de la matriz; menogarilo; merbarona; meterilina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario de emparejamiento incorrecto; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina;

35 mitonafida; mitoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+estreptocinasas de la pared celular de micobacterias; mopidamol; inhibidor de los genes de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el

40 multisupresor tumoral 1; antineoplásico de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; 06-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxalipatino; oxauromicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauimina; palmitoilrizoxina;

45 ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; paceliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenacinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; hidrocloreuro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de los activadores del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de

50 proteasoma; modulador inmunitario basado en proteína A; inhibidor de proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de proteína ras farnesil transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogetimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1;

55 semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia celular; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína monocatenaria fijadora del antígeno; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista

60 superactivo de los péptidos intestinales vasoactivos; suradista; suramin; swainsonina; glucosaminoglucanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptores de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno;

65 topsentin; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina;

tricitabina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasas; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas de receptores de urocina; vapreotida; variolina B; sistema vectorial de terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalámero. En una realización, el fármaco anticáncer es 5-fluorouracilo, taxol o leucovorina.

Otros agentes quimioterapéuticos que se pueden utilizar en combinación con los inhibidores de HIF-1 α descritos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores mitóticos (alcaloides de la vinca). Estos incluyen vincristina, vinblastina, vindesina y Navelbine™ (vinorelbina, 5'-noranhidroblastina). En otras realizaciones más, los agentes quimioterapéuticos anticancerosos incluyen inhibidores de topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina. Como se usa en la presente memoria, los "compuestos de camptotecina" incluyen Camptosar™ (irinotecan HCl), Hycamtin™ (topotecan HCl) y otros compuestos derivados de camptotecina y sus análogos. Otra categoría de agentes quimioterapéuticos anticancerosos que se pueden utilizar en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria son los derivados de podofilotoxina, tales como etopósido, tenipósido y mitopozida. La presente divulgación engloba además otros agentes quimioterapéuticos anticancerosos conocidos como agentes alquilantes, que alquilan el material genético en las células tumorales. Estos incluyen, sin limitación, cisplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, trimetileno tiofosforamida, carmustina, busulfano, clorambucilo, belustina, mostaza de uracilo, clomafazina y dacarbazina. La divulgación engloba antimetabolitos como agentes quimioterapéuticos. Ejemplos de estos tipos de agentes incluyen arabinósido de citosina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, azatioprina y procarbazona. Una categoría adicional de agentes quimioterapéuticos anticancerosos que se pueden utilizar en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria incluyen antibióticos. Los ejemplos incluyen, sin limitación, doxorubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, mitramicina, mitomicina, mitomicina C y daunomicina. Hay numerosas formulaciones liposómicas comercialmente disponibles para estos compuestos. La presente divulgación engloba además otros agentes quimioterapéuticos anticancerosos incluyendo, sin limitación, los anticuerpos antitumorales, dacarbazina, azacitidina, amsacrina, melfalán, ifosfamida y mitoxantrona.

Los inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos en la presente memoria se pueden administrar en combinación con otros agentes antitumorales, incluyendo agentes citotóxicos/antineoplásicos y agentes antiangiogénicos. Los agentes citotóxicos/antineoplásicos se definen como agentes que atacan y destruyen las células cancerosas. Algunos agentes citotóxicos/antineoplásicos son agentes alquilantes, que alquilan el material genético en las células tumorales, por ejemplo, cisplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, trimetileno-tiofosforamida, carmustina, busulfano, clorambucilo, belustina, mostaza de uracilo, clomafazina y dacabazona. Otros agentes citotóxicos/antineoplásicos son antimetabolitos para las células tumorales, por ejemplo, arabinósido de citosina, fluorouracilo, metotrexato, mercaptopurina, azatioprina y procarbazona. Otros agentes citotóxicos/antineoplásicos son antibióticos, por ejemplo, doxorubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, mitramicina, mitomicina, mitomicina C y daunomicina. Hay numerosas formulaciones liposómicas comercialmente disponibles para estos compuestos. También otros agentes citotóxicos/antineoplásicos son inhibidores de la mitosis (alcaloides de la vinca). Estos incluyen vincristina, vinblastina y etopósido. Diversos agentes citotóxicos/antineoplásicos incluyen taxol y sus derivados, L-asparaginasa, anticuerpos antitumorales, dacarbazina, azacitidina, amsacrina, melfalán, VM-26, ifosfamida, mitoxantrona y vindesina.

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

- a) una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de HIF-1 α proil-hidroxilasa descritos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- b) una o más vacunas para el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

Las composiciones descritas y la forma de las preparaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos útiles para tratar la colitis y otras enfermedades y síndromes inflamatorios intestinales solos, o en combinación con otro fármaco u otro agente terapéutico, entre otros, un agente quimioterapéutico o un compuesto quimioterapéutico, pueden variar según la vía de administración prevista.

Las preparaciones administradas oralmente pueden estar en la forma de sólidos, líquidos, emulsiones, suspensiones o geles, o en formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, como comprimidos o cápsulas. Los comprimidos se pueden preparar en combinación con otros ingredientes utilizados habitualmente, tales como talco, aceites vegetales, polioles, gomas, gelatina, almidón y otros excipientes. Los compuestos útiles para tratar la colitis y otras enfermedades y síndromes inflamatorios del intestino se pueden dispersar en o combinar con un vehículo líquido adecuado en soluciones, suspensiones o emulsiones.

Las composiciones parenterales previstas para inyección, ya sea subcutánea, intramuscular o intravenosa, se pueden preparar como líquidos o como formas sólidas para disolución en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Tales preparaciones son estériles, y los líquidos a ser inyectados por vía intravenosa deben ser isotónicos. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, dextrosa, solución salina y glicerol.

La administración de sales farmacéuticamente aceptables de las sustancias descritas en la presente memoria se incluye dentro del alcance de la presente divulgación. Tales sales se pueden preparar a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminoácidos básicos y similares. Para una exposición útil de sales farmacéuticas, véase S.M. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* 66: 1-19 (1977).

Las sustancias para inyección se pueden preparar en forma farmacéutica unitaria en ampollas o en envases multidosis. Los compuestos útiles para tratar la colitis y otras enfermedades y síndromes inflamatorios del intestino o las composiciones que comprenden uno o más compuestos útiles para tratar la colitis y otras enfermedades y síndromes inflamatorios del intestino a ser administrados pueden estar presentes en formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o preferiblemente acuosos. Alternativamente, la sal del inhibidor de HIF-1 α proil-hidroxilasa puede estar en forma liofilizada para reconstitución, en el momento de la administración, con un vehículo adecuado, tal como agua estéril exenta de pirógenos. Tanto los líquidos como las formas liofilizadas que se van a reconstituir comprenderán agentes, preferiblemente tampones, en cantidades necesarias para ajustar convenientemente el pH de la solución inyectada. Para cualquier uso parenteral, particularmente si la formulación es para ser administrada por vía intravenosa, la concentración total de solutos debe ser controlada para hacer la preparación isotónica, hipotónica o débilmente hipertónica. Son preferibles los materiales no iónicos, tales como azúcares, para ajustar la tonicidad, y es particularmente preferible la sacarosa. Cualquiera de estas formas puede comprender además agentes de formulación adecuados, tales como almidón o azúcar, glicerol o solución salina. Las composiciones por unidad de dosis, tanto si son líquidas como sólidas, pueden contener de 0,1 % a 99 % de material de polinucleótido.

Procedimientos

Ensayo de actividad de EGLN-1

La actividad de la enzima EGLN-1 (o EGLN-3) se determina utilizando espectrometría de masas (ionización por desorción láser asistida por matriz, MS de tiempo de vuelo, MS MALDI-TOF). Se prepara EGLN-1-179/426 humana recombinante como se ha descrito anteriormente y en los Datos suplementarios. Se prepara EGLN-3 humana recombinante de longitud completa de una manera similar, sin embargo, es necesario utilizar la fusión His-MBP-TVMV-EGLN-3 para el ensayo debido a la inestabilidad de la proteína escindida. Para ambas enzimas, se utiliza como sustrato el péptido HIF-1 α correspondiente a los residuos 556-574. La reacción se lleva a cabo en un volumen total de 50 μ L que contiene TrisCl (5 mM, pH 7,5), ascorbato (120 μ M), 2-oxoglutarato (3,2 μ M), HIF-1 α (8,6 μ M) y seroalbúmina bovina (0,01 %). Se añade la enzima, una cantidad predeterminada para hidroxilar el 20 % de sustrato en 20 minutos, para iniciar la reacción. Cuando se utilizan inhibidores, los compuestos se preparan en sulfóxido de dimetilo a una concentración final de ensayo de 10 veces. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene transfiriendo 10 μ L de la mezcla de reacción a 50 μ L de una solución matriz de espectrometría de masas (ácido α -ciano-4-hidroxicinámico, 5 mg/mL en acetonitrilo al 50 %/TFA al 0,1 %, NH₄PO₄ 5 mM). Se aplican en manchas dos microlitros de la mezcla sobre una placa diana de MS MALDI-TOF para análisis con un Applied Biosystems (Foster City, CA) 4700 Proteomics Analyzer TOF-MALDI MS equipado con un láser de Nd:YAG (355 nm, ancho de pulsos de 3 ns, tasa de repetición de 200 Hz). El producto peptídico hidroxilado se identifica a partir del sustrato por el aumento de 16 Da. Los datos definidos como el porcentaje de la conversión del sustrato a producto se analizan en GraphPad Prism 4 para calcular los valores de IC₅₀.

Ensayo con ELISA de VEGF

Se siembran células HEK293 en placas recubiertas con poli-lisina de 96 pocillos a 20.000 células por pocillo en DMEM (10 % de FBS, 1 % de NEAA, 0,1 % de glutamina). Después de incubación durante la noche, las células se lavan con 100 μ L de Opti-MEM (Gibco, Carlsbad, CA) para eliminar el suero. El compuesto en DMSO se diluye seriadamente (a partir de 100 μ M) en Opti-MEM y se añade a las células. El medio acondicionado se analiza para determinar VEGF con un kit de inmunoensayo de VEGF humano Quantikine (R&D Systems, Minneapolis, MN). Las medidas de la densidad óptica a 450 nm se registran utilizando Spectra Max 250 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los datos definidos como % de estimulación de DFO se utilizan para calcular los valores de EC₅₀ con el software GraphPad Prism 4 (San Diego, CA).

Estudio de las extremidades traseras isquémicas de ratón

Todo el trabajo con animales se lleva a cabo de conformidad con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (National Academy of Sciences; Copyright 01996). En estos experimentos se utilizaron ratones C57B1/6 machos de 9-10 semanas de edad de Charles River Laboratory (Portage, MI). Se administra a los ratones por vía oral el vehículo (tampón de carbonato acuoso, 50 mM; pH 9,0) o el compuesto a ensayar en vehículo a 50 mg/kg o 100 mg/kg. Los animales reciben la dosis tres veces: el día 1 a las 8 AM y 5 PM, y el día 2 a las 8 AM. Una hora después de la primera dosis, se realiza la ligadura arterial unilateral bajo anestesia utilizando isoflurano. La arteria femoral se liga en la zona proximal al origen de la arteria poplítea. La extremidad contralateral se somete a un procedimiento quirúrgico simulado. La ligadura se realiza de forma alterna entre las extremidades traseras derecha e izquierda.

izquierda. Dos horas después de la administración de las 8 AM el día 2, se obtiene sangre por punción ventricular mientras los ratones están anestesiados con isoflurano. Las muestras de suero para el análisis de EPO se obtienen utilizando tubos de separación de suero y coágulo en gel. Se recogen el corazón, el hígado, y los músculos gastrocnemios, se congelan criogénicamente en nitrógeno líquido, y se conservan a -80 °C hasta su uso.

5 Ensayo de EPO en suero de ratón

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

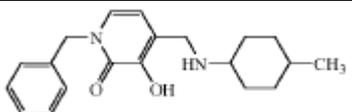
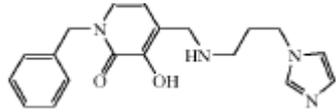
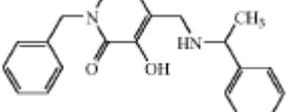
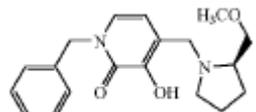
Análisis de transferencia Western de HIF en tejido de ratón

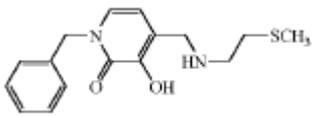
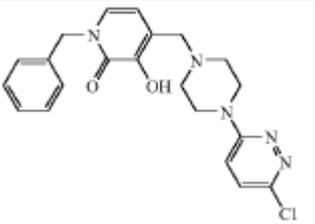
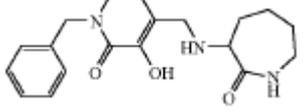
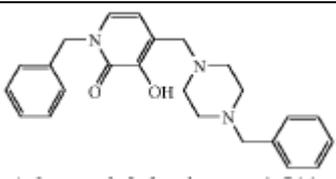
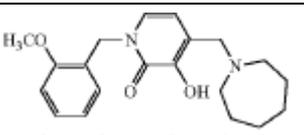
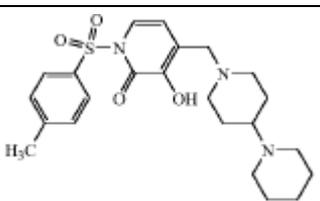
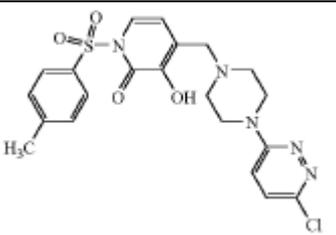
10 Los tejidos de los ratones conservados a -80 °C se pulverizan con mortero y mano de mortero enfriados con nitrógeno líquido. Los extractos nucleares se preparan utilizando un kit NE-PER (Pierce Biotechnology). Para la inmunoprecipitación, se añade extracto nuclear al anticuerpo monoclonal para HIF-1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

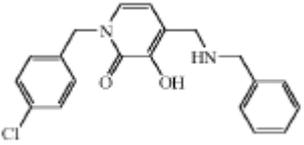
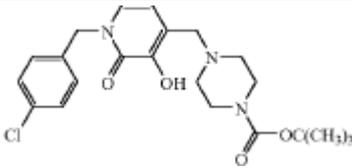
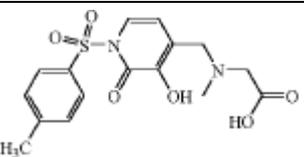
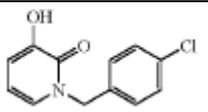
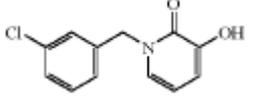
La siguiente Tabla VIII proporciona ejemplos no limitativos de la respuesta *in vivo* para compuestos según la presente divulgación, por ejemplo, la inhibición de HIFPH2 (EGLN1) y la estimulación de VEGF.

25

Tabla VIII

Nº	Compuesto	HIFPH2 IC ₅₀ (μ M)	VEGF IC ₅₀ ($^{-1}$ M)
C17	 1-bencil-3-hidroxi-4-[(4-metilciclohexilamino)metil]piridin-2(1H)-ona	11	27,4
C35	 1-bencil-3-hidroxi-4-[[3-(1H-imidazol-1-il)propilamino]metil]piridin-2(1H)-ona	12	42,5
C14	 1-bencil-3-hidroxi-4-[(1-feniletilamino)metil]piridin-2(1H)-ona	12	20,6
B5	 (R)-1-bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona	9	53

Nº	Compuesto	HIFPH2 IC ₅₀ (µM)	VEGF IC ₅₀ (- ¹ M)
C33	 <p>1-bencil-3-hidroxi-4-[[2-(metiltio)etilamino]metil]piridin-2(1H)-ona</p>	16	53
B14	 <p>1-bencil-3-hidroxi-4-[[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]metil]piridin-2(1H)ona</p>	11	78
C19	 <p>3-[(1-bencil-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)metilamino]azepan-2-ona</p>	12	62,9
B9	 <p>1-bencil-3-hidroxi-4-[[4-bencilpiperazin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona</p>	17	12,6
A18	 <p>1-(2-metoxibencil)-3-hidroxi-4-(azepan-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona</p>	18	29,2
D10	 <p>1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-hidroxi-4-(1,4'-bipiperidin-1'-ilmetil)piridin-2(1H)-ona</p>	4,4	27
D14	 <p>1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-3-hidroxi-4-[[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]metil]piridin-2(1H)-ona</p>	12	19

Nº	Compuesto	HIFPH2 IC ₅₀ (µM)	VEGF IC ₅₀ (- ¹ M)
C1	 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-4-[(4-bencilamino)metil]piridin-2(1H)-ona	12	42
A41	 4-{4-clorobencil}-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]metil}piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	14	16,6
E33	 ácido 2-[[[(3-hidroxi-2-oxo-1-tosil-1,2-dihidropiridin-4-il)metil]](metil)amino]acético	21	2,1
F3	 1-(4-clorobencil)-3-hidroxi-2(1H)-ona	1,2	7,4
F2	 1-(3-clorobencil)-3-hidroxi-2(1H)-ona	5	>100

El compuesto F2 se ensayó adicionalmente en el ensayo de EPO en suero de ratón descrito en la presente memoria anteriormente y se encontró que tenía una EC₅₀ de EPO = 14 µM.

5 Los compuestos, composiciones y métodos descritos estabilizan el HIF-1α y el HIF-2α, así como otros factores que están presentes en un sistema inmunitario afectado, agotado o sobrecargado por la presencia de un estado patológico y las manifestaciones del estado patológico, entre otras, diarrea y dolor intestinal. Los compuestos descritos se pueden utilizar para tratar la colitis y otras enfermedades inflamatorias del intestino, entre otras, colitis indeterminada, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable y colitis isquémica, y se pueden administrar conjuntamente con otro fármaco de terapia para la enfermedad del intestino.

10 Estudio de colitis inducida

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

20 El compuesto A41 se administró diariamente por medio de una inyección subcutánea de 100 µL en la nuca. Los animales fueron tratados con 0,3, 1,0 o 5,0 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII o 100 µL de vehículo con ciclodextrina. Se observó muda y calvicie en los sitios de inyección en todos los grupos. También se observó

fibrosis leve durante el examen post mortem debido a la inyección repetida en el sitio de la nuca y la acumulación del vehículo.

5 Los pesos de los animales se midieron cada 24 horas a lo largo del experimento desde un día antes de la inducción de la enfermedad (día -1). Tras el sacrificio, se midió la longitud del colon para evaluar la fibrosis y el acortamiento. El colon fue extirpado para su análisis. Se tomaron muestras y se fijaron en formalina al 4 % para análisis histológico. Se extrajo sangre mediante punción cardíaca para análisis de hematocrito y el resto se conservó para análisis de suero.

10 La Figura 1 representa los resultados de este estudio. El grupo de control que no recibió colitis inducida por TNSB y que sólo recibió vehículo se muestra por la línea indicada con círculos sólidos (●). Esta línea es plana y muestra que esencialmente no hubo pérdida de peso en este grupo. Los datos representados por cuadrados sólidos (■) representan animales de control que tenían colitis inducida por TNSB y que sólo recibieron pretratamiento con vehículo. Por lo tanto, para los dos grupos de animales que no reciben una dosis de pretratamiento de un compuesto descrito en la Tabla VIII, los círculos sólidos (●) representan animales sanos, mientras que los cuadrados sólidos (■) representan animales con colitis inducida por TNSB. Al comparar estas dos líneas, se prueba que la colitis inducida por TNSB causó al menos aproximadamente un 20 % de pérdida de peso en los animales no tratados que tenían enfermedad inducida.

20 Los animales con colitis inducida por TNSB que fueron pretratados con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII (círculos abiertos (○)) mantuvieron su peso a lo largo de este estudio. Los animales sin colitis inducida por TNSB que fueron pretratados con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII (triángulos sólidos (▲)) tuvieron una ligera pérdida de peso, pero la masa corporal volvió a ser casi normal a lo largo de este estudio.

25 Los animales con colitis inducida por TNSB que fueron pretratados con 1 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII (diamantes sólidos (◆)) perdieron aproximadamente el 10 % de su masa corporal antes del día 1, pero comenzaron a recuperar la masa corporal a lo largo del estudio. Los animales con colitis inducida por TNSB que fueron pretratados con 0,3 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII (triángulos invertidos sólidos (▼)) perdieron menos masa corporal a un ritmo más lento antes del día 3.

Las Figuras 2a, 2b y 2c representan la inversión de tres indicadores clínicos para animales en 4 días de estudio. La longitud del colon es un marcador de la inflamación del colon y se refleja como un mayor acortamiento debido al aumento de la fibrosis asociada con la inflamación.

30 La Figura 2a representa el porcentaje de longitud del colon encontrado en los siguientes grupos de tratamiento: (A) ratones sanos; (B) ratones que tienen colitis inducida por TNBS tratados con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII a partir del día -1; (C) ratones que tienen colitis inducida por TNBS tratados con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII a partir del día +2; y (D) ratones que tienen colitis inducida por TNBS que reciben sólo vehículo.

35 La Figura 2b representa las puntuaciones de la actividad de la enfermedad para los animales tratados en este estudio. La gravedad de la inflamación se documentó macroscópicamente, considerando los cambios de peso corporal y el aspecto general (pelo, vivacidad). Se puntuaron las heces y el sangrado rectal, y el color, la distensión y la apariencia serosa del colon directamente después de la apertura del abdomen. Se asignó una puntuación macroscópica máxima de 12 puntos, según lo siguiente: cuando los ratones adolescentes ganan al menos un 5 % de peso corporal por semana, el cambio de peso corporal de más del 5 % se puntuó como 0, ganancia de 0-5 % = 1, pérdida de peso corporal = 2. El pelo era normal (0) o sin brillo (1); los ratones eran vivaces (0) o apáticos (1). Las heces eran normales (0), semilíquidas (1) o líquidas (2). El sangrado rectal recibió 1 punto. El color del colon era normal (0) o rojo (1); la distensión estaba ausente (0) o era notable (1). El aspecto seroso era normal (0) o engrosado (1). Los grupos representados en la Figura 2b son los siguientes: (A) ratones sanos; (B) ratones que tienen colitis inducida por TNBS tratados con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII a partir del día 1; (C) ratones que tienen colitis inducida por TNBS tratados con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII a partir del día +2; y (D) ratones que tienen colitis inducida por TNBS que reciben sólo vehículo.

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

50 La Figura 2c muestra el recuento total de leucocitos del ganglio linfático mesentérico (MLN) para animales que reciben vehículo (A), con colitis inducida por TNBS que reciben sólo vehículo de etanol (B), animales sin colitis inducida por TNBS que reciben 10 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII (C); y animales que tienen colitis inducida por TNSB y que reciben 10 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII (D). Como se puede ver a partir de estos datos, los animales que reciben un tratamiento con un compuesto descrito en la Tabla VIII tuvieron un recuento de leucocitos más bajo que los animales con colitis inducida que no recibieron ningún fármaco.

55 La Figura 3 representa el cambio en los niveles de hematocrito para los diferentes grupos de este estudio. El grupo A (control sano) no fue sometido a colitis inducida por TNSB y sólo recibió un pretratamiento con vehículo; el grupo B fue sometido a colitis inducida por TNSB y sólo recibió un pretratamiento con vehículo; el grupo C no fue sometido

a colitis inducida por TNSB pero recibió un pretratamiento de 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII; el grupo D fue sometido a colitis inducida por TNSB y recibió un pretratamiento de 0,3 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII; el grupo E fue sometido a colitis inducida por TNSB y recibió un pretratamiento con 1 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII; y el grupo F fue sometido a colitis inducida por TNSB y recibió un pretratamiento con 5 mg/kg de un compuesto descrito en la Tabla VIII. Como se prueba por estos datos, para los animales pretratados con un compuesto descrito en la Tabla VIII no hubo cambios en los niveles de hematocrito.

Modelo de xenoinjerto: carcinoma de colon 26 de ratón

Se inocularon ratones lampiños (Harlan Sprague Dawley, Inc., Indianapolis IN) subcutáneamente en el flanco derecho con 0,1 mL de una mezcla de NaCl al 0,9 % que contenía una suspensión de células tumorales Mouse Colon 26 (aproximadamente 1×10^6 células/ratón). Nueve días después de la inoculación, se midieron los tumores resultantes utilizando calibres vernier y se calculó el peso del tumor mediante la fórmula:

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

en donde la anchura se puede tomar como el diámetro más pequeño y la longitud como el diámetro más grande del tumor. Se seleccionaron entonces veinticuatro ratones con tumores en el intervalo de 75-144 mg. Se distribuyeron los ratones aleatoriamente en tres grupos de ocho ratones cada uno. Se tomó el peso corporal de cada animal cuando los ratones fueron emparejados el día uno y se registró. Se tomaron después los pesos corporales dos veces por semana a partir de entonces junto con las medidas del tumor. Véase Britten C.D. et al., "Enhanced antitumor activity of 6-hydroxymethyl-acylfulvene in combination with irinotecan and 5-fluorouracil in the HT29 human colon tumor xenograft model". Cancer Res 1999; 59: 1049-53.

A partir del día 1, se administró 5-fluorouracilo (5-FU) intravenosamente una vez al día durante cinco días a cada animal (grupos 1-3). A partir del día 2, se administró subcutáneamente un compuesto descrito en la Tabla VIII cada dos días en 3 administraciones (días 2, 4 y 6) a dosis de 5 mg/kg (grupo 2) o de 10 mg/kg (grupo 3) . El estudio finalizó el día 27 cuando el peso del tumor del grupo de control alcanzó un promedio de 1926,9 mg. Se sacrificaron los ratones y se recogieron los tumores de todos los ratones. Todos los animales sobrevivieron el ciclo completo de este estudio. Se registró el peso real de cada tumor. La Tabla IX a continuación muestra los resultados de este estudio.

Tabla IX

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

* El inhibidor es un compuesto descrito en la Tabla VIII

Como se muestra en la Tabla IX, el peso total del tumor se redujo más significativamente en los dos grupos que recibieron un compuesto descrito en la Tabla VIII en combinación con 5-fluorouracilo que en el grupo 1 que recibió 5-fluorouracilo solo. La contracción media del tumor para los animales del grupo 3 fue del 87 %, con un animal que tuvo una contracción completa del tumor.

Kits

Se describen también kits que comprenden los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa que van a ser administrados a un ser humano o a un mamífero que padece o está diagnosticado de una o más enfermedades o afecciones que afecten al tejido epitelial intestinal, entre otras, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis de derivación, síndrome de Behçet y colitis indeterminada. Los kits pueden comprender una o más dosis unitarias envasadas de una composición que comprende uno o más inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa para ser administrados a un ser humano o mamífero. Las ampollas de dosis unitarias o los envases multidosis, en los que los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa a ser administrados se envasan antes del uso, pueden comprender un recipiente herméticamente sellado que encierra una cantidad de polinucleótido o solución que contiene una sustancia adecuada para una dosis farmacéuticamente eficaz del mismo, o múltiplos de una dosis eficaz. El inhibidor de HIF-1 α prolil-hidroxilasa se puede envasar como una formulación estéril, y el recipiente sellado herméticamente se diseña para conservar la esterilidad de la formulación hasta su uso.

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

Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de formas farmacéuticas sólidas, semi-sólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, lociones, cremas, geles, o similares, preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración única de una dosis precisa. Las composiciones incluirán, como se señaló anteriormente, una cantidad eficaz del inhibidor de HIF-1 α prolil-hidroxilasa en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, excipientes, adyuvantes, diluyentes, etc.

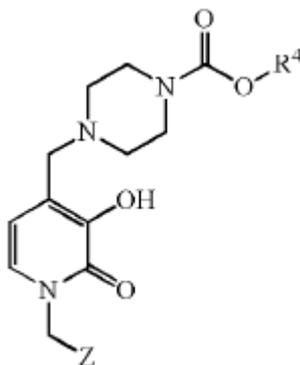
Para las composiciones sólidas, los excipientes sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo como se describe en la presente memoria y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, dextrosa, solución salina acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar así una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a ser administrada puede contener también cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos actuales de preparación de tales formas farmacéuticas son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, citado anteriormente.

La administración parenteral, si se usa, se caracteriza generalmente por inyección. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, bien como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o bien como emulsiones. Un enfoque más recientemente revisado para la administración parenteral implica el uso de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida, de forma que se mantenga un nivel constante de dosis. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N^o 3.710.795.

Cuando los inhibidores de HIF-1 α prolil-hidroxilasa van a ser administrados a un mamífero distinto de un ser humano, el mamífero puede ser un primate no humano, un caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o un roedor. Los términos ser humano y mamífero no indican una edad o sexo particular. Por lo tanto, pretenden estar incluidos los sujetos adultos y los recién nacidos, así como los fetos, tanto machos como hembras. Un paciente, sujeto, ser humano o mamífero se refiere a un sujeto aquejado de una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en la regulación de una HIF-1 α prolii-hidroxilasa, en donde el compuesto tiene la fórmula:



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

R⁴ es alquilo C₁-C₄ lineal o alquilo C₃-C₄ ramificado;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde R⁴ se selecciona entre metilo, etilo y terc-butilo.

10 3. El compuesto para uso según las reivindicaciones 1 o 2, en donde Z se selecciona entre 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, o 4-fluorofenilo.

4. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la regulación trata una enfermedad epitelial inflamatoria en un sujeto.

5. El compuesto para uso según la reivindicación 4, en donde la enfermedad epitelial inflamatoria es una enfermedad inflamatoria del intestino.

15 6. El compuesto para uso según la reivindicación 5, en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es colitis.

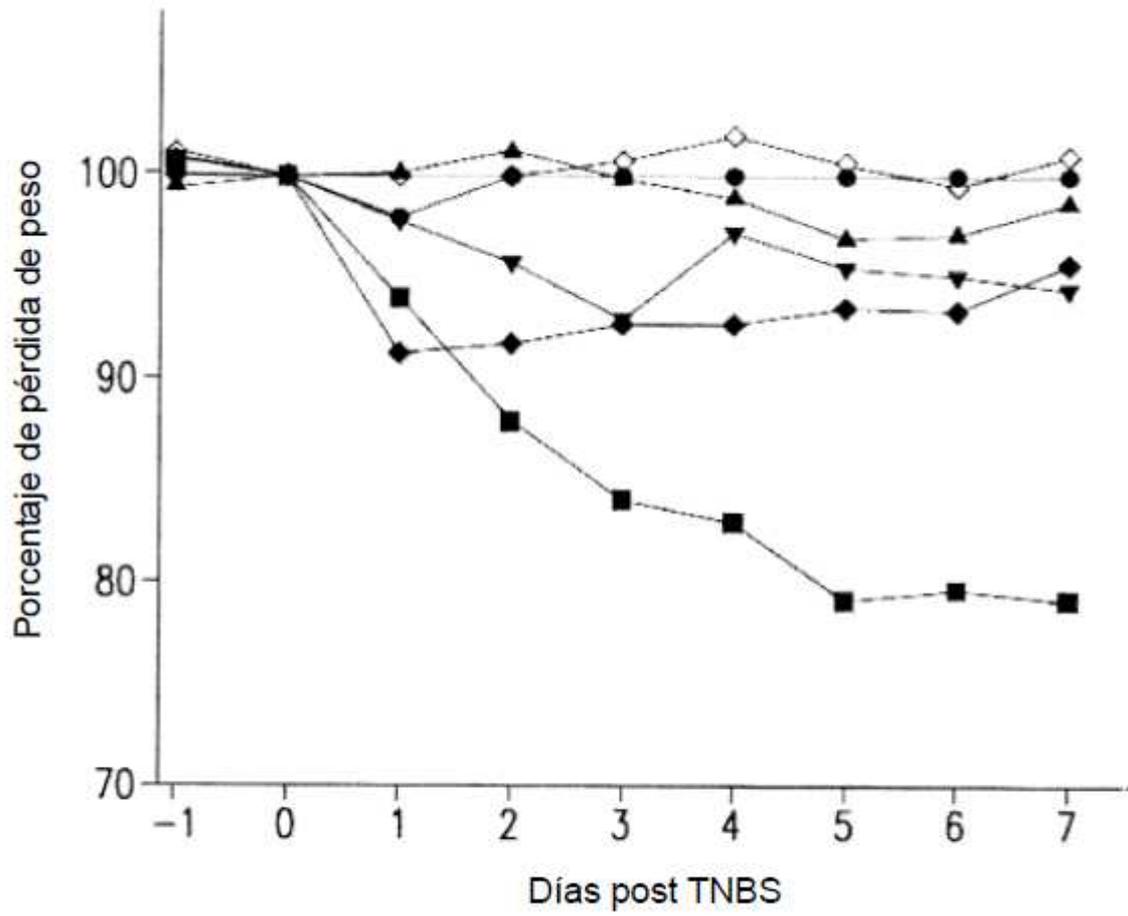


FIG. 1

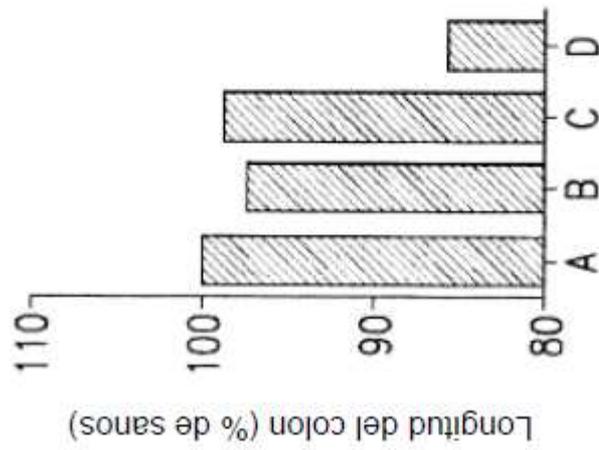


FIG.2a

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

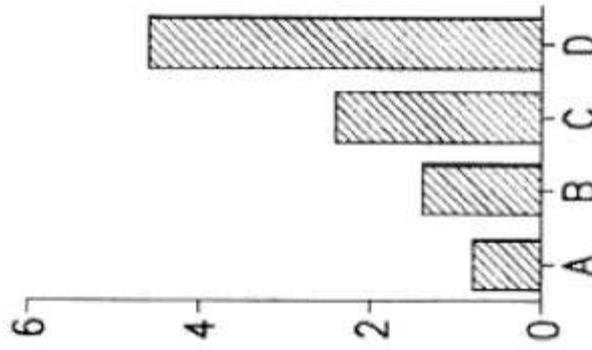


FIG.2b

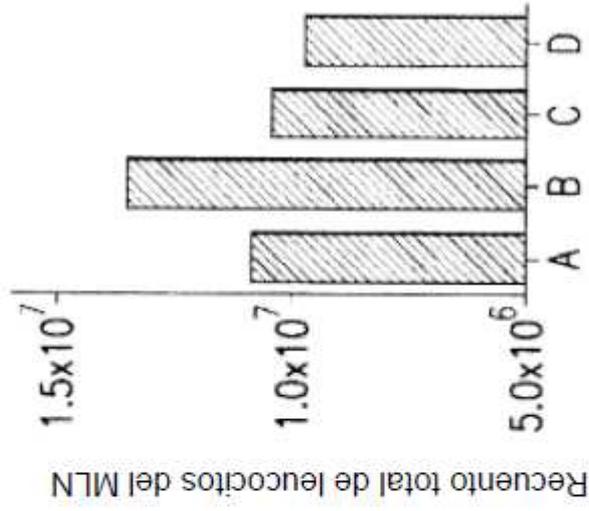


FIG.2c

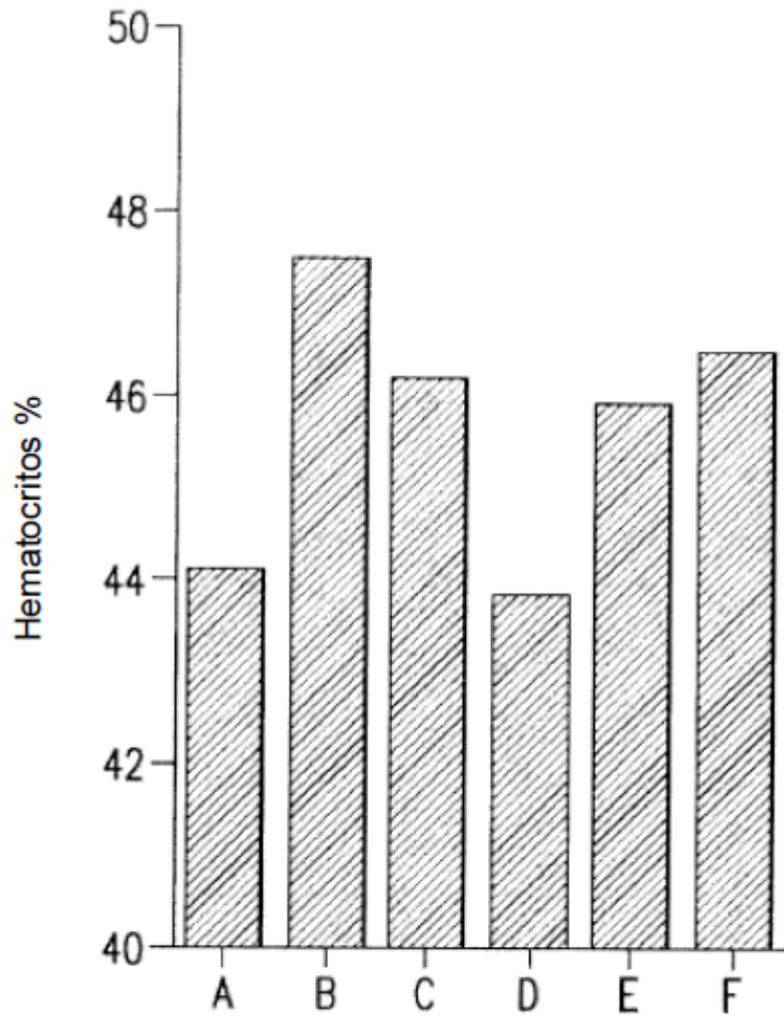


FIG.3